

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE....



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

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

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov
Zoran Andelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović.

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglešić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Dokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)
Dejan Petrović (Kragujevac).

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Štampa: SVEN - Niš
Tiraž: 300

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

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

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

1. Distribucija tipova HPV kod histološki dokazanih intraepithelialnih neoplazija grlića materice

Distribution of HPV types in histologically proven intraepithelial cervical neoplasia

Vaso Korunoski, P. Korunoska, G. Dimitrov

5. Stanje zdravlja prvog stalnog molara nekada i sada

The state of health of the first permanent molar - before and now

Samela Š. Pašović, M. Demirović, Z. Milojković

PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

9. Endoskopska retrogradna holangiopan-kreatografija - rendgenološki aspekti

Endoscopic retrograde cholangiopancreatographz – radiologica aspect

Rade R. Babić, A. Nagorni, I. Nagorni, D. Mitrović, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić

13. Autoimune trombocitopenije

Autoimmune thrombocytopenia

Nataša Zdravković, N. Zdravković

ODABRANI RADOVI

SELECTED ARTICLES

17. Demencija

Dementia

Nenad Zdravković, N. Zdravković

23. Upotreba atipičnih neuroleptika u tretmanu bihevioralnih simptoma psihijatrijskih poremećaja (BSPD) kod psihoorganskog sindroma i starije populacije

The use of atypical neuroleptika in the treatment of biochemistry symptoms of psychiatric disorders (BSPD) in psychoorganic syndrome and the old population

Goran Tojaga

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

DISTRIBUCIJA TIPOVA HPV KOD HISTOLOŠKI DOKAZANIH INTRAEPITHELIALNIH NEOPLAZIJA GRLICA MATERICE

Vaso Korunoski¹, P. Korunoska¹, G. Dimitrov²

¹ Privatna zdravstvena organizacija "Korunoski MVR" Skoplje

² Univerzitetska Ginekološko-akušerska klinika Skoplje

SAŽETAK

Infekcije humanim papiloma virusom (HPV) su povezane sa promenama niskog stepena (LSIL) i visokog stepena (HSIL), koje su prekursori intraepitelne lezije grlica materice kao invazivnog raka grlica materice (ICC). Pronađeno je više od 200 genotipova, podtipova i varijanti HPV, od kojih su oko 14 klasifikovana kao onkogeni. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije i GLOBOCAN za 2012. godinu, u svetu rak grlica materice je četvrti najčešći tip raka kod žena, a sedmi generalno u populaciji. U 85% novih slučajeva nastaju u nerazvijenim zemljama. Iz tih razloga napravili smo studiju i otkrili da su HPV tipovi 16, 18, 45, 31, 33 i 52 bili najčešći kod invazivnog cervikalnog karcinoma. Naši podaci pokazuju da vakcina sa HPV genotipom 16, 18, 6 i 11 može da pomogne u sprečavanju ICC u ovom regionu; dodavanje HPV genotipa 31, 33, 35, 45, 52, 58 i 68 može pomoći u povećanju prevencije do 91% ICC.

Ključne reči: HPV, CIN I, CIN II, CIN III, ICC, vakcina protiv HPV

SUMMARY

Infection with human papilloma virus (HPV) associated with changes in the low level (LSIL) and high (HSIL), which are precursors of intraepithelial lesions of the cervix as well as invasive cervical cancer (ICC). More than 200 genotypes, subtypes and variants of HPV are found, of which about 14 are classified as oncogenes. According to the World Health Organization and the GLOBOCAN 2012, the world's cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women and the seventh in the general population. In 85% of new cases occur in underdeveloped countries. From these reasons, we made a study and found that HPV type 16, 18, 45, 31, 33, 52 were the most common in invasive cervical cancer. Our data indicate that the HPV vaccine against genotypes 16, 18, 6, 11 can help prevent the ICC in the region; adding HPV genotypes 31, 33, 35, 45, 52, 58, 68 can help increase prevention to 91% of ICC.

Key words: HPV, CIN I, CIN II, CIN III, ICC, the vaccine against HPV

UVOD

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije i GLOBOCAN za 2012. godinu, u svetu rak grlica materice je četvrti najčešći tip raka kod žena, a sedmi generalno u populaciji. U 85% novi slučajevi nastaju u nerazvijenim zemljama. Najmanja učestalost i najmanja smrtnost javila se u zapadnoj Aziji, Australiji, Novom Zelandu i zapadnoj Evropi. Po podacima GLOBOCAN od 2000. godine, u svetu otprilike svakih 3 minuta jedna žena umre od raka grlica materice.

Skvamozni karcinom grlica materice proizlazi iz preinvazivnih oblika preko svojih intraepitelijalnih prekursora. Pronalazak i njihovo uklanjanje ili uništenje se koristi u prevenciji ovog fatalno-invazivnog karcinoma. Nema sumnje da

eksfolijativna citologija uvedena u praksu 1943. godine, Papanicolaou i Trout imaju najvažniju ulogu u smanjivanju smrtnosti od raka grlica materice.

Infekcije humanim papiloma virusom (HPV) su povezane sa promenama niskog stepena (LSIL) i visokog stepena (HSIL), koje su prekursori intraepitelne lezije grlica materice kao invazivnog raka grlica materice (ICC). Pronađeno je više od 200 genotipova, podtipova i varijanti HPV, od kojih su oko 14 klasifikovana kao onkogeni. HR-HPV DNK je otkriven u skoro svim slučajevima intracervikalnog karcinoma (ICC). U razvijenim i u mnogim manje razvijenim zemljama pravi se procena efektivnosti profilaktičke vakcine protiv HR-HPV 16 i 18 i dalji razvoj vakcina zavisće od znanja o distribuciji ovih HPV genotipova u različitim regionima.

Tipovi HPV 16 i 18 su konstantno dva najčešća tipa u invazivnim karcinomima - globalno. Jedna studija sugerije da bi vakcinacija protiv HPV-16 i 18 sprečila skoro 70-80% ICC u svetskim razmerama. Međutim, podaci prikupljeni iz različitih zemalja pokazali su oscilacije u distribuciji i drugih ređih onkogenih tipova HPV između regionala. S obzirom na različitu senzitivnost i specifičnost citologije, različitu pokrivenost skriningom i različitu učestalost najčešćih HR-HPV genotipova, može se reći da svaki region ima svoje najefikasnije sredstvo za dugoročnu prevenciju ICC.

U Makedoniji, prosečna učestalost invazivnih karcinoma grlića materice u periodu od 1989. do 1997. godine bila je 12,2 na 100.000, dok su se prekurzorne lezije za isti period kretele od 7,2 do 7,5 na 100.000.

Cilj istraživanja naše studije je bio da se utvrdi prevalencija humanog papiloma virusa (HPV) tipovi 16 i 18, kod žena sa prekanceroznim promenama na grliću materice izazvanih rizičitim HPV u odnosu na kolposkopske i histološke nalaze.

MATERIJALI I METODE

Izvedena studija je retrospektivno-prospektivna i obuhvata 195 pacijentkinja sa citološki verifikovanim promenama ćelija grlića materice testom po Papanicolau u periodu od 1. 9. 2014. do 1. 9. 2015. godine.

Korišćeni podaci za ovu studiju dobijeni su brisevima iz naše ordinacije za ginekologiju i akušerstvo PZU KORUNOSKI MVR u Skoplju i citološke laboratorije UGAK (Univerzitetska ginekološka klinika) u Skoplju.

Molekularni testovi (HPV tipizacije) su izvedeni u genetičkoj laboratoriji MANU (Makedonska akademija nauka i umetnosti i laboratorije za detekciju humanog papiloma virusa na UGAK u Skoplju).

Biopsije PVU i Endocervikalne kiretaže koje smo uradili u našoj ordinaciji (PZU Korunoski MVR), patohistološke nalaze dobili smo od Odeljenja za kliničku histopatologiju i citologiju na Univerzitetskoj klinici za radioterapiju i

onkologiju u Skoplju, Institut za patologiju Skoplje, kao i u privatnoj laboratoriji za citologiju i histopatologiju Histolab u Skoplju.

Od svake pacijentkinje uzeto je po dva uzorka brisa grlića materice koršćenjem četkice i Citobrush. Jedan primerak je standardno premazivanje četkicom na staklenu pločicu za citološku procenu za PAP pacijentice. Drugi uzorak je sakupljen korišćenjem Citobrush u medijumu za HPV tipizaciju.

Kolposkopija je izvedena posle prikupljanja uzoraka.

Biopsije lezije dobijene su tokom kolposkopije kada je indikovano i kod pacijentice sa pozitivnim nalazima citologije i HPV tipizacije i tretirane su na odgovarajući način. Preostali pacijenti su dobili povratne izveštaje za praćenje rezultata u roku od dve nedelje, pa su shodno tome i tretirani.

Pozitivni nalazi, CIN i karcinom PVU, Papanicolaou brisevi i biopsije PVU i ECC su obrađeni i pročitani korišćenjem standardnih konvencija.

Cito-patološka obrada rezultata je klasifikovala rezultate po Bethesda. Rezultati su zatim kodirani kao "bez dokaza o citološkoj abnormalnosti", ASCUS, "laka displazija" uključujući LSIL i CIN1, "teška displazija" uključujući HSIL i CIN2-3, ili "rak" koji je obuhvatao karcinom skvamoznih ćelija grlića materice.

REZULTATI

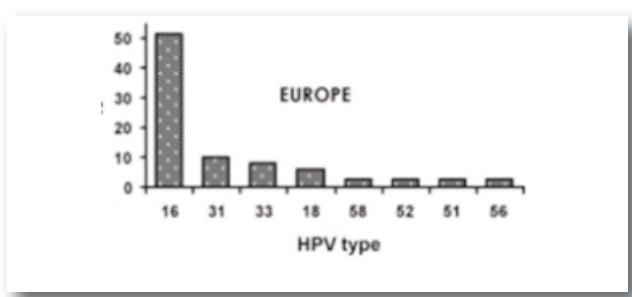
Statistička analiza, za svaku krajnju bolest (CIN1, CIN2-3, ICC i žene bez dokaza cervikalnih displazija), izračunava se za pojedinačne i višestruke HPV infekcije, koje su grupisane prema potencijalnoj onkogenosti po sistematizaciji SZO. Grupa I obuhvata visoko rizične (HR) ili najsnažnijeg tipa HPV 16, zatim HPV18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, i 59; grupa II A uključuje HPV68; grupu II B obuhvata HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73 i 82 virusa koji su sa ograničenim dokazima za pojavu humanog karcinoma grlića materice i grupa III uključuje viruse sa niskim rizikom (LR) HPV tipovi 6 i 11. Procenili smo prosečan broj HPV infekcija po svakoj ženi, jer

je ukupan broj HPV genotipova veći od broja zaraženih žena.

U istraživanje je uključeno 195 žena. Njihova prosečna starost bila je 34 godina. Pacijentkinje sa CIN1 su u proseku imale 30 godina i mlađe su od žena sa CIN2-3 i ICC čija je srednja starnosna dob bila 35 godina. Dobijeni rezultati nisu se značajno razlikovali u zavisnosti od nacionalnosti, konzumiranja cigareta i profesije. Od 195 ispitanica, 104 (53,3%) su bile HPV-pozitivne, a od njih 20 (19,2%) nisu imale dokaze o citološkoj abnormalnosti, 37 (35,5%) su imale CIN1, 14 (13,4%) su imale CIN2-3 i 33 (31,7%) su imale rak grlica materice. Među 91 HPV negativnih žena, samo 1 (1,09%) ima karcinom, 2 (2,1%) CIN2-3 i 6 (6,5%) CIN1.

Zastupljenost HPV kod invazivnih cervikalnih karcinoma je takva da su 15 najčešće zastupljenih tipova sa frekvencijom opadanja: HPV tip 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 i 66. HPV 16 i 18 zastupljeni su u više od 70%, a osam najčešćih tipova (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 i 35) su zastupljeni sa 89% od svih slučajeva cervikalnog karcinoma.

Zastupljenost tipova HPV u HSIL (High-grade lesions): Najčešće su zastupljeni tipovi sa frekvencijom opadanja: HPV 16, 31, 58, 18, 33, 52, 35, 51, 56, 45, 39 i 66. HPV tip 16 je najčešći HPV kod HSIL u svim regionima i 52% zastupljenosti u Evropi.



Zastupljenost tipova HPV u LSIL (Low-grade lesions): Najčešće su zastupljeni tipovi HPV 16, 31, 52, 53, 56, 52, 18, 66 i 58. HPV tip 16 je zastupljen sa 29% u Evropi.

Zastupljenost tipova HPV kod ASCUS: Najčešće zastupljeni su bili HPV tip 16 i 18, koji linearno opadaju proporcionalno uzrastu pacijentkinje.

Zastupljenost HPV tipova kod pacijentkinja bez cervikalnih displazija: najzastupljeni su bili tipovi HPV 16, 42, 58, 31, 18, 56, 81, 35, 33, 45 i 52.

ZAKLJUČAK

Otkrili smo da su HPV tipovi 16, 18, 45, 31, 33, 52 bili najčešći HPV tipovi kod invazivnog cervikalnog karcinoma. HR-HPV genotipova, kao i 35, 39, 53, 68 i 58 značajno doprinose u stopi CIN1, CIN2-3 i ICC kod žena u našoj zemlji. Višestruke infekcije su pronađene u većini kancera i visokog stepena CIN-a. Naši podaci pokazuju da vakcina sa HPV genotipom 16, 18, 6, 11 može da pomogne u sprečavanju ICC u ovom regionu; dodavanje HPV genotipa 31, 33, 35, 45, 52, 58, 68 može pomoći u povećanju prevencije do 91% ICC. Niskofrekventni ili odustvo HPV 16 i 18 u CIN1 ili CIN2-3 može biti značajni faktor za promenu bazičnog skrininga, da HPV tipizacija bude bazični skrining u odnosu na citologiju u ovom regionu. Veće studije u budućnosti su u obavezi da potvrde ove nalaze.

LITERATURA

- Benedet J. L.: Progress in gynecologic cancer detection and treatment. *Int J Gynecol. Obstet.* 2000; 70(1):135-47.
- GLOBOCAN 2000 v.1.0.Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: IARC Cancer Base No 5 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocon.iarc.fr> (Accessed on 20.09.2005).
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F.: GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocon.iarc.fr> (Accessed on 18.02.2014).
- Bray F., Ren J. S., Masuyer E., Ferlay J., Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
- Boyes D. A, Worth A. J., Anderson G. H.: Experience with cervical screening in British Columbia. *Gynecol Oncology* 1981;12(2 Pt 2):S143-55.
- WHO (World Health Organization). WHO Gynecologic cancer data .Geneva :WHO Publ Service;1999.
- WHO (World Health Organization). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention (Internet). 2013. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/13953>

- lications/cancers/screening_and_treatment_of_pre-cancerous_lesions/en/
- 8. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2008, 127:2893-2917.
 - 9. Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C. J. L., Shah K. V.: The causal relationship between human papillomavirus and cervical cancer. *J ClinPathol* 2002, 55:244-265.
 - 10. Jung W. W., Chun T., Sul D., Hwang K. W., Kang H. S., Lee D. J., Han I. K.: Strategies Against Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer. *J Microbiol* 2004, 42:255-266.
 - 11. Tjalma W. A. A., Arbyn M., Paavonen J., Van Waes T. R., Bogers J. J.: Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14:751-761.
 - 12. Baseman J. G., Koutsky L. A.: The epidemiology of human papillomavirus infections. Review. *J ClinVirol* 2005, 32(Suppl):S16-S24.
 - 13. J. M. M. Jacobs M. V., Manos M. M., Bosch F. X. , Kummer J. A., Shah K. V., Snijders P. J., Peto J., Meijer C. J. L., Munoz N.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999, 189:12-19.
 - 14. Sigurdsson K., Taddeo F. J., Benediktsdottir K. R., Olafsdottir K., Sigvaldason H., Oddsson K., Rafnar T.: HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007, 121:2682-2687.
 - 15. Coutlee F., Ratnam S., Ramanakumar A. V., Insinga R. P., Bentley J., Escott N., Ghatage P., Koushik A., Ferenzy A., Franco EL: Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol* 2011, 83:1034-1041.
 - 16. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S: Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 19:1675-1681.
 - 17. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM: A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17:1611-1622.
 - 18. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de-SanJose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJL: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004, 111:278-285.
 - 19. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S: Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003, 88:63-73.
 - 20. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM: Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008, 265:K29-K41.
 - 21. Castellsague X, Menendez C, Loscertales MP, Kornegay JR, dos Santos F, Gomez-Olive FX, Lloveras B, Abarca N, Vaz N, Barreto A, Bosch FX, Alonso P: Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet* 2001, 358:1429-1430.
 - 22. De Vuyst H, Steyaert S, Van Renterghem L, Claeys P, Muchiri L, Sitati S, Vansteelandt S, Quint W, Kleter B, Van Marck E, Temmerman M: Distribution of human papillomavirus in a family planning population in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis* 2003, 30:137-142.
 - 23. Wall SR, Scherf CF, Morrison L, Hart KW, West B, Ekpo G, Fiander AN, Man S, Gelder CM, G. Walraven G, Borysiewicz LK: Cervical human papilloma virus infection and squamous intraepithelial lesions in rural Gambia, West

STANJE ZDRAVLJA PRVOG STALNOG MOLARA NEKADA I SADA

Samela Š. Pašović¹, M. Demirović², Z. Milojković³

¹ Dom zdravlja Novi Pazar

² Dom zdravlja Tutin

³ Odsek stomatologija, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Prvi stalni molari (PSM) imaju posebno mesto u funkciji organa za žvakanje. Pored izuzetnog funkcionalnog značaja, PSM-i imaju i veliki patološki značaj, jer u odnosu na druge stalne zube, najčešće obolevaju od karijesa.

Cilj istraživanja je bio da se uporedi stanje zalivenih PSM u prvom razredu osnovne škole, pomoći komparativne analize stanja zdravlja PSM nakon šest (VI razred) i osam godina (VIII razred).

Sprovedeno je ispitivanje po tipu prospektivne studije kod istih učenika prvog, šestog i osmog razreda, koji poхаđaju osnovnu školu „Desanka Maksimović“ u Novom Pazaru. Nakon statističke obrade podataka utvrđeno je da se sa uzrastom značajno smanjuje broj zalivenih PSM, dok je broj kariozno promenjenih, kao i ekstrahovanih u porastu. Porast broja kariozno promenjenih, kao i ekstrahovanih prvih stalnih molara u najranijem školskom uzrastu, ukazuje da je svest o značaju oralnog zdravlja kod nas još uvek na veoma niskom nivou. Razvoj i implementacija preventivnih programa koji se baziraju na najranijoj edukaciji, kako dece tako i njihovih roditelja, značajno bi doprinela boljem oralnom zdravlju naše dece.

Ključne reči: Prvi stalni molar (PSM), preventiva, zaliwanje fisura

SUMMARY

The first permanent molars (PSM) have a special place in the function of the chewing agent. In addition to the extreme functional significance, PSM also have a high pathological significance, as in relation to other permanent teeth, they most commonly are caries.

The aim of the research was to compare the condition of watered PSM in the first grade of the primary school, using a comparative analysis of the state of health of the PSM after six (VI grade) and eight years (VIII grade).

The survey was conducted according to the type of prospective study with the same students of the first, sixth and eighth grade, who attend elementary school "Desanka Maksimovic" in Novi Pazar. After statistical data processing, it was found that the number of sealed PSM significantly decreases with age, while the number of carious changes and extracted increases. The increase in the number of cariously altered and extracted first permanent molars at the earliest school age indicates that awareness of the importance of oral health in our country is still at a very low level. The development and implementation of preventive programs based on the earliest education, both for children and their parents, would significantly contribute to the better oral health of our children.

Key words: First permanent molar (PSM), prevention, watering fissures

UVOD

Prvi stalni molari (PSM) imaju posebno mesto u funkciji organa za žvakanje. Pored izuzetnog funkcionalnog značaja, PSM-i imaju i veliki patološki značaj, jer u odnosu na druge stalne zube, najčešće obolevaju od karijesa.¹

PSM su prvi stalni zubi po fiziološkom redu nicanja. To su najveći i najjači zubi u molarnoj regiji, a po Angle-u oni su „ključevi pravilne okluzije“. PSM svojom oštrom interkuspidacijom obezbeđuju odnos gornje i donje vilice i omo-

gućavaju da se smena zuba pravilno odvija. Iz svega navedenog može se reći da je prvi stalni molar najvažniji Zub u procesu mastikacije i razvoju funkcionalne okluzije.^{1,2}

Visoka prevalencija karijesa PSM uzrokuje rani gubitak ovog zuba. Ekstrakcija PSM u vreme razvoja vilice i nicanja ostalih stalnih zuba, može da dovede do rotacije i pomeranja susednih zuba, poremećaja funkcije žvakanja, smetnji u viličnom zglobu, do patoloških promena u parodoncijumu, do poremećaja u zubnom luku u transverzalnom i sagitalnom pravcu. Mnogostrukost patoloških manifestacija zubnog karijesa i njegovih posledica iziskuje ogroman napor zd-

Adresa autora: dr Samela Pašović, stomatolog. Dom zdravlja Novi Pazar.

E-mail: pasovicsamela@gmail.com

ravstvenih radnika i finansijska sredstva, a jedino pravo rešenje je u primeni preventivnih mera.³

Činjenica da razvoj PSM počinje oko 4. meseca intrauterinog života, da je vreme trajanja pojedinih faza u razvitku ovog zuba kraće u odnosu na ostale stalne zube, da niče oko 6. godine kad je u ustima dece prisutan veliki broj karijesno promjenjenih mlečnih zuba, ukazuje na izuzetnu važnost obaveznog zalivanja fisura ovog zuba.^{4,5} To je najjednostavniji način da se zaštite najugroženije površine PSM, a to su upravo okluzalne površine ovog zuba.

Epidemiološke studije su pokazale da se u preko 42% slučajeva ekstrakcija stalnih zuba kao posledica karijesa, radilo o ekstrakciji PSM.⁶ Studija Japanskih autora je pokazala, da se većina okluzalnih karijesa javlja kod dece 1-2 godine nakon nicanja PSM.^{7,8} Karijes studije u nerazvijenim zemljama, kao i socioekonomski ugroženim delovima populacije, pokazale su visoku prevalenciju karijesa na PSM (68-87%) dece u osnovnim školama, kao i dalju tendenciju porasta prevalencije karijesa PSM u višim uzrastima.^{9,10}

Imajući u vidu njihov mnogostruki značaj u pravilnom razvoju, potrebno je pokloniti punu pažnju očuvanju njihovog vitaliteta i integriteta primenom preventivno-profilaktičkih mera.^{11,12} Metoda zalivanja jamica i fisura je prva na listi minimalno invazivnih tretmana i absolutno je bezbolna. Po definiciji zalivanje fisura je ispunjavanje ili prekrivanje karijes predilekcionih mesta, tj. fisura i jamica okluzalnih površina zuba tankim slojem različitih materijala u cilju sprečavanja pojave karijesa.³

Za postizanje maksimalnih rezultata u okviru preventivnih programa potrebno je implementirati sve resurse iz domena preventivne stomatologije, a to su:

- Razumna upotreba fluorida
- Kontrola i uklanjanje dentalnog plaka
- Zalivanje fisura i
- Odgovarajući način ishrane.

Ako izostane bilo koji od ovih elemenata, oralno zdravlje dece je velikoj meri ugroženo.^{13,14}

CILJ

Cilj istraživanja je bio da se uporedi stanje zaličenih PSM u prvom razredu osnovne škole, pomoću komparativne analize stanja zdravlja PSM nakon šest (VI razred) i osam godina (VIII razred).

MATERIJAL I METODE

Sprovedeno je ispitivanje po tipu prospektivne studije kod istih učenika prvog, šestog i osmog razreda, koji pohađaju osnovnu školu „Desanka Maksimović“ u Novom Pazaru.

Prvi stomatološki pregledi i postupak zalivanja fisura su rađeni u prvom razredu, 2009. godine.

Prvi kontrolni pregled je obavljen u toku 2015. godine (VI razred), a drugi u toku 2017. godine (VIII razred).

Osnovni kriterijum za odabir ispitanika je bio da se metoda zalivanja fisura primeni isključivo na potpuno izniklim, zdravim, intaktnim PSM.

U postupku zalivanja fisura korišćen je materijal iz grupe kompozitnih zalivača – Svetlosnopolimerizujući mikrohibridni kompozit FESTY®ceram.

Jednom godišnje obavljena je lokalna aplikacija preparata fluorida srednjih koncentracija FL-UOROGAL®mite, originalnom Knutsonovom metodom (jednom godišnje 4 serijske aplikacije u toku jedne nedelje).

Ispitivanje je obavljeno u školskoj stomatološkoj ambulanti, od strane istog stomatologa, u skladu sa metodologijom i kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO).¹⁵ Sva izabrana deca pregledana su standardnim stomatološkim dijagnostičkim sredstvima (stomatološko ogledalce, stomatološka sonda 0,4mm). Karijesni status pregledanih zuba registrovan je pomoću Klein-Palmerovog sistema DMF (D-Decayed, M-Missing, F-Filled), koji je kod nas preveden u KEP indeks (K-karijes, E-ekstrakcija, P-plomba). Jasno vidljive lezije, sa formiranim kavitetom na površini zuba, registrovane su kao dentalni karijes, dok su promene u transparenciji i početne demineralizacije gledi sa intaktnom površinom, registrovane kao zdravi zubi.

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih Programa za obradu podataka: MS Excel. Deskriptivnom statističkom metodom su prikazani sledeći statistički parametri: broj, procenat.

Analitičkom statističkom metodologijom izmerena je statistička značajnost međusobnih razlika frekvenci određenih obležja. Testiranja su obavljena t-testom.

Rezultati statističkih analiza prikazani su tabelarno i grafički.

REZULTATI

U prvom razredu kod 104 učenika bilo je prisutno 370 potpuno izniklih PSM, od toga 197 zdravih (53%), karioznih 149 (40%), plombiranih 22 (6%), ekstrahiranih 2 (1%), dok je zaliivenih bilo 129 (35%).

Upoređujući rezultate za kariozne zube, po uzrastu dece, evidentno je da je broj karioznih zuba u I razredu najveći (40%), u VI razredu je (33%), a u VIII razredu (26%).

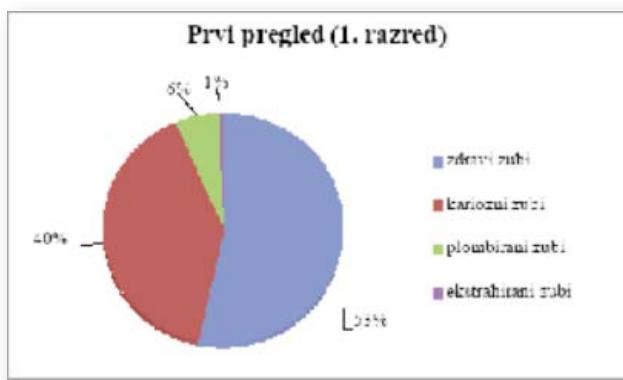
Upoređujući rezultate o plombiranim zubima po uzrastu, najmanji broj plumbiranih zuba je kod dece u prvom razredu (6%), dok je u VI i VIII razredu broj plumbiranih zuba mnogo veći (29% i 33%).

Ekstrahiranih zuba ima najmanje kod dece u I razredu (<1%), kod dece u VI razredu (4%) i u VIII razredu (6%).

Iz tabele i grafičkog prikaza se može videti da se sa uzrastom značajno smanjuje broj zaliivenih PSM, dok je broj kariozno promjenjenih, kao i ekstrahovanih u porastu.

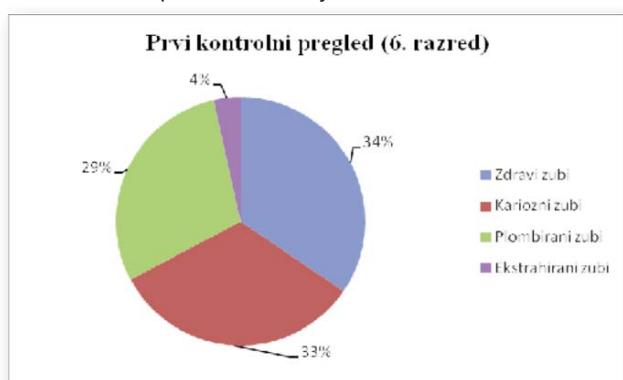
Tabela 1. Prikaz stanja PSM po uzrastu učenika OŠ „Desanka Maksimović“ Novi Pazar

Uzrast	Zdravi zubi	Kariozni zubi	Plombirani zubi	Ekstrahirani zubi	Ukupno
1. razred	197 (129 zaliivenih fisura)	149	22	2	370
6. razred	138 (70 zaliivenih fisura)	131	117	14	400
8. razred	125 (23 zaliivenе fisure)	90	115	22	352



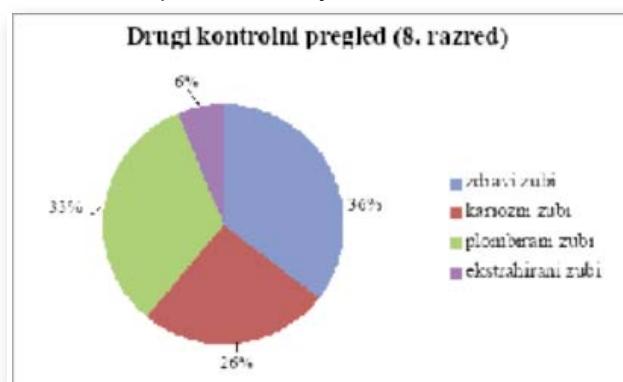
Grafikon 1. Prikaz stanja PSM na prvom pregledu (I razred)

Napomena: Procenat zaliivenih zuba u prvom razredu je 35%.



Grafikon 2. Prikaz stanja PSM na prvom kontrolnom pregledu (VI razred)

Napomena: Procenat zaliivenih zuba u petom razredu je 18%.



Grafikon 3. Prikaz stanja PSM na drugom kontrolnom pregledu (VIII razred)

Napomena: Procenat zalivenih zuba je 13%.

U petom razredu kod pregledane dece je jasno uočljivo da je broj dece kod kojih su prisutni zalivači fisura PSM, znatno manji u odnosu na period aplikovanja zalivača.

Procentualna zastupljenost prisutnih zalivača u 8. razredu iznosi samo 13%, dok je broj ekstrahovanih zuba značajno veći u odnosu na preglede u prvom i petom razredu.

Statističkom analizom primenom Studentovog t-testa, nismo dobili statistički značajnu razliku u postojanosti zalivača između dečaka i devojčica ($p=0,918$), ali je ipak u grupi devojčica prisutan veći broj zalivača na prvom kontrolnom pregledu, kao i nakon 12 godina. To se može objasniti činjenicom da su devojčice u ovom uzrastu odgovornije prema svom oralnom zdravlju.

ZAKLJUČAK

Ovakvi rezultati su posledica neredovnih kontrola zalivača i nedovoljne saradnje roditelja i dece sa stomatologom.

Podatak da su u uzrastu od 7 godina, u izuzetno velikom broju prisutni kariozno promjenjeni PSM, dovoljno govori o nedostatku primene preventivno-profilaktičkih programa, čiji bi osnovni zadatak bio da smanji prevalenciju karijesa uopšte, a na ovom zubu naročito. Porast broja kariozno promjenjenih, kao i ekstrahovanih prvih stalnih molara u najranijem školskom uzrastu, ukazuje da je svest o značaju oralnog zdravlja kod nas još uvek na veoma niskom nivou.

Razvoj i implementacija preventivnih programa koji se baziraju na najranijoj edukaciji, kako dece tako i njihovih roditelja, značajno bi doprinela boljem oralnom zdravlju naše dece.

LITERATURA

1. Stojić P., Lukić V., Baba-Milkić., Vojinović O., Popović V., Vulović M., Cekić D. Dečja i preventivna stomatologija. Dečje novine, Beograd 1984.
2. Beloica D. i sar. Dečja stomatologija. Elit Medica, Beograd 2000.
3. Vulović M., Beloica D., Gajić M., Stevanović R., Ivanović M., Carević M. Preventivna stomatologija. Beograd: Elit Medica; 2002.
4. Berkovitz BKB., Holland GR., Moxham BJ. Oral Anatomy, Embriology and Histology. 4th edn. Mosby International Ltd, Edinburgh; 2009.
5. Pitts NB., Chestnutt IG., Evans D. et all. The dentinal caries experience of children in the United Kingdom, 2003. Br. Dent J 2006;200(6):313-320.
6. Albadari S., Zaiton H., Mc Donnell ST et all. Extraction of first permanent molar teeth: results from three dental hospitals. Br Dnt J 2007;203(7):E14;discussion 408-409.
7. J.J Waren., J.S. Hand., H.Yao. First- molar caries experience among Taiwanese first grade children. Journal of Dentistry for Children, vol. 64, no.6, pp. 425-428, 1997.
8. H. Hata., K. Igari., K. Kamiyama. Evalution of preventive dental care for first permanent molars in children. vol. 28, no. 4, pp. 928-936, 1990.
9. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of fluoride. Community Dentistry and Oral Epidemiology, vol. 59, no. 5, pp.384-386, 1992.
10. Konig KG., Navia JM. Nutritional role of sugars in oral health. Am J Clin Nutr, 2005; 62(Suppl); 275 S-283S.
11. Tooth brushing for oral health (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003, Oxford:Update.
12. Ahovuo-Saloranta A., Hiiri A., Norbald A., Worthington H. Fissure sealants for preventing dental decay on the permanent teeth of adolescents. Cochrane Syst Rev, 2004.
13. Griffin SO., Oong E., Kohn W., Vidakovic B., Goosch BF. CDC sealant Systematic Review Work Group, Bader J., Clarkson J., Fontana MR., Meyer DM., Rozier RG. The Effectiveness of Sealants in Managing Caries Lesions. J Dent Res, 2008, 87(2):169-174.
14. Pardi V., Pereira AC., Mialhe FL., Ambrosano GM. Evaluation of two glass ionomer cements used as fissure sealants. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2003; 31(5):386-391.
15. World Health Organization. Oral Health Surveys-Basic Methods. 4th ed. Geneva: WHO;1997.

PREGLEDNI RADOVI

ENDOSKOPSKA RETROGRADNA HOLANGIOPANKREATOGRFIJA - RENDGENOLOŠKI ASPEKTI

Rade R. Babić^{1,2}, A. Nagorni^{3,4}, I. Nagorni⁴, D. Mitrović⁴, S. Babić⁴, A. Marjanović⁴, N. Babić⁴

¹ Centar za radiologiju KC Niš

² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

³ Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Niš

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

SAŽETAK

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) predstavlja dijagnostičku i terapijsku proceduru koja iziskuje timski rad gastroenterološkog i radiološkog tima. Cilj rada bio je da prikaže rendgenološke aspekte ERCP. U radu se prikazuje i ilustruje naš rad kod 100 pacijenata kod kojih je urađen ERCP u toku 2017. g., u Organizacionoj jedinici "Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju" Kliničkog centra "Niš" u Nišu. Autori zaključuju da je ERCP sa rendgendifagnostikom suverena, dominanta i bez premcu u dijagnostici i terapiji žučnih kanala, a da je za njenu uspešnost od relevantnog značaja obučenost, znanje i iskustvo gastroenterološkog i radiološkog tima.

Ključne reči: Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, rendgen, jodno kontrastno sredstvo, gastroenterolog, radiolog

SUMMARY

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a diagnostic and therapeutic procedure that requires teamwork and gastrointestinal radiology team. The aim was to show the radiological aspects of ERCP. In this study, illustrates our work at 100 patients in whom ERCP was made during 2017. g., In the "Department of Gastroenterology and Hepatology" Clinical Center "Niš" in Niš. The authors concluded that ERCP with roentgen sovereign, dominant and unrivaled diagnostiici and treatment of bile duct, and that for her performance of the relevant importance of training, knowledge and experience of gastroenterology and radiological team.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, x-ray, iodine contrast agent, gastroenterologist, radiologist

UVOD

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (engleski: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography - ERCP) predstavlja dijagnostičku i terapijsku proceduru koja iziskuje timski rad iskusne i obučene medicinske ekipa sastavljene od dva tima - gastroenterološkog (internista gastroenterolog i gastroenterološka sestra) i radiološkog (radiolog i radiološki tehničar). Tokom ERCP gastroenterološki tim plasira endoskop, žičani vodič, retrogradno aplikuje jodno kontratsno sredstvo (JKS), sprovodi papilotomiju, odstranjuje konkremente iz žučnih kanala, postavlja stent radi oticanja žući i dr., i sve to uz saradnju i koordinirani rad sa radiološkim timom koji treba da obezbedi nesmetan rad na rendgen aparatu, rendgenskopiju, čini neopho-

dne rendgenograme (analogni ili digitalni), tumači radiološku ERCP sliku, vrši odabir JKS, određuje indikaciju i kontraindikaciju za aplikovanje JKS i dr. Pre ERCP pregleda potrebno je da bolesnik obavi kompletну laboratojrsku dijagnostiku, pribavi internističku saglasnost za kratkotrajnu anesteziju i uradi MRCP (magnetna rezonantna holecistopankreatografija) pregled.¹⁻¹⁰

NAŠ RAD

Cilj rada bio je da prikaže rendgenološke aspekte endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP).

Rad bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, radiološkoj i ERCP filmoteci autora i koautora¹¹ i literalnim saopštenjima¹⁻¹⁰. Za ovaj rad analizirana su 100 ERCP nalaza, urađenih u toku 2017. godine, u Organizacionoj jedinici "Klinika za gastroenterologiju i hepa-

Adresa autora: Prof. Rade R. Babić, radiolog. Centar za radiologiju KC Niš

E-mail: gordanasb@mts.rs

logiju" Kliničkog centra "Niš" u Nišu. ERCP je radjen sa aparatom Pentax EPK-1000®, dok je rendgenološki pregled radjen rendgen aparatom sa TV lancem Shimadzu®; Japanske proizvodnje su i jedan i drugi aparat. Za ERCP korišćeni su VisiGlide Olympus® metalni vodiči i nejon-sko jedno kontrastno sredstvo Ultravist 300® (Iopromide) i Omnipaque 300® (Iohexol). Činjeni su 2-3 analogna rendgenograma, formata 24x30 cm - Fuji medical X-ray film®.

U radu se ilustruju slike ERCP rendgenograma: kalkuloza duktus holedohusa i tumor Vaterove ampule.



Slika 1. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

Kalkuloza duktus holedohusa.

Jedno kontrastno sredstvo: Omnipaque 300®.

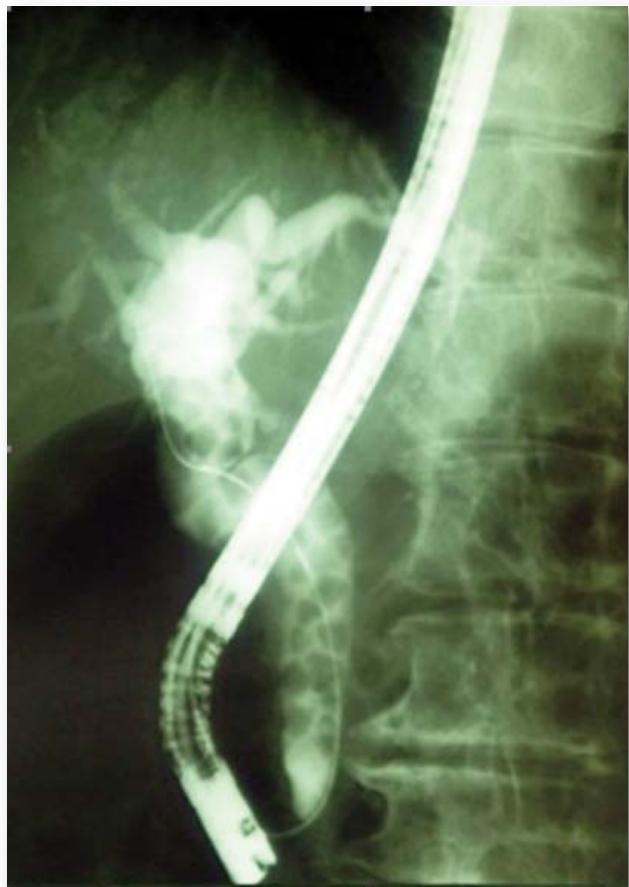
Vizualizuje se senka endoskopa i plasiranog metalnog vodiča u duktus holedohusu.

Senke metalnih klipsa indirektno ukazuju da je odstranjena žučna kesa.

Intrahepatični kanali razgranati, dijametra u granicama normale, homogeno ispunjeni JKS.

Duktus hepaticus i duktus holedohus urednog su položaja, toka, dijametra oko 8-10 mm, oštro ocrtane konture, sa

multiplim okruglim, trouglastim i pravougaonim defektima dijametra oko 6 mm, postavljeni jedan iznad drugog, odgovaraju fasetiranim anorganskim konkrementima. Tokom ERCP pregleda ekstrahovan je veći broj konkremenata.



Slika 2. ERCP

Kalkuloza duktus holedohusa i hepaticusa sa dilatacijom žučnih kanala.

Jedno kontrastno sredstvo: Ultravist 300®.

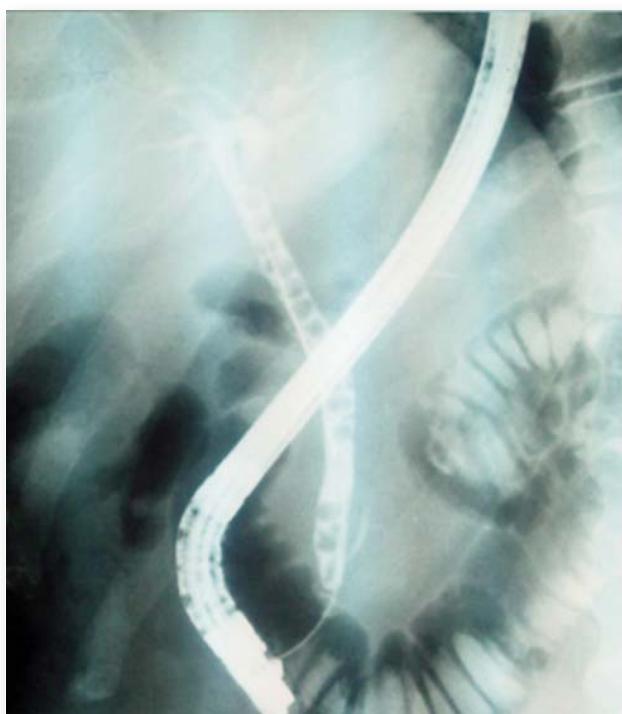
Vizualizuje se senka endoskopa i plasiranog metalnog vodiča u duktus holedohusu.

Intrahepatični kanali lako dilaturani, razgranati, homogeno ispunjeni JKS.

Duktus hepaticus urednog položaja, dilatiran, dijametra oko 28 mm, sa multiplim defektima dijametra oko 4-5 mm koji odgovaraju anorganskim konkrementima.

Duktus holedohus je urednog položaja, toka, dilatiran, dijametra oko 25 mm, oštro ocrtane konture, sa multiplim defektima okruglog i trouglastog izgleda koji su oštro delineirani, dijametra do 5 mm, odgovaraju anorganskim konkrementima.

Tokom ERCP pregleda ekstrahovan je veći broj konkremenata.



Slika 3. ERCP

Kalkuloza duktus holedohusa bez dilatacije žučnih kana-
la. Jodno kontrastno sredstvo: Omnipaque 300®.

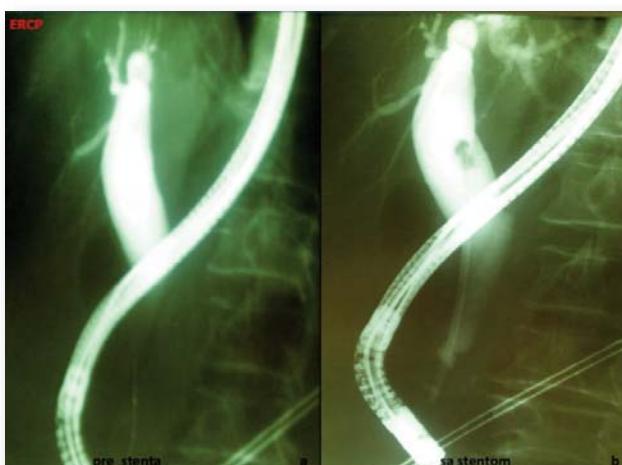
Vizualizuje se senka endoskopa i plasiranog metalnog
vodiča u duktus holedohusu.

Intrahepatični kanali razgranati, dijametra u granicama
normale, homogeno ispunjeni JKS.

Duktus hepaticus i duktus holedohus urednog su položa-
ja, toka, dijametra oko 7-8 mm, oštro ocrtane konture, sa
multiplim okruglim defektima dijametra do 5 mm, naniza-
nih jedan iznad drugog poput "niske bisera", odgovaraju
anorganskim konkrementima.

Tokom ERCP pregleda ekstrahovan je veći broj konkre-
menata.

Vizualizuje se JKS u lumenu tankog creva.



Slika 4.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

Tumor Vaterove ampule.

Jodno kontrastno sredstvo: Ultravist 300®.

a) ERCP pre ugradnje stenta. Duktus holedohus urednog položaja, toka, oštro ocrtane konture, infundibularnog izgleda, sa postepenim suženjem lumena prema distalnom kraju, sa naglim prekidom lumena, stopom u drenaži JKS i odsustvom vizualizacije završnog dela prema dvanaestopalačnom crevu.

b) ERCP posle ugradnje stenta. Vizualizuje se senka stenta. Na gornjem otvru stenta area defekta u kontrastu odgovara sadržaju dvanaestopalačnog creva koji je preko stenta iz dvanaestopalačnog creva dospeo u lumen duktus holedohusu, što indirektno ukazuje na uspešno ostvarenu komunikaciju izmedju dvanaestopalačnog creva i duktus holedohusa i odlično plasiran stent.

Zaključak

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija je dijagnostička i terapijska procedura koja zahteva timski rad iskusne i obučene medicinske ekipe sastavljene od gastroenterološkog (internista gastroenterolog i gastroenterološka sestra) i radiološkog (radiolog i radiološki tehničar) tima. Od relevantnog značaja u ERCP je obučenost, znanje i iskustvo gastroenterološkog i radiološkog tima. Naše profesionalno iskustvo nam govori da je važno razlikovati činjenične informacije koje daje endoskopska retrogradna holangiopankreatografija i rendgenskopija sa rendgenografijom tokom ERCP koje se uskladjuju, podudaraju, poistovećuju i vizualizuju. Praktično je to aksiom sveukupne (rendgenološke, gastroenterološke) ERCP.

Literatura

- Babić R, Rade, Nagorni Aleksandar, Nagorni Ivan, Babić Strahinja, Marjanović Aleksandra, Babić Nevena: Magnetna rezonantna holecistopankreatografija. Apollineum Medicum et Aesculapium 2018; 16 (1):.
- Medwatch ED-530XT Duodenoscopes by FUJI FILM Medical Systems, U.S.A.: Safety Communication – FUJI FILM Medical Systems Validates Revised Re-processing Instructions Safety alerts for Human Medical Products. U.S. FDA, 23 December 2015, retrieved 5 January 2016. Tabibian JH, Visrodi KH, Levy MJ, Gostout CJ. Advanced endoscopic imaging of indeterminate biliary strictures. World J Gastrointest Endosc. 2015;7(18):1268-78.
- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. "Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies". Am. J. Gastroenterol. 2007; 102 (8): 1781–8.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 15 - Broj 3

jul-septembar/2017..

4. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO. Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(1):1-8.
5. Farrell JJ, Bounds BC, Al-Shalabi S, Jacobson BC, Brugge WR, Schapiro RH, Kelsey PB . "Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy". *Endoscopy.* 2005;37 (6): 542-7.
7. Mitrović Dušan, Nagorni Aleksandar, Branković Branko, Babić Rade, Petković Vladimir: Hronični pa-nkreatitis i promene u biliopankreatičnom kanaliku-larnom sistemu. 7. godišnji sastanak radiologa Jugoslavije. Subotica. Radiološki Arhiv Srbije 1999; Suppl 1: 153.
8. Babić R. Rade: Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. Medicinski fakultet u Beogradu. Beograd. 1998.
9. VisiGlide and VisiGlide 2. https://www.olympus-europa.com/.../download_jsp.jsp (poslednje otvaranje oktobar 2017)
10. Access VisiGlide - YouTube <https://www.youtube.com/watch?v=h6PAy-rWPGM> (poslednje otvaranje oktobar 2017)
11. Babić RR: Radioloka filmoteka stečena višegodišnjim radom u struci od 1991-2017.g.

AUTOIMUNE TROMBOCITOPENIJE

Nataša Zdravković¹, N. Zdravković²

¹Služba laboratorijske i medicinske biohemije, Opšta bolnica Leskovac

²Odeljenje neurologije, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Autoimuna trombocitopenija je poremećaj autoimune priprode okarakterisan smanjenim brojem trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ bez prisustva drugog oboljenja koje bi moglo dovesti do pada broja trombocita. Incidencu autoimunih trombocitopenija je oko 3,3 na 100000 ljudi. Dijagnoza autoimunih trombocitopenija se temelji na isključivanju drugih mogućih uzroka trombocitopenije. Dijagnostički postupci su potrebni samo kod pacijenata sa brojem trombocita $< 100 \times 10^9/L$. Klinička slika se ispoljava spontanim krvarenjima u koži i sluznicama koje se naziva purpura, a moguće je i u vidu sitnih tačkastih krvarenja, koja se mogu međusobno sliti i dati ekhimoze. Kortikosteroidi su zlatni standard u terapiji autoimunih trombocitopenija, a takođe se koriste i imunoglobulini, transfuzije trombocita, splenektomija, rituksimab i trombopoetinski agonisti.

Ključne reči: autoimune trombositopenije, transfuzija, trombociti, laboratorijski testovi, krv

SUMMARY

Autoimmune thrombocytopenia is an autoimmune disorder characterized by a reduced platelet count below $100 \times 10^9/L$ without the presence of another disease that could lead to platelets. The incidence of autoimmune thrombocytopenia is about 3.3 per 100,000 people. Diagnosis of autoimmune thrombocytopenia is based on the exclusion of other possible causes of thrombocytopenia. Diagnostic procedures are only needed in patients with platelet count $< 100 \times 10^9/L$. The clinical picture is manifested by spontaneous bleeding in the skin and membranes called purpura, and possibly in the form of accurate blood vessels, which can be lowered and given ecchymosis. Corticosteroids are a gold standard in the treatment of autoimmune thrombocytopenia, and immunoglobulins, platelet transfusions, splenectomy, rituximab and thrombopoietin agonists are also used.

Keywords: autoimmune thrombositopenia, transfusion, platelets, laboratory tests, blood

UVOD

Autoimuna trombocitopenija (AT) je poremećaj autoimune priprode okarakterisan smanjenim brojem trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ bez prisustva drugog oboljenja koje bi moglo dovesti da pada broja trombocita.¹

Kod odraslih osoba je načešće hroničnog oblika sa retkom spontanom remisijom. Incidencu AT je oko 3,3 na 100000 ljudi.¹

Dijagnoza AT se temelji na isključivanju drugih mogućih uzroka trombocitopenije.²

Najveći broj obolelih u vreme postavljanja dijagnoze obično nema simptome ili ima samo minimalno krvarenje. Manji broj može imati ozbiljne komplikacije kao što je gastrointestinalno krvarenje ili intracerebralno krvarenje, pa je zbog toga potrebno dobro poznavanje dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

PODELA AUTOIMUNIH TROMBOCITOPENIJA

Do skoro su postojali različiti nazivi za AT, ali je 2009. godine međunarodno Društvo za imune trombocitopenije³ predložila novi naziv, AT se sada nazivaju imune trombocitopenije (ITP). Takođe, Međunarodno društvo za imune trombocitopenije je precizno definisalo kriterijume za dijagnozu i podelu prema dužini trajanja oboljenja:³

- novo otkriveni (akutni) - do tri meseca od postavljanja dijagnoze
- perzistentni - od tri do dvanaest meseci od postavljanja dijagnoze
- hronični - traje duže od dvanaest meseci

Ovakvu dijagnozu ITP je potvrdilo i Američko hematološko društvo 2011. godine.⁴

Smatra se da se sekundarne imune trombocitopenije javljaju u skopu nekih drugih bolesti kao što su:

Adresa autora: Dr Nataša Zdravković, Odeljenje kliničke biohemije, Opšta bolnica Leskovac.

E-mail: natasazdravkovic.nz@gmail.com

- zarazne bolesti (hepatitis C virus (HCV), Humani Influensa Virus (HIV), Helicobacter Pylori i sl.)
- mijeloproliferativne i limfoproliferativne bolesti
- paraneoplastični sindrom
- nasledne bolesti (radijus trombocitopenija (TAR) sindrom, Gaucherova bolest)
- autoimune bolesti (sistemska lupus eritematodus, autoimuni tireoiditis).

PATOGENEZA IMUNIH TROMBOCITOPENIJA

Poznata su dva mehanizma nastanka ITP, a to su: pojačano razaranje trombocita i smanjena produkcija trombocita.^{1,2}

Smatra se da se trombociti razgrađuju posredstvom antitela i receptora makrofaga s tim da se ne stvara specifično antitelo za trombocite već se tokom bolesti stvaraju različita nova antitela, takođe ne uzrokuje svako antitelo nastanak trombocitopenije.

Stasi i autori¹ u svom radu naglašava važnost drugog mehanizma nastanka ITP-a, a to je smanjena produkcija trombocita. Smatra se da se javlja inhibicija sazrevanja prekursora trombocita.

DIJAGNOZA

Dijagnoza AT se temelji na isključivanju drugih mogućih uzroka trombocitopenije.^{5,6}

Dijagnostički postupci su potrebni samo kod pacijenata sa brojem trombocita $< 100 \times 10^9/L$.

Osnovni postupci za dijagnozu pored detaljne anamneze i fizikalnog nalaza su :

1. kompletna krvna slika
2. razmaz periferne krvi
3. određivanje krvne grupe i rezus faktora (Rh faktora) uz određivanje direktnog antiglobulinskog testa
4. radikalna imunodifuzija (RID); kvantitativno određivanje imonoglobulina u serumu
5. serološki test na HIV i HCV
6. serološki test na Helicobacter Pylori.

Punkcija koštane srži se ne radi rutinski već kod:

- bolesnika iznad 60 godina
- mlađih bolesnika sa sumnjom na hematološku malignu bolest
- kod generalizovane lilmfadenopatije
- ili kod dodatnom odstupanju u hematološkim parametrima.

Dodatna imunološka testiranja u smislu anti-tiroidna, anti nukleasna antitela (ANA) i antifosfolipidna antitela potrebna su samo kod sumnje na sekundarnu ITP.^{5,6,7}

Odluka o početku lečenja ne sme se donositi samo na osnovu laboratorijskih nalaza već i na individualnom pristupu sa ciljem procene mogućih faktora za krvarenje kod obolelih. Ako je pri postavljanju dijagnoze broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$ bolesnika treba odmah lečiti, dok kod bolesnika sa vrednostima trombocita između $30 \times 10^9/L$ i $50 \times 10^9/L$ lečenje treba prilagoditi životnom dobu i komorbiditetima. Bolesnike sa brojem trombocita $< 50 \times 10^9/L$ bez simtoma ne treba lečiti.⁷

Cilj terapije kod ITP je postići broj trombocita dovoljan da spreči ozbiljna krvarenja, bez težnje postizanja normalnog broja trombocita.⁷

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika se ispoljava spontanim krvarenjima u koži i sluznicama koje se naziva purpura.³ Promene po koži mogu biti u vidu sitnih tačkastih krvarenja (petehije), koje se mogu međusobno sliti i dati ekhimoze (krvne podlive, modrice). I petehije i ekhimoze mogu da izmene boju, što zavisi od starosti krvarenja i stvaranja bilirubina iz hemoglobina. Petehije i ekhimoze mogu postojati u bilo kom predelu, a krvarenje iz sluznica nosa i genitalnih organa je najčešće.

Karakterističan nalaz u trombocitopenijama je krvarenje u usnoj šupljini u vidu mehura ispunjenih krvlju.^{7,9} Najopasnije je krvarenje u centralnom nervnom sistemu, koje može da dovede do fatalnog ishoda, a krvarenja u fundusu oka mogu dati trajna oštećenja vida. Postoji rizik od većeg krvarenja posle povreda i hirurških intervencija. Ta krvarenja počinju neposredno posle

povrede, dobro reaguju na lokalnu kompresiju i obično potpuno prestaju posle 48 sati.^{3,7,8}

TERAPIJA

U terapiji se koriste kortikosteroidi, imunoglobulini, splenektomija, transfuzija trombocita, rituksimab i trombopoetinski agonisti.

Kortikosteroidi su zlatni standard u terapiji ITP.^{1,4} Kod većine bolesnika počinje se oralnim davanjem kortikosteroida i to kontinuiranom terapijom prednizonom ili pulsnim dozama deksametazonom. Prednizon se daje u dozi od 0,5 do 2 mg/kg /dan do postizanja adekvatnog odgovora u trajanju od 3 do 4 nedelje.¹

Imunoglobulini se koriste u slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju kortikosteroidima, kod neželenih reakcija na kortikosteroide ili kod potrebe za brzim porastom trombocita. Dозiranje je 1,0 g/kg kao jednokratna doza ili kao doza održavanja 0,3 - 0,4 mg/kg jednom mesečno. Prednost imunoglobulina je brz odgovor na terapiju, ali mana je kratko trajanje odgovora.^{1,7} Uglavnom se koristi kod refrakternosti na terapiju kortikosteroidima.¹

Anti D imunoglobulin je u fazi ispitivanja kao lek kod ITP.¹

Transfuzije trombocita se koriste samo u hitnim slučajevima kod po život opasnih krvarenja zbog kratkotrajnog delovanja kao i moguće imunizacije na antigenske epitope trombocita čime se podstiče nastajanje refraktorne bolesti.^{1,2,7}

Splenektomija jeste metoda izbora u terapiji bolesnika refraktornih na kortikosteroide i imunoglobuline.^{1,10} Zbog povećanog rizika od infekcija nakon hiruškog zahvata kao i mogućnosti spontane remisije u prvoj godini terapije, većina hematologa smatra da se splenektomija radi nakon godinu dana lečenja od postavljanja dijagnoze.¹⁰

Rituksimab se koristi u terapiji ITP refraktorne na kortikosteroide u dozi od 375 mg/m² jednom nedeljno četiri nedelje.¹¹ Još uvek traju randomizirane studije za procenu delovanja, doze i sigurnosti ovog leka u terapiji ITP.¹¹

Trombopoetinski agonisti (TPO agonisti) su značajna novina u terapiji ITP-a, i jedina prava

alternativa splenektomije.^{1,12} Endogeni trombopoetin; faktor rasta trombocitne loze, podstiče stvaranje, sazrevanje i inhibira apoptozu trombocita. Na osnovu ovih saznanja nastala su dva nova leka u terapiji ITP eltombopag i romiprost. Ovi lekovi značajno smanjuju broj epizoda krvarenja, ali im je mana potreba za kontinuiranim davanjem leka da bi se održala željena vrednost trombocita.

Eltombopag je oralni TPO nepeptidni agonist. Dat u dozi 50-75 mg oralno postiže broj trombocita >50 x 10⁹/L u 81% bolesnika. Smatra se da smanjuje učestalost krvarenja ali može biti hepatotoksičan i prouzrokovati prolazno povećanje vrednosti jetrinih enzima i bilirubina kao i portnu trombozu kod bolesnika sa pistojećim oboljenjem jetre.¹²

Romiprost je Fc fuzijski peptid i daje subkutano jednom nedeljno.¹²

REFRAKTORNI TIP IMUNIH TROMBOCITOPENIJA

Oko 5% pacijenata ima hronični refraktorni tip koji se definira kao nemogućnost da se broj trombocita dugotrajno održi > 20 x 10⁹/L.^{1,4} Kod ovih bolesnika rizik od ozbiljnih krvarenja je značajno povećan i veoma čest nakon infekcije ili traume. Prema dosadašnjim istraživanjima TPO agonisti su lek izbora za ovaj oblik ITP gde terapija mora biti dugotrajna.¹² Za bolesnike sa nižim brojem trombocita i episodama krvarenja preporučuju se TPO agonisti, polihemoterapija, altemtuzumab i transplantacija perifernih maticnih ćelija.^{1,12}

ZAKLJUČAK

AT je poremećaj autoimune priprode okarekterisan smanjenim brojem trombocita <100 x 10⁹/L bez prisustva drugog oboleđenja koje bi moglo dovesti da pada broja trombocita.

ITP kod odraslih manifestuje se kao hronična bolest sa povećanim mortalitetom.

Dijagnoza se temelji na principu isključivanja drugih mogućih uzroka trombocitopenije dok se odluka o početku lečenja do-

nosi individualno prema broju trombocita i i razičnim faktorima za krvarenje.

Zlatni standard za početak terapije su kortikosteroidi, u slučaju refrakternosti na ovu terapiju preporučuje se primena imunoglobulina sa brzim, ali kratkotrajnim odgovorom.

Značajno poboljšanje se postiže splenektomijom sa dugotrajnim odgovorom.

U novije vreme se primenjuju agonisti trombopoetina i rutuksimab.

Lečenje bolesnika sa refraktornim tipom ITP sa ne preporučuje kod asimptomatskih oblika i sa brojem trombocita $< 30 \times 10^9/L$. Za bolesnike sa nižim brojem trombocita i epizodama krvarenja preporučuju se TPO agonisti, polihemioterapija, altemtuzumab i transplantacija perifernih matičnih ćelija.

LITERATURA

1. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9: 262-73.
2. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146: 585-596.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115: 168-186.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther AM. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
5. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
6. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB i sur. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.
7. Ostojić Kolonić S, Bogeljić PM, Milunović V.: Dijagnostički pristup i liječenje imune trombocitopenije u odrasloj dobi. *Acta Med Croatica* 2013; 61: 3-11.
8. Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(6): 1213-21.
9. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77: 31-3.
10. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia (ITP): the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960-9.
11. Patel VL, Mahévas M, Lee SY i sur. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95.
12. National institute for clinical and health excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. <http://www.nice.org.uk/nicemedical>.

ODABRANI RADOVI**DEMENCIJA****Nenad Zdravković¹, N. Zdravković²**¹ Odeljenje neurologije, Opšta bolnica Leskovac² Služba laboratorijske i medicinske biohemije, Opšta bolnica Leskovac**SAŽETAK**

Demencija se definiše kao stečeni i perzistentni poremećaj intelektualnih funkcija sa deficitom u najmane tri od sledećih intelektualnih funkcija (pamćenje, govor, vidnoprostorne sposobnosti, ličnost, ponašanje i druge kognitivne sposobnosti). Postoje različiti tipovi demencija: neurodegenerativne demencije, demencija plus sindromi, vaskularne demencije, infektivne demencije, metaboličke i endokrine demencije, normotenzivni hidrocefalus i tumori mozga. Najčešći primer je Alchajmerova bolest. Zastupljena sa 60-80% svih demencija. Učestalost se posle 60. godine udvostručava svakih 5 godina. Faktori rizika za Alchajmerovu bolest su: starost, genetski uticaji, status polimorfizma apolipoproteina, ženski pol, manjak obrazovanja, trauma glave i vaskularni faktori rizika. Osnovne patološke promene u Alchajmerovoj bolesti su: gubitak ćelija i sinapsi, neuritični senilni plakovi i neurofibrilarna klobad. Klinički poremećaji su kognitivni i psihiatrijski. Kriterijumi za dijagnozu Alchajmerove bolesti su postepen početak i kontinuiran pad kognitivnih funkcija sa prethodno viših nivoa, što uzrokuje i poremećaj u socijalnim i profesionalnim funkcijama bolesnika. U terapiji Alchajmerove bolesti se koristi neuroprotektivna i simptomatska terapija.

Ključne reči: demencije, Alchajmerova bolest

SUMMARY

Dementia is defined as the acquired and persistent disorder of intellectual functions with a deficit in at least three of the following intellectual functions (memory, speech, visual space, personality and behavior and other cognitive abilities). There are various types of dementia: neurodegenerate dementia, dementia plus syndromes, vascular dementia, infectious dementia, metabolic and endocrine dementia, normotensive hydrocephalus and brain tumors. The most common example is Alzheimer's disease. Represented with 60-80% of all dementias. Frequency is doubled after 60 years every 5 years. Risk factors for Alzheimer's disease are: age, genetic influences, apolipoprotein polymorphism status, female gender, lack of education, head trauma, and vascular risk factors. The main pathological changes in Alzheimer's disease are: cell loss and synapses, neuritis senile plaques, and neurofibrillary tangles. Clinical disorders are cognitive and psychiatric. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease are a gradual onset and a continuous decline in cognitive functions from previously higher levels, causing a disorder in the social and professional functions of patients. Neuroprotective and symptomatic therapy is used in the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: dementia, Alzheimer's disease

UVOD

Demencija se definiše kao stečeni i perzistentni poremećaj intelektualnih funkcija sa deficitom u najmane tri od sledećih intelektualnih funkcija:

- pamćenje
- govor
- vidnoprostorne sposobnosti
- ličnost i ponašanje
- druge kognitivne sposobnosti (apstraktno mišljenje, računanje, prosuđivanje, planiranje).¹

Najbitnije je da kognitivne promene moraju biti stečene i dovoljno izražene da remete socijalni i profesionalni život bolesnika.

Demencija nije jedinstven entitet, tj. postoje različiti tipovi demencija:¹

1. Neurodegenerative demencije:

- a. Primarne (čiste) degenerativne demencije - Alchajmerova bolest (AB)
- demencija sa levijevim telima
- frontotemporalna demencija i dr.
- b. Demencija plus sindromi (demencija u sklopu drugih degenerativnih bolesti)
- Parkinsonova bolest
- progresivna supranuklearna paraliza
- kortikobazalna degeneracija
- Huntingtonova bolest i dr.

Adresa autora: dr Nenad Zdravković, Odeljenje neurologije, Opšta bolnica Leskovac.
E-mail: nnzdravkovic@mts.rs

2. Vaskularne demencije:

- multiinfarktna demencija
- demencija sa subkortikalnom vaskularnom bolešću.

3. Infektivna demencije:

- neurolues
- virus humane imunodeficijencije (HIV) AIDS demencija kompleks
- sporadična i nova varijanta Jakob-Krojcfel-dove bolesti
- progresivna multifokalna feukoencefalopati-ja.

4. Metaboličke i endokrine demencije:

- nedostatak vitamina (B1, B12, folna kiselina)
- bolesti štitne žlezde
- poremećaj metabolizma kalcijuma
- insuficijencija jetre i bubrega

5. Normotenzivni hidrocefalus**6. Tumori mozga****DEGENERATIVNE DEMENCIJE****Hronološki pregled**

Najčešći predstavnik degenerativnih demencija je AB. Naziv je dobila po naučniku Alois Alchajmeru.

Hronološki posmatrano istorija AB datira izdavnog perioda 1901-1906. godine kada je dr Alchajmer opsvirao Augustu D. staru 51 godinu.^{1,2} Nakon detaljnog istraživanja, objavljene su histopatološke studije koje su utvrstile vezu između AB i histopatološkog supstrata.

Dr E. Krepelin 1910. godine nominuje AB kao nozološki entitet, da bi zatim do šezdesetih godina AB „pala u zaborav”, tek 1976. godine dovedene su u vezu biohemijske promene u mozgu sa AB, a 1979. godine osnovana je Alchajmerova fondacija. Sledeće, 1980. godine kreću intenzivna klinička istraživanja, 1996. godine inhibitori AchE uvedeni su u terapiju AB, a 1997. godine ispituje se dejstvo antioksidansa na AB.

Genska mutacija je 1999. godine dovedena u direktnu vezu sa programiranom smrću neurona, 2002. godine su sprovedena prva klinička ispititi-

vanja vakcine, da bi naredne godine memantin bio odobren za lečenje AB.^{2,3}

EPIDEMIOLOGIJA AB

AB je najčešći tip demencije, zastupljen sa 60-80% svih demencija. Pre 65. godine starosti prevalencija je <1%, ali već oko 65. godine je približno 5%. Učestalost se posle 60. godine udvostručava svakih 5 godina. Od AB boluje 5-10% osoba starijih od 65 godina. Prisutna je kod oko 40% osoba starijih od 85 godina.^{2,3}

FAKTORI RIZIKA ZA AB

Faktori rizika za AB su: starost, genetski uticaji, status polimorfizma apolipoproteina, ženski pol, manjak obrazovanja, trauma glave, vaskularni faktori rizika (povišen holesterol, hipertenzija, koronarna bolest, šećerna bolest tip 2, insulinska rezistencija i drugi).¹⁻³

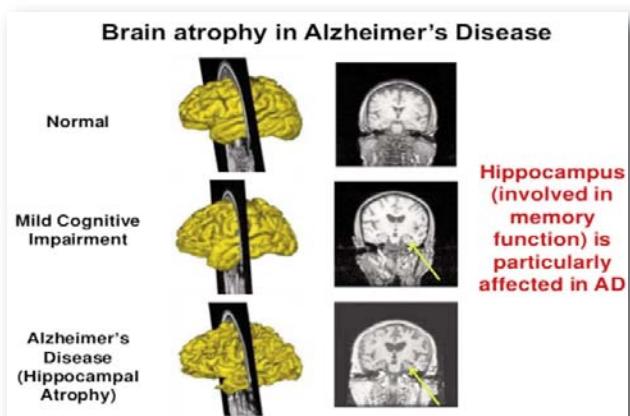
Većina slučajeva je sporadična, oko 5% slučajeva je monogenski AD poremećaj sa mutacijama u genima na hromozomima 1, 14, 21.⁴

Hromozom	Gen	% obolelih od AB	Početak
21	APP	< 1	45-60
14	PS-1	1-5	30-60
1	PS-2	< 1	50-65
19	APOE	50-60	60

Tabela 1.

Proteini koji kodiraju geni na hromozomima 1 i 14 nazvani su simbolično presenilnim, obzirom da demencija u ovakvim naslednim oblicima počinje ranije.⁴ Nasuprot genima čije mutacije urzokuju ABN, postoji i gen susceptibilnosti odnosno podložnosti za AB. Gen koji kodira za apolipoproteine E (učestvuje u transportu holesterola), ima normalno 3 alela E2, E3 i E4. Osobe koje imaju jedan APOE 4 alel (heterozigoti) imaju 2 do 3 puta veći rizik za AB, a osobe

koje imaju oba APOE 4 alela (homozigoti) imaju 5 puta veći rizik za AB. Međutim i osobe homozigoti ne oboljevaju uvek, tako da se radi o genu podložnosti.^{4,5}



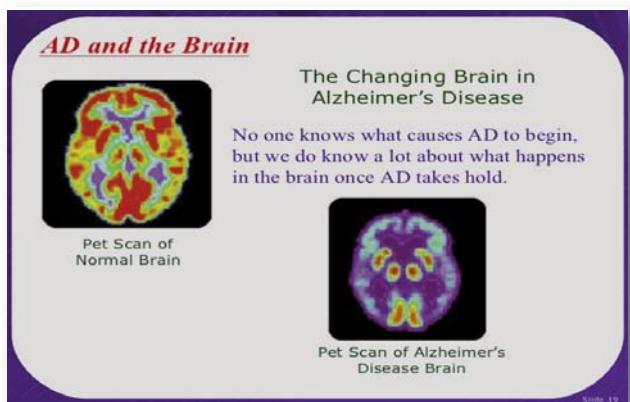
Slika 1. Atrofija mozga bolesnika sa Alzheimerovom bolešću

PATOLOGIJA I PATOGIZIOLOGIJA AB

Dokazano je da je mozek bolesnika sa AB upadljivo atrofičan.^{5,6} Osnovne patološke promene u AB su:

- a. gubitak ćelija i sinapsi
- b. neuritični senilni plakovi
- c. neurofibrilarna klubad

Smatra se da je gubitak sinapsi kritična patološka promena posebno na početku bolesti (Slika 2, 3).

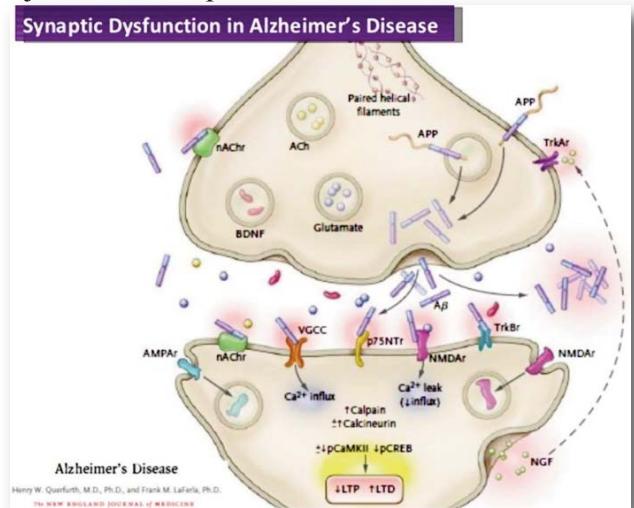


Slika 2. Prikaz nalaza skenera mozga bolesnika sa Alchajmerovom bolešću

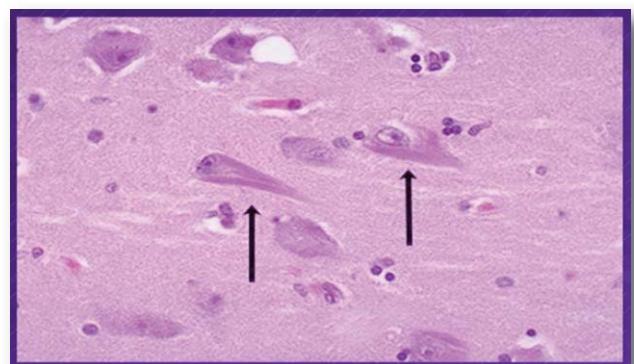
Neuritični (amiloidni, senilni) plakovi su najčešće ekstracelularno lokalizovani, sastavljeni od fibrilarionog proteina Beta amiloidnog peptida (Slika 4,5,6).

Beta amiloidni peptid nastaje razgradnjom granemembranskog-amiloidnog prekusorskog proteina APP.

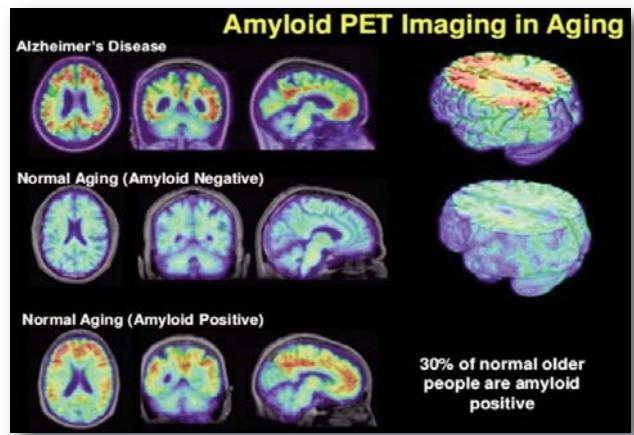
Prema hipotezi amiloidne kaskade svako stanje koje vodi ka stvaranju duge forme (42 AK) beta amiloidnog peptida (npr. poremećaj ravnoteže Alfa i Beta sekretaznog puta u korist Beta sekretazne razgradnje APP) je prekursor stvaranja amiloidnih plakova.^{5,6}



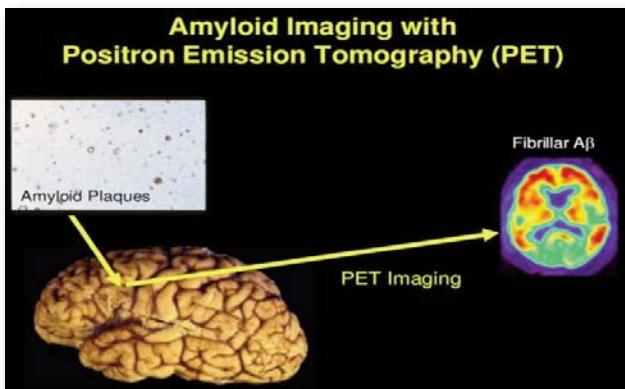
Slika 3. Disfunkcija sinapsi kod Alchajmerove bolesti



Slika 4. Senilni, amiloidni plak u mozgu Alchajmerovog bolesnika

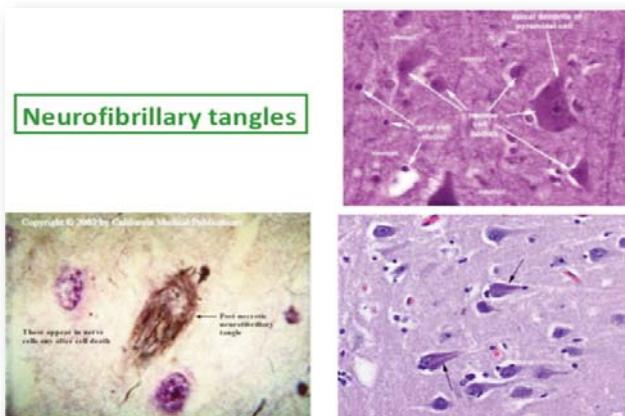


Slika 5. Pozitron emisiono tomografski prikaz amiloidnog plaka



Slika 6. Amiloidni plak prikazan na pozitron emisionoj tomografiji

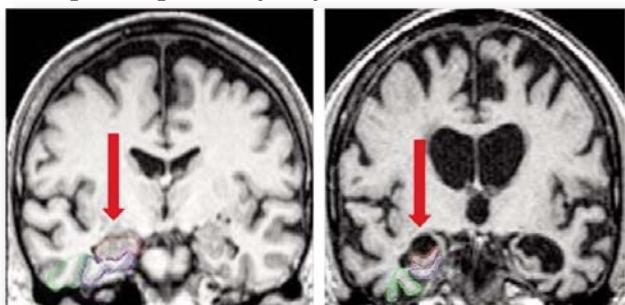
Na slikama 7 i 8 su prikazana neurofibrilarna klubad intracelularno lokalizovana i čine ih helikalni filamenti hiperfosforilisanog taj proteina. Neurofibrilarna klubad se prvo javljaju u neuronima hipokampa.⁵⁻⁷



Slika 7. Neurofibrilarna klubad

Pored toga, navedene promene se neizostavno javljaju u:

- neokorteksu, posebno u asocijaciji pod.
- hipokampus, uključujući entorinalnu koru



Slika 8.

- kompleks amigdala
- Nucleus basalis - Mejnert

Navedene promene se ponekad javljaju u:

- medijalno jedro talamus
- dorzalni tegmentum
- lokus ceruleus
- paramedijalna retikularna area
- lateralno jedro hipotalamusa.

Navedene promene uzrokuju poremećaje u različitim neurotransmiterskim sistemima. Posebno je važno smanjenje aktivnosti holin acetiltransferaze (i do 90%), enzima sinteze acetilholina u kori mozga i hopokampusu. Navedeno smanjenje nastaje zbog izumiranja holinergičkih neurona u Nucleus basalis ac. Mejnert, koji se projektuju ka kori mozga gde se oslobađa acetilholin.

KLINIČKA SLIKA

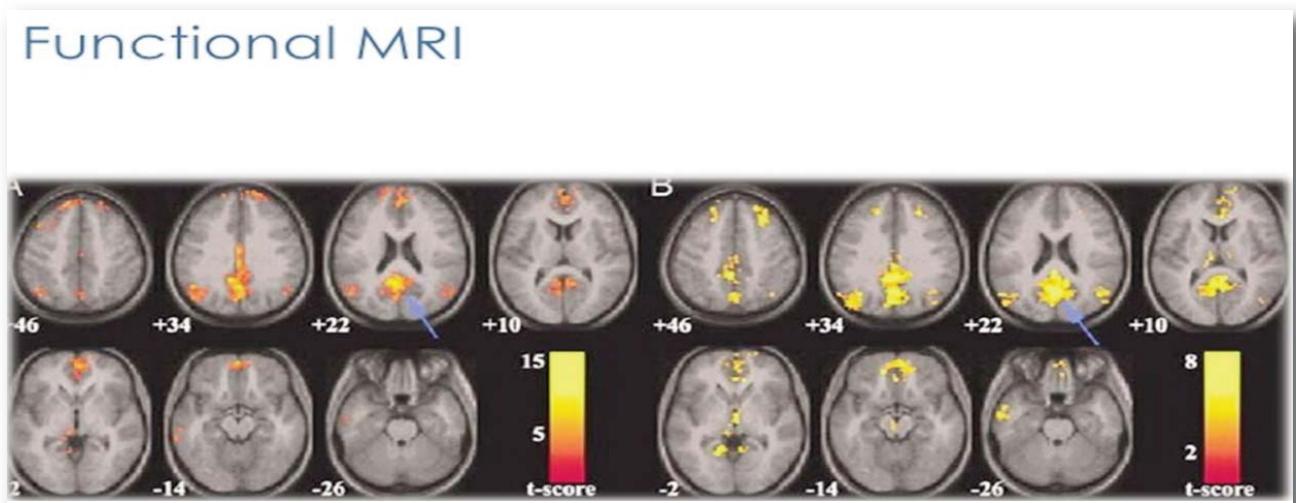
Klinički poremećaji se mogu podeliti na 2. grupe^{8,9}:

1. kognitivni,
2. psihijatrijski

Kognitivni i psihijatrijski poremećaji se međusobno prepliću.

1. Od kognitivnih poremećaja se javljaju:

- Poremećaji pamćenja, pre svega za skorašnje događaje.
 - Verbalna komunikacija i fluentnost govora su rano poremećeni.
 - Poremećaj vidnoprostorne orientacije.
 - U srednjem stadijumu dolazi do poremećaja kortikane funkcije.
 - Apraksija, afazija i agnozija.
 - Poremećaj apstraktnog mišljenja.
2. Od psihijatrijski poremećaja se javljaju:
- Depresija sa nesanicom, apatijsa i anksioznost
 - Sumanute ideje (obično paranoidne strukture)
 - Vidne halucinacije
 - Fenomen "stranca u kući"
 - Poremećaj ponašanja groteskno.
 - Apatično ili dezinhibrisano ponašanje "noćna lutanja"



- Prihomotorni nemir, agitiranost...
- Mutističnost, inkontinencija.

DIJAGNOZA

Prvo pravilo je da je Alchajmerova bolest klinička dijagnoza.^{7,9} Ne postoji nijedan pojedinačni simptom u kliničkoj slici koji je specifičan za AB, već se mora analizirati celina anamnesticih i kliničkih podataka.

Drugo pravilo je da ne postoji ni jedan laboratorijski, neurofiziološki ili radiološki test kojim se dijagnoza AB može sa sigurnošću postaviti, tako da se koriste za isključivanje diferencijalno dijagnostičke mogućnosti.

Kriterijumi za dijagnozu AB (DSM4) su postepen početak i kontinuiran pad kognitivnih funkcija sa prethodno viših nivoa, što uzrokuje i poremećaj u socijalnim i profesionalnim funkcijama bolesnika.^{8,9} Poremećaj pamćenja za skorije događaje i najmanje jedno od poremećaja jezičke funkcije, problem sa nalaženjem reči, poremećaj praksije, poremećaj vizuelnog procesuiranja, vizuelna agnozija, konstruktivni poremećaji, poremećaj egzek funkcije, uključujući apstraktno mišljenje i koncentraciju. Kognitivni defekti nisu posledica drugih psihijatrijskih, neuroloških ili sistemskih bolesti. Kognitivni poremećaji se ne ispoljavaju isključivo u sklopu delirijuma.

TERAPIJA

U terapiji demencija ili AB se koristi neuroprotektivna i simptomatska terapija.^{1,8,9}

A. Neuroprotektivna

- antioksidansi: alfa tokoferol (vitamin E)
- selegilin (inhibitor MAO-B)

B. Simptomatska

- inhibitori acetil-holinesteraze (galantamin, donepezil, rivastigmin)
- antagonisti NMDA glutamatnih receptora - memantin
- antdepresivi, antipsihotici, anksiolitici, antikonvulzivi i dr.

LITERATURA

1. Förstl H, Kurz A. Clinical Features of Alzheimer's Disease. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1999;249(6):288–290.
2. Taler V, Phillips NA. Language Performance in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a comparative review. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. July 2008;30(5):501–56.
3. Frank EM. Effect of Alzheimer's Disease on Communication Function. Journal of the South Carolina Medical Association. 1994;90(9):417–23.
4. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(2):168–74.
5. Querfurth, HW; LaFerla, FM (28 January 2010). "Alzheimer's disease.". The New England Journal of Medicine 362 (4): 329–44.
6. National Institute on Aging. pristupljeno 28 December 2011.
7. Todd, S; Barr, S; Roberts, M; Passmore, AP (November 2013). "Survival in dementia and predictors of mo-

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 15 - Broj 3

jul-septembar/2017..

- rtality: a review". International journal of geriatric psychiatry 28 (11):
8. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. Neurobiology of Aging. 1998;19(3):173–89.
9. Wilson RS, Barral S, Lee JH, Leurgans SE, Foroud TM, Sweet RA, Graff-Radford N, Bird TD, Mayeux R, Bennett DA. Heritability of different forms of memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Family Study.. J Alzheimers Dis.. 2011;23(2):249–55.

UPOTREBA ATIPIČNIH NEUROLEPTIKA U TRETMANU BIHEJVORALNIH SIMPTOMA PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA (BSPD) KOD PSIHOORGANSKOG SINDROMA U STARIJE POPULACIJE

Goran Tojaga

Odeljenje dnevne psihijatrijske bolnice, Psihijatrijska služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Sve veća učestalost demencija u populaciji kao i korespondentno prisustvo psihijatrijskih smetnji kod pacijenata obolenih od različitih oblika psihorganskog sindroma, koji bitno narušavaju kvalitet života samog pacijenta i njegovog okruženja, implicira nužnost učestalije primene psihotropnih lekova iz dela anksiolitika, antidepresiva stabilizatora raspoloženja, specifičnih, a naročito atipičnih neuroleptika. Obzirom na posebno vulnerabilna stanja CNS kod ovih pacijenata koje često implicira nekorespondentne farmakoterapijske odgovore kod primene pomenuih psihotropnih medikamenata, koji su povezani sa vitalnim smetnjama i opasnostima, dovodi često do značajne terapijske dileme u odluci šta izabrati izmedju dva zla, nekorigovanja deprivisanog psihološkog i socijalnog kvaliteta života pacijenta i rodbine, farmakoterapijskom abstinancijom ili pokušaja korekcije istog sa rizicima po zdravlje samog pacijenta, pogotovo u uslovima nedostatka bilo kakve terapijske doktrine za tretman navedenih poremećaja. Ovaj revijalni rad je posvećen upoznavanju šire medicinske javnosti i kliničara sa problemima izbora ordiniranja, doziranja i načina apikalije psihofarmaka u tretmanu nastalih psihijatrijskih smetnji sa svim benefitima i rizicima njihovog davanja, a sa posebnim apostrofiranjem na aplikaciju atipičnih neuroleptika.

Ključne reči: demencija, psihorganski sindrom, kvalitet života, atipični neuroleptici

SUMMARY

The increasing incidence of dementia in the population as well as the corresponding presence of psychiatric disorders in patients suffering from a variety of psychorhagic syndromes, which significantly impair the quality of life of the patient and his environment, implies the necessity of more frequent use of psychotropic drugs from the work of anxiolytics, antidepressants of mood stabilizers, Neuroleptics. In view of the particularly vulnerable CNS in these patients, which often implies non-responding pharmacological responses to the application of these psychotropic medicines, which are associated with vital disorders and dangers, often leads to a significant therapeutic dilemma in deciding what to choose between two evils, the non-correction of deprived psychological and social quality of life of the patient and family pharmacotherapy abstinence or attempts to correct it with the risks to the patient's health, in the event of a lack of any therapies the doctrinal doctrine for the treatment of these disorders. This journal is devoted to informing the wider medical public and clients about the problems of choosing the administration, dosage and ways of aphasia of psychopharmaceuticals in the treatment of the resulting psychiatric disorders with all the benefits and risks of their giving, with special emphasis on the application of atypical neuroleptics

Key words: dementia, psycho-organic syndrome, quality of life, atypical neuroleptics

UVOD

PSIHOORGANSKI SINDROM



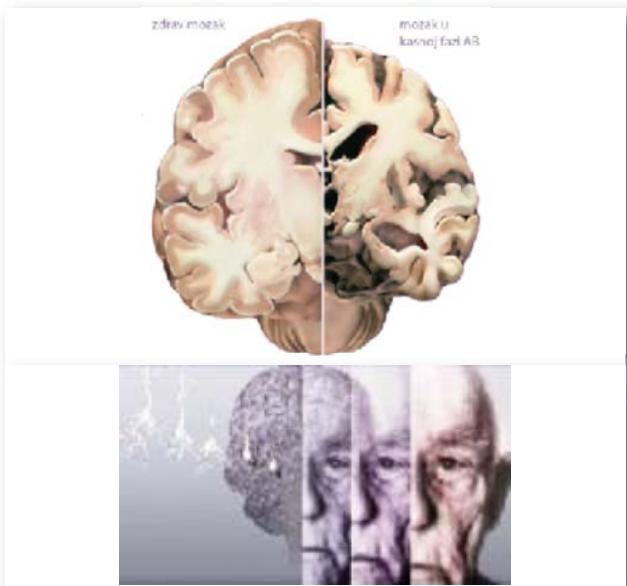
Adresa autora: dr med. Goran Tojaga, neuropsihijatar-psihoterapeut, šef Odeljenja dnevne psihijatrijske bolnice u Leskovcu.
E-mail: drgorantojaga@yahoo.com

Pod psihorganskim sindromom podrazumevamo grupu neuroloških oboljenja, nastalu afekcijom CNS-a različitim etiološkim faktorima, a sa dominantnim prisustvom psihijatrijskih simptoma u kliničkoj slici.

Simptomi se ispoljavaju u opsegu od anksioznosti, izmenjenog afekta depresivnog ili maničnog karaktera, bihevioralnih smetnji (smetnji u ponašanju), kognitivnih deficit, pa do psihotičnih alteracija u vidu deluzija, halucinacija i ne retkog violentnog psihomorotornog nemira.

Ovi simptomi u literaturi mnoge zemlje definisu kao neuropsihijatrijski ili BPSD (psihijatrij-

ski poremećaji ponašanja). Predstavnici ovih oboljenja su pretežno demencije različite etiologije, kao i niz hroničnih degenerativnih oboljenja mozga, kao što su Parkinskonova bolest u zamakloj fazi, različiti oblici encefalopatija i hroničnih encefalita, tumori, hematomy CNS-a, atrofije mozga, a koji pretežno zahvataju kortikalne i subkortikalne regije velikog mozga.



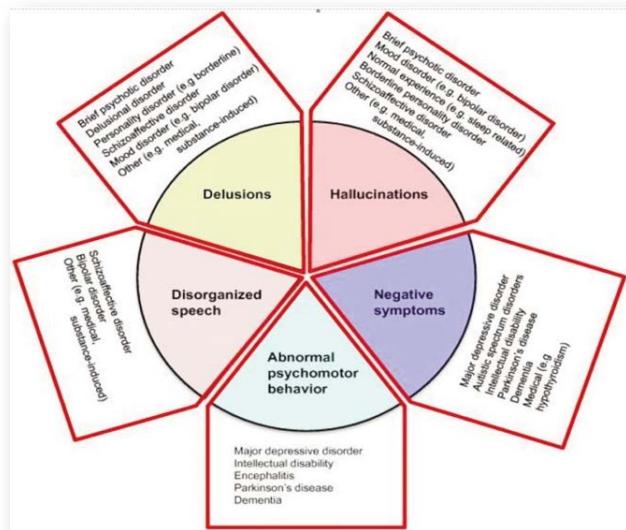
Demencije, kao najzastupljenija oboljenja u delu hroničnog moždanog psihosindroma, obiluju osim neuroloških i neuropsiholoških simptoma i veoma učestalom psihijatrijskim smetnjama afektivnog, kognitivnog i bihevioralfalnog karaktera, a neurotičnog ili psihotičnog kvaliteta, koji često zahteva urgentan tretman zbog ugrožavanja bezbednosti samih pacijenata, a nereftko i njihovog socijalnog okruženja.

Sva istraživanja nesumnjivo pokazuju da je pojava neuropsihijatrijskih smetnji tipa deluzija, depresija, agitacija zastupljena u oko 97% slučajeva obolelih od demencije, što opravdava najmasovnije propisivanje napred navedenih psihofarmaka kod ove grupe pacijenata.²

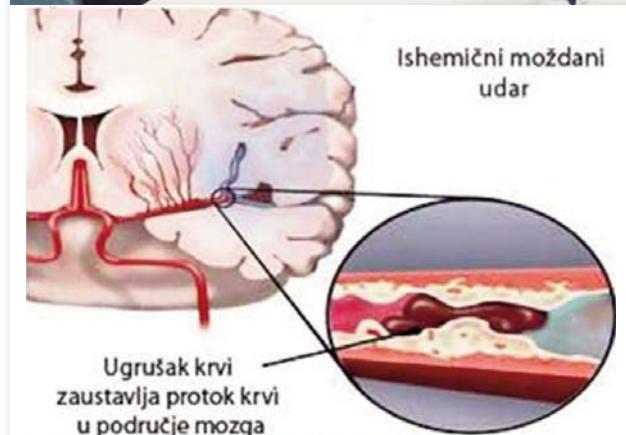
UČESALOST I PROBLEMI TRETMANA (NPS) NEUROPSIHJATRJSKIH SIMPTOMA

Na žalost još uvek nijedan do sada registrovanih atipičnih antipsihotika nije u potpunosti odobren od strane FDA za lečenje bilo kojeg NPS u demenciji, što otežava formiranje doktri-

nalnih stavova stvarajući oprečne stavove kod kliničara u tretmanu NPS atipičnim antipsihoticima kod pacijenata sa psihoorganskim smetnjama.



Velike meta-analize i klinička ispitivanja koja se tiču administracije atipičnih neuroleptika kod demencije i ostalih oblika psihoorganskih poremećaja, pokazale su nesumnjivi povećan rizik od smrtnosti za 1,5-1,7 puta^{3,4} tako da FDA posebno upozorava na ovaj rizik kod upotrebe kako konvencionalnih, tako i atipičnih antipsihotika u tretmanu NPS kod starije populacije.



RIZIK I ŠTETNI EFEKTI

Atipični antipsihotici su takođe povezani sa 2-3 puta većim rizikom od cerebrovaskularnih incidenata tako pa Američko gerijatrijsko društvo za bezbedno korišćenje lekova kod starijih⁷, preporučuje izbegavanje antipsihotika za lečenje NPS-a zbog povećanog mortaliteta i CVI rizika, osim ako nefarmakološke opcije nisu uspele, a pacijent predstavlja pretnju sebi ili drugima.

Dodatni štetni efekti navedene psihofarmako terapije odnose se na kardiovaskularne, metaboličke efekte, ekstrapiroamidalne smetnje, kognitivne deprivacije, pojavu infekcije i učestalost padova. Neželjeni događaji, iz gore pomenutog konteksta, mogu se najčešće sprečiti prilagodjavanjem doza, odnosno aplikacijom višestruko nižih doza atipičnih neuroleptika.

BEHEVIORAL SIMPTOMS PSICHYATRIC DISORDERS (BPSD)

Bihevioralni i psihološki simptomi demencije (BPSD) su nekognitivni poremećaji koji se pojavljuju kod 80-90% bolesnika, ili u vidu epi-zoda ili hroničnih stanja, u različitim fazama bolesti. Oni obuhvataju široku paletu simptoma koja uključuje agresiju (fizičku agresivnost, borbenost, preteće ponašanje), agitaciju, nemir, bes ciljne šetanje i motorne stereotipije, repetitivnu vokalizaciju i psovanje, vikanje, lutanje, seksualne dezinhicije, poremećaje apetita i sna. Od psiholoških problema najčešće se pominju anksioznost, depresivnost, suicidalne tendencije, psihozu (sumanutosti i halucinacije) (ekspertska mišljenje APAGuideline, 2007; ekspertska mišljenje BCMAGuideline, 2008).

Ove tegobe dosta utiču na celokupno stanje bolesnika i negovatelja, i jedan su od najznačajnijih simptoma koji dovode do smeštaja u instituciju, kao i davanja lekova sa znatnim neželjениm dejstvima. Zbog toga je veoma važno njihovo pravovremeno prepoznavanje, praćenje i pravilno lečenje.

Multifaktorijalna priroda ovih poremećaja predstavlja dijagnostički i terapijski izazov i zahteva saradnju bolesnika, negovatelja i zdravst-

venih radnika koji su uključeni u brigu o bolesniku (ekspertsko mišljenje BCMAGuideline, 2008).

Prvenstveno treba prikupiti informacije o dotadašnjem ponašanju bolesnika, načinu početka tegoba, njihovom intenzitetu, eventualnom obrascu ponavljanja, mogućim precipirajućim faktorima, te posledicama njihovog pojavljivanja, zbog čega se negovateljima savetuje vođenje dnevnika sa ovim podacima.



Potrebno je obratiti pažnju na sledeće fakto-re: izmenu vida i sluha, konstipaciju, infekcije, neprepoznate ili neadekvatno lečene bolove, metaboličke poremećaje, srčana oboljenja, delirijum, depresiju i drugo, potom pojavu neželjениh dejstava lekova, kao i drugih fizičkih ili emotivnih poremećaja.

Studije iz 2015. (Kales, Gitlin, Likestos) ukazuju da je u preko 95%, obolelih od psiholoških oboljanja, a naročito demencije, dominiraju NPS smetnje odnosno izmene u ponašanju sa pojavom psiholoških simptoma koje su oni nazvali (BPSD).

Pristup prvog reda prema preporukama struč-nog saveta u tretmanu BPSD-om je psihosocijalni, multidisciplinarni plan tretmana, usmeren na osobu. U koliko isti neda očekivane rezultate u sanaciji BPSD-a, razmatraju se mogućnosti upotrebe psihofarmaka koji je rezervisan za slučajevе sa teškim psihijatrijskim simptomima koji onesposobljavaju pacijenta za normalan život i funkcionisanje, kao i realnim rizikom od nastanka štetnih posledica za pacijenta i okolinu. U tu svrhu koriste se različite vrste psihotropnih le-

kova od anksiolitika, antidepresiva pa do stabilizatora raspoloženja, kao i tipičnih i atipičnih neuroleptika.

INDIKACIJE i SMERNICE

Ove smernice imaju za cilj da informišu kliničare o principima dobre prakse u psihofarmakološkom lečenju BSPD-a.

Indikacije po preporukama SZO za uvodjenje antipsihotične terapije kod pacijenata sa demencijom uključuju prisustvo:

- teške agitacije i ispoljavanje agresije sa visokim rizikom od povredjivanja pacijenta i okoline
- prisustvo deluzija (zabluda) i pojave halucinacija
- komorbiditet demencija sa psihijatrijskim poremećajima.

Nakon registrovanja indikacija za uvodjenje antipsihotika treba pribaviti saglasnost o primeni istih.

Važno je da kliničari, u procesu dobijanja saglasnosti, podrobno objasne pacijentu i njegovoj porodici / staratelju, prednosti i rizike psihofarmakološkog lečenja.

Konačna odluka treba da proistekne iz zajedničkog koncenzusa o optimalnom rešenju BPSD, uzimajući u obzir sve prednosti i mane ovakvog tretmana i uz podrobnu informisanost o potencijalnim rizicima.



U kontekstu toga navodimo citat profesora Subee Banerjee u izveštaju ministru zdravstva Ujedinjenog Kraljevstva, gde on navodi da: "Pri analizi učinka atipičnih neuroleptika na BSPD,

stiče se utisak da ovi lekovi imaju smo ograničen pozitivan efekat u lečenju ovih simptoma, ali mogu često naneti i značajnu štetu ljudima sa demencijom. Očigledno je da neki ljudi imaju koristi od ovih lekova, a postoje grupe gde postoje samo delimični efekti, u korišćenju ovih lekova "(Banerjee, 2009).

KLINIČKO UPRAVLJANJE NEUROPSIHJATRIJSKIM SIMPTOMIMA KOD DEMENCIJE BAZIRANO NA DOKAZIMA

Prvi korak u bezbednom propisivanju atipičnog antipsihotika, kod starijih pacijenata sa demencijom, se pažljivo razmatra da li jelek zadata neophodan.

Ovo uključuje temeljnu procenu stanja u medicini koja može izazvati ili pogoršati NPS. Potreban je detaljan i pažljiv fizički pregled u većini slučajeva kako bi se isključili somatski rizici, kao što su bol u stomaku, postojanje plućne ili urinarne infekcije, pojave novih neuroloških znakova ili akutni pad vrednosti MMSE koji ukazuju na postojanje medicinskog uzroka u delu zapaljenja.

Standardna laboratorijska evaluacija obuhvata kompletну krvnu sliku, sveobuhvatni metabolički profil i analizu urina i urinokulture. Sumnja na postojanja medicinskog komorbiditeta, zahteva upućivanje pacijenta lekarima drugih specijalnosti u okviru zdravstvene zaštite radi detaljnije fizičke procene.

Kliničar treba da utvrdi da li su faktori koji se odnose na životnu sredinu ili interakciju negovatelja u značajnoj korelaciji sa nastankom BSPD kod pacijenta, kao i da su iscrpljene sve mogućnosti nefarmakološke strategije.

Isto tako treba eksplorisati sve rizične situacije od mogućnosti povreda, kao i produbljivanja ili nastanka pulmonalnih ili urinarnih infekcija, kao i činjenicama da nefarmakološke metode do sada nisu dale očekivane rezultate, a pojava BSPD značajno utiče na mogućnosti ozbiljne povrede samog pacijenta i njegove okoline.

Posebno je potrebno naglasiti rizike od moždanog udara, a nakon toga treba razmotriti alternative za iniciranje atipičnog antipsihotika.



Dostupni dokazi o postojanju BSPD ne podržavaju administraciju atipičnih antipsihotika kao "obaveznu" terapiju za većinu NPS-a u demenciji¹, ali ni upotrebu alternativnih psihofarmaka iz potencijalno sigurnije grupe.

Konvencionalni antipsihotici mogu predstavljati još veći sigurnosni rizik i zbog toga ne bi trebali biti ponuđeni kao "sigurnija" opcija.

Stoga se kliničar u svojoj odluci oko administracije antipsihotika ili alternativnih psihofarmaka treba rukovoditi najmanje nepovoljnim i neželjenim efekatima za svakog pacijenta po-naosob.



Tako, za pacijenta sa gojaznošću i/ili dijabetesom, olanzapin i kvetiapin mogu biti manje odgovarajući izbor od risperidona, a kod parkinsonizma situacija je obrnuta odnosno administriranja kvetiapina bi bila najprimerenija u odnosu na risperidon koji ima veći potencijal za stvaranje neuroliptičkog sindroma. Međutim, često pacijenti imaju kompleksan medicinski komorbiditet, što uslovljava najrazličitije pristupe individualno.

USMERAVANJE SIMPTOMA

Prilikom razmatranja upotrebe antipsihotičnih lekova, lekar treba da usmeri terapiju na specifične psihiatrijske simptome u okviru BSPD. Upotreba antipsihotika treba da bude rezervisana samo za one pacijente koji u kliničkoj slici ispoljavaju izraženu psihomotornu agitaciju, agresiju ili psihičku alienaciju kao posledicu manifestacije BSPD-a.



Nasuprot tome, antipsihotični lekovi se ne preporučuju obzirom da verovatno neće biti efikasni kod simptoma kao što su lutanje, problemi separacione anksioznosti, razni oblici verbalne agresije ili vrištanja.

Mentalni poremećaji u komorbitetu sa velikom depresijom, zahtevaju specifičnu i odgovarajuću farmakoterapiju.

IZBOR ANTIPIHOTIKA

Antipsihotici se razlikuju u odnosu na efikasnost i neželjene efekte. Odluka u vezi izbora antipsihotika zasnovana je na pažljivoj analizi rizika, koristi i različita je od pacijenta do pacijenta. Pre nego što se odluči za propisivanje antipsihotičnog leka, kliničari treba da razmotre sledeće faktore:

- Risperidon je jedini oralni lek odobren u Australiji i Novom Zelandu za upotrebu u poremećajima u ponašanju povezanim sa Alchaimerovim tipom demencije.
- Ostali antipsihotici kao što su kvetiapin, olanzapin ili aripiprazol, ako se koriste za BSPD treba uzeti u obzir samo ako se risperidon ne toleriše ili nije prikladan (RANZCP, 2016).
- Olanzapin je jedini antipsihotik odobren za parenteralnu (intramuskularnu) upotrebu u

Australiji za pacijente sa BPSD-om. Primećuje se da je ovo lečenje namenjeno pacijentima koji su nekomplijanti za oralnu administraciju neuroleptika, kao i kod hitnih agresivnih i psihotičnih reakcija.

- Razmotrite mogućnosti administracije alternativnih lekova - postoje dokazi koji podržavaju efikasnost citaloprama, inhibitora holinesteraze i memantina u upravljanju psihotičnim simptomima kod demencije (Burns et al., 2012).

NACRT VODIČA ZA TRETMAN BSPD KOD ALCHAJMEROVE BOLESTI MINISTARSTVA RS

Izbor antipsihotika zavisi od stanja i komorbiditeta samog bolesnika. Osd atipičnih

- risperidon (u dnevnoj dozi 0,25-2 mg),
- olanzapin (dnevna doza 2,5-10 mg)
- klozapin (u dnevnoj dozi od 25 mg) ili
- kvetijapin (do 200 mg).

Prema nekim preporukama (ekspertsko mišljenje APAGuideline, 2007), mogu se koristiti kvetijapin i aripiprazol, ali u velikom broju preporuka najbolji izbor u kratkotrajnoj terapiji psihoze i agresivnosti kod obolelih od AB sa teškim oblicima demencije je lek risperidon, u obliku tableta i u soluciji koja nema mirisa i ukusa. Nakon uvođenja terapije, kontrole su neophodne svake 1-3 nedelje, a ukoliko je tretman efikasan, lek se isključuje posle tri meseca, postepeno, u malim koracima. Pojedini vodiči preporučuju i inhibitore holinesteraze, posebno ako primena antipsihotika nije dovela do poboljšanja.

Ako se radi o agitaciji bez psihoze, kombinacija atipičnih antipsihotika i antidepresiva (Tabela 1). Ukoliko se radi o psihozi, prevashodno se primenjuju atipični antipsihotici, na prvom mestu risperidon, olanzapin, kvetijapin i aripiprazol.

Pri primeni atipičnih antipsihotika potrebno je imati u vidu upozorenje o postojanju većeg rizika za smrtni ishod usled srčanih događaja (sr-

čana dekompenzacija, iznenadna smrt), ali i za moždani udar, nastanak infekcija kao što je npr. pneumonija, pa je zbog toga veoma važno odmeriti korist i rizik primene ovih lekova. Neželjeni efekti ovih lekova su sedacija, ekstrapiramidni znaci, padovi i prelomi, povećanje telesne težine i dislipidemija kod nekih lekova. Primena tipičnih neuroleptika skopčana je sa većim rizikom za smrtni ishod.

Ne preporučuje se parenteralna primena benzodiazepina i hlorpromazina. U ekstremnim slučajevima kada se primenjuje haloperidol parenteralno, potreban je monitoring ekstrapiramidnih simptoma.

U vodiču ministrstva RS se kaže da dijazepini imaju manju efikasnost i veće neželjene efekte u odnosu na antipsihotike, ali se mogu preporučiti za bolesnike sa retkim epizodama agitacije ili za sedaciju pre izvođenja određenih medicinskih procedura (npr. vađenje zuba i slično), a favorizuju se lorazepam (od 0,5 do 1 mg na svakih 4-6 sati maksimalno 1-3 mg na dan), kao i klonazepan (dnevna doza 0,5 mg do 2 mg). Karbamazepin ili okskarbazepin daju se u početnoj dozi od 50 do 100 mg na dan, podeljeno u četiri dnevne doze, sa postepenim povećanjem do postizanja efekta i maksimalna doza od 600 do 800 mg. Ukoliko postoji seksualna dezinhicija, preporučuju se SSRI zbog efekta na smanjenje libida i karbamazepin, a kod muškaraca i medroksiprogesteron (ekspertsko mišljenje APAGuidelines, 2007).

SAGLASNOST

Kada je razmotrena dilema oko propisivanja leka i doneta odluka o vrsti atipičnog antipsihotika sledeći korak je saglasnost korisnika i rodbine. Zbog toga je neophodno dati pacijentu i rodbini /staraocu sve informacije o prednostima i rizicima administrirane terapije kako bi isti što podrobnije shvatili i doneli relevantne odluke u pomenutom kontekstu.

**PREPORUČENE DNEVNE DOZE PO VODUČU DOBRE PRASKE
ZA LEČENJE BSPD MINISTARSTVA ZDRAVLJA RS**

Tabela 1.

	Početna doza	preporučena doza	maksimalna doza
Risperidon	0,25–0,5 (1–2x)	0,25 na 3–7 dana	I ili 2 mg
Olanzapin	2,5–5mg (1x)	2,5–5mg na 3–7 dana	7,5–10 mg
Kvetijapin	25–50 mg (2x)	50 mgu 2 doze na 3–7 dana	200 mg
Aripripazol	2–5mg	2–5mg na 3–7 dana5	10 mg
Haloperidol	0,25–0,5 (1–2x)	0,25 na 3–7 dana	I ili 2 mg

AKUTNE SITUACIJE

U akutnoj situaciji, kada je bezbednost pacijenta ili drugih ugrožena, princip običajnog prava nužde, omogućava doktoru da postupi u hitnim slučajevima, u najboljem interesu pacijenta, koji nije u mogućnosti dati validnu saglasnost na svoj tretman. U takvim okolnostima, lečenje treba pokrenuti brzo i ciljano na odgovarajući način s ciljem minimiziranja stradanja i povredjivanja.



Saglasnost odgovarajućih osoba treba dobiti što pre ukoliko se lečenje mora nastaviti.

NEAKUTNE SITUACIJE

U neakutnim situacijama, saglasnost za upotrebu antipsihotika treba uvek dobiti od samog lica, kad god je to moguće.

Osoba sa demencijom treba da dobije objašnjenje o predloženom tretmanu na takav način da bi mu bilo što jasnije šta je uključeno.

Obično, osoba sa demencijom nije u mogućnosti da pristane, a često ni da razume, tako da u tom slučaju informaciju i pristanak treba tražiti od odgovornog lica ili zakonskog staraoca.

Praćenje tretmana

Monitoring se odvija korišćenjem instrumenata dizajniranih za procenu i nadgledanje simptoma BPSD-a, kao što su Neuropsihijatrijski inventar, Behave-AD ili Inventar agitacije Cohen-Mansfield (Cummings et al., 1994).

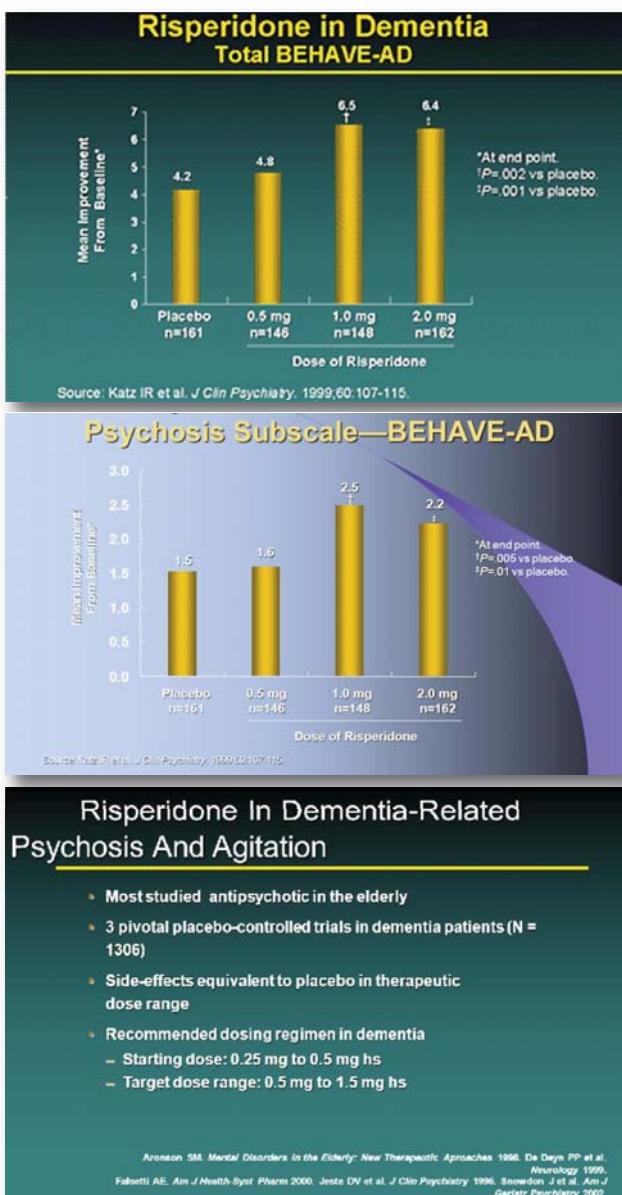
Kliničke smernice ukazuju na to da kada su indikovani psihotropni lekovi, treba koristiti početnu nisku, sporo titrirajuću strategiju, a postoji potreba za sistematičnim, sekvencijalnim testiranjem jednog leka ujedno sa redovnim nadzorom neželjenih efekata. Preporučuje se da se za ovu populaciju propisuju doze do maksimalno 2 mg.

Budući da je prirodna evolucija BPSD varijabilna (simptomi mogu biti povremeni i mogu se spontano rešavati), preporučuje se da upotreba atipičnih neuroleptika bude povremena i vremenski ograničena sa preporučenim prekidima kontinuiteta administracije na najmanje tri meseca (Ministarstvo zdravlja NSV, 2013).

Upotreba atipičnih neuroleptika u tretmanu BPSD može da utiče na niz različitih nuzefaka-

ta u metaboličkom somatskom i neurološkom kontekstu.

ZAKLJUČAK



Sve ovo nesumnjivo nam govori o ozbilnjom i kompleksnom problemu u delu uvodjenja, izbora i doziranja atipičnih antipsihotika u tetmanu BSPD kod psihoorganskog sindroma i starije populacije iziskuje mnogo više opreza, mnogo kliničkog iskustva i usku saradnju lekara kliničara sa pacijentom i njegovom rođbinom uz konsultativne preglede ostalih lekara specijalista: neurologa, psihijatra, pulmologa, interniste i ortopeda.

Osnovno je da pre uvodjenja atipičnih neuroleptika treba iscrpsti sve nefarmakološke mogućnosti, a da se potom počne sa višestruko manjim dozama i izborom atipičnog neuroleptika u odnosu na vrstu kliničke slike, prisutni komorbiditet i intenzitet simptoma kod psihoorganskog sindroma.

LITERATURA

- Banerjee S (2009) The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Available at: www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4834-0346-1dbd-4e37-920b-0e724229047b (accessed 22 August 2016).
- Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F (2003) A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. Journal of Clinical Psychiatry 64(2): 134–43.
- Brodaty H, Arasaratnam C (2012) Meta-analysis of non-pharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. American Journal of Psychiatry 169(9): 946–53.
- Burns K, Jayasinha R, Tsang R, Brodaty H (2012) Behaviour management a guide to good practice: managing behavioural and psychological symptoms of dementia. Available at: www.dementiaresearch.com.au/images/dcrc/output-files/328-2012_dbmas_bpsd_guidelines_guide.pdf (accessed 22 August 2016).
- Chenoweth L, King MT, Jeon YH, Brodaty H, Stein-Parbury J, Norman R, Haas M, Luscombe G (2009) Caring for aged dementia care resident study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. The Lancet Neurology 8(4): 317–325.
- Committee on Safety of Medicines (2004) Atypical antipsychotic drugs and stroke. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019488.pdf> (accessed 22 August 2016).
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44: 2308–2314.
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, a. Mayeux R (1998) A randomized, placebo-controlled, dose-comparison trial of haloperidol treatment for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry 155: 1512–1520.
- Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Tariot P, Yaffe K. ANCP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. Neuropsychopharmacology. 2008;33:957–970. [PMC free article] [PubMed]
- Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, Breitner JCS, Steffens DC,

- Tschanz JT, Cache County Investigators. Point and Five-year Period Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:170–177. [PMC free article] [PubMed]
11. Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934–1943. [PubMed]
 12. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res*. 2009;59:1–12. [PubMed]
 13. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/cum053171.htm>
 14. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191–210. [PubMed]
 15. The American Geriatrics Society. Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;2012 Epub ahead of print. [PMC free article] [PubMed]
 16. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadore C, Lee M, White K, LaPrino J, Erramuspe-Mainard J, DeFloria M, Gavendo L, Auger J, Bates DW. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med*. 2005;118:251–258. [PubMed]
 17. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, Sykora K, Lipscombe L, Bell CM, Gurwitz JH. Antipsychotic therapy and short term serious events in older adults with dementia. *Arch Int Med*. 2008;168:1090–1096. [PubMed]
 18. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group J Clin Psychiatry*. 1999; 60:107–115. [PubMed]
 19. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitan SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tolleson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group Arch Gen Psychiatry*. 2000; 10:968–976. [PubMed]
 20. Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, Carson WH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:537–550. [PubMed]
 21. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Engl J Med*. 2006;355:1525–1538. [PubMed]
 22. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Lieberman JA, Schneider LS CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:844–854. [PMC free article] [PubMed]
 23. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA*. 2005;293:596–608. [PubMed]
 24. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:71–79. [PMC free article] [PubMed]
 25. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, Lyketsos CG. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:245–255. [PubMed]
 26. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1568–1576. [PubMed]
 27. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146:775–86. [PubMed]
 28. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R. DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:151–157. [PubMed]
 29. Trifirò G, Verhamme KM, Ziere G, Caputi AP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:538–544. [PubMed]
 30. Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1340–1347. [PMC free article] [PubMed]
 31. Musicco M, Palmer K, Russo A, Caltagirone C, Adorni F, Pettanati C, Bisanti L. Association between prescription of conventional or atypical antipsychotic drugs and mortality in older persons with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:218–224. [PubMed]
 32. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm168933.htm>
 33. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2009;23:909–914. [PubMed]

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 15 - Broj 3

Jul-septembar/2017..

34. Herrmann N, Lanctot KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs.* 2005;19:91–103. [PubMed]
35. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1090–1096. [PubMed]
36. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1041–1050. [PubMed]
37. Albert SG, Grossberg GT, Thaipisuttikul PJ, Scouby J, Greene E. Atypical antipsychotics and the risk of diabetes in an elderly population in long-term care: a retrospective nursing home chart review study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10:115–119. [PubMed]
38. Rondanelli M, Sarra S, Antoniello N, Mansi V, Govoni S, Falvo F, Solerte SB, Ferrari E. No effect of atypical antipsychotic drugs on weight gain and risk of developing type II diabetes or lipid abnormalities among nursing home elderly patients with Alzheimer's disease. *Minerva Med.* 2006;97:147–151. [PubMed]
39. Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Stroup TS, Sultzer DL, Vigen C, Schneider LS. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry.* 2009;166:583–590. [PMC free article] [PubMed]
40. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract.* 2007;13:13–24. [PubMed]
41. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology.* 2007;68:1356–1363. [PubMed]
42. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, Normand SL, Mamdani M, Lee PE, Li P, Bronskill SE, Marras C, Gurwitz JH. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med.* 2005;165:1882–1888. [PubMed]
43. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 (Suppl 9):21–24. [PubMed]
44. Lee PE, Sykora K, Gill SS, Mamdani M, Marras C, Anderson G, Shulman KI, Stukel T, Normand SL, Rochon PA. Antipsychotic medications and drug-induced movement disorders other than parkinsonism: a population-based cohort study in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1374–1379. [PubMed]
45. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerentol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:1172–1181. [PubMed]
46. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:384–391. [PubMed]
47. Liperoti R, Onder G, Lapane KL, Mor V, Friedman JH, Bernabei R, Gambassi G. Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:929–934. [PubMed]
48. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf.* 2011;34: 567–575. [PubMed]
49. Jalbert JJ, Eaton CB, Miller SC, Lapane KL. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11:120–127. [PubMed]
50. Dore DD, Trivedi AN, Mor V, Friedman JH, Lapane KL. Atypical antipsychotic use and risk of fracture in persons with parkinsonism. *Mov Disord.* 2009;24: 1941–1948. [PubMed]
51. Caballero J, Hitchcock M, Scharre D, Beversdorf D, Nahata M. Cognitive effects of atypical antipsychotics in patients with Alzheimer's disease and comorbid psychiatric or behavioral problems: a retrospective study. *Clin Ther.* 2006;28:1695–1700. [PubMed]
52. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Tariot PN, Zheng L, Schneider LS. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry.* 2011;168:831–839. [PMC free article] [PubMed]
53. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, O'Brien J, Everitt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2005;330(7496):874. Epub. [PMC free article] [PubMed]
54. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med.* 2005;165:696–701. [PubMed]
55. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:661–666. [PubMed]
56. Teri L, Logsdon RG. Assessment and management of behavioral disturbances in Alzheimer disease. *Compr Ther.* 2000;26:169–175. [PubMed]
57. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacological interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001; 9:361–381. [PubMed]
58. Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia: what should be made of the risks. *JAMA.* 2005;19: 1963–1965. [PubMed]
59. Meeks TW, Jeste DV. Beyond the black box: what is the role for antipsychotics in dementia. *Curr Psychiatr.* 2008;7:50–65. [PMC free article] [PubMed]
60. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, Kossakowski K, Yu LM, Juszczak E Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continu-

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

jul-septembar/2017.

Vol. 15 - Broj 3

ing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial)
PLoS Med. 2008;1:59(4):e76. [PMC free article]
[PubMed]

61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatry Res. 1975; 12:189–198. [PubMed].

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, pretvodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehniki, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske rade po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, pregledi stručne literaturu, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstracti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

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

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

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

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezulta 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.

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulator i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmove iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, IL-6, O2, B12, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednostano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

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

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

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

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

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

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

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

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

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

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavla u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

Slike i Sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i nавести izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvaženja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba nавesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

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

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapremenu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools–Word Count ili File-Properties-Statistics.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejmom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova,
mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
 - Prikaz bolesnika
 - Diskusija
 - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine
(do 5.000 reči)**

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo

