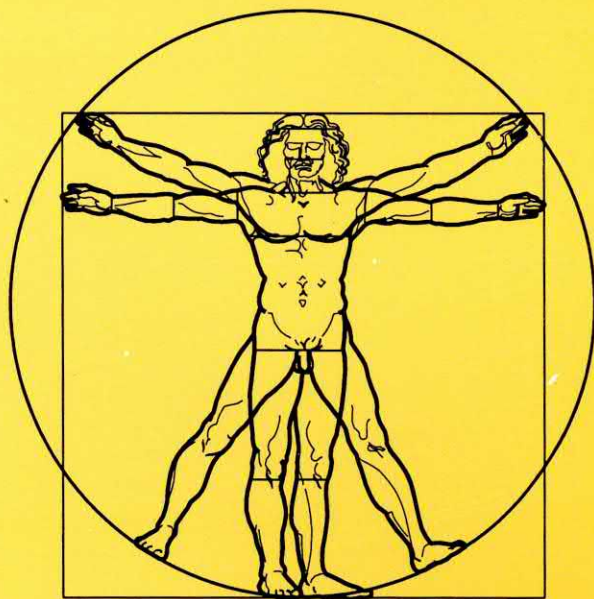


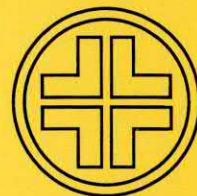
Medicus

Novine – Iskustva – Istraživanja – Novine – Iskustva – Istraživanja – Novine

Broj 14
Decembar 2002



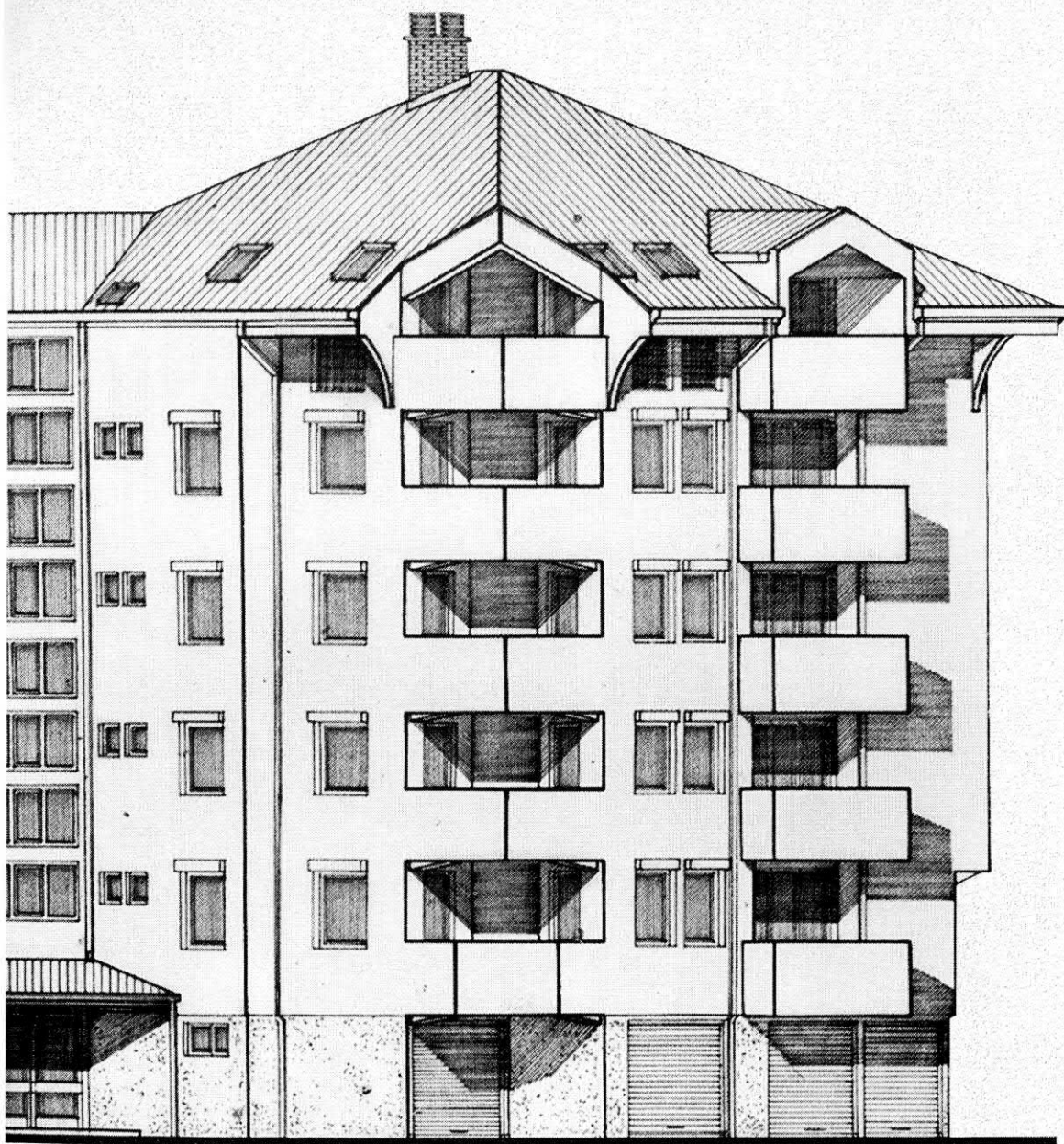
ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU



Novine – Iskustva – Istraživanja – Novine – Iskustva – Istraživanja – Novine

KONIT

K



Tel/fax: 010/336-723

010/310-300

010/331-988

uprava
prizvodnja
stovarište

PIROT

Medicus

Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine



Mr sci. med. dr A. Lilić

Reč
glavnog
urednika

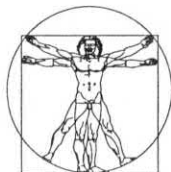
Poštovane kolegice i kolege

Srećom, vremena se menjaju, a uporedo s njima i naši stavovi. Pred vama je četrnaesti broj Medicusa. Animiranje autora sada ne predstavlja mukotrpan posao. Sve je više želje za prevazilaženjem provincijskog jaza između rutinskog empirizma i logične naučne sinteze, a to je ipak - uspeh. On je postignut onda kada se u mislima lekara problem svakog pojedinog bolesnika preobrazi u bazične naučne mehanizme, na osnovu kojih je u stanju da objasni "kako se to kod bolesnika desilo" i kako ga iz toga može izbaviti. I da poželi da ta svoja saznanja podeli sa drugim kolegama. U tom trenutku medicina prestaje da bude puko zanimanje, primena već na(r)učenih recepata, nemaštovita rutinska svakodnevica i postaje istraživački izazov i divinum opus. Kada to tako ne bi bilo, ne bi više bilo ni verovatnoće da se znanja iz medicine produbljuju i uvećavaju. Iz broja u broj među nama je sve više novih autora koji su pokrenuli sebe i preplivali jaz. Ali šta je sa ostalima?

Počinem da pomišljam da više nije smetnja odsustvo dijagnostičkog materijala, nedostatak vremena ili baze podataka. U pitanju je odnos prema medicini. Ona niti je samo zanat, niti samo nauka i toga treba da postanemo svesni. To je zapravo ona magija u našem zanimanju koja nas izdiže daleko iznad travara, vidara i vidovnjaka.

Pridružite nam se. Mi vas čekamo na drugoj strani. Profesija nas je dugo čuvala, sad je red na nas da sačuvamo nju.

Srdačno vaš
Aleksandar Lilić



ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU

Broj 14, decembar 2002. godine
Godina izlaženja VI

Izdavač:
Zdravstveni centar Pirot
i Srpsko lekarsko društvo
Podružnica Pirot

Glavni i odgovorni urednik:
Mr sci. med. dr Aleksandar Lilić

Tehnički urednik:
Milan Mitković

Uređivački odbor:

Dr sci med. Suzana Stanković
Mr sci. med. dr Srdan Denčić
Mr sci. med. dr Milica Igić
Prim. dr Velimir Colić
Prim. dr Slobodan Mitić
Dr Bojka Čirić-Vacić
Dr Vesna Janković
Dr Jovica Janković
Dr Branimir Haviža-Lilić
Dr Bogoljub S. Manić
Dr Aca Vacić

Izdavački odbor:

Prim. dr Aleksandar Čirić
Dr Jasminka Živić-Aleksić
Dr Radovan Ilić
Dr Milan Jovičić
Dr Jasmina Miladinović

Naučni odbor:

Prof. dr Nebojša Stanković
Prof. dr Milan Višnjić
Prof. dr Jovan Hadži-Dokić
Prof. dr Vladimir Popović
Prof. dr Borisav Kamenov

Lektor:
Emilija Lilić
Prim. dr Velimir Colić

Prevodioci:
Daniella Stojanović
Božidar Pešić

Naslovna strana:
Dr Aleksandar Lilić
Boban Marković

Fotografije:
Siniša Jelenkov
Milan Mitković

štampa: "Grafika" Pirot

Tiraž: 500
YU ISSN: 0354-8902

Adresa:
Zdravstveni centar Pirot
ul. Vojvode Momčila bb
18300 Pirot
e-mail: medicuspi@ptt.yu

tel/fax: (010) 333-101



LEKOVI I DOJENJE

Bojka Ćirić-Vacić¹, Aca Vacić²

1. Dispanzer za zdravstvenu zaštitu žena, 2. Dečije odeljenje, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: U radu je se navode rezultati ispitivanja koji se odnose na učestalost upotrebe lekova u toku dojenja u našoj sredini. Metodom ankete ispitivane su majke o uzimanju lekova u periodu dojenja. Od 386 navedenih majki samo 30 ili 8% uzimale su lekove u toku dojenja. Od tog broja 73% lekove su uzimale po preporuci lekara a samo 27% samoinicijativno. U daljem tekstu navodi se pregled literature koja se odnosi na transfer lekova u mleko. Dat je prikaz za grupe najčešće korišćenih lekova i navedeni su podaci o bezbednoj upotrebi medikamenata tokom dojenja. Načinjen je izbor lekova koje majke mogu uzimati bez posledica po odojče, potom onih kod kojih je moguća primena uz mere opreza, a izdvojeni su medikamenti koji su kontraindikovani u periodu laktacije.

KLJUČNE REČI: dojenje, lekovi, upotreba

SUMMARY: The results in this essay are tested on usage of medication while breast feeding on our territory. In this method mothers were questioned about eventual usage of medication while breastfeeding. From 386 questioned mother's only 30 or 8% took medication while breastfeeding. From that number 73% used medication by a doctors recommendation and only 27% without recommendation. Further in this essay there is a literature examination of how medication transfers into milk. The essay describes a group of medicine and how to use them during breast feeding. There is a list of medicine which mothers can use while breast feeding without no harm to there child, but then, there are also some that should be used with care and medicine which are contraindicated in the period of lactoses.

KEY WORDS: breast feeding, medication, appliance.

U određenim slučajevima, neophodno je da majke koje doje primaju lekove i tada se postavlja pitanje mogućeg uticaja uzetih lekova na odojče. Ovo je posebno značajno danas kada postoji globalna inicijativa za podsticanje dojenja te svako odustajanje od dojenja, ako to nije neophodno je u suprotnosti sa opredeljenjima zdravstvenih radnika i celog društva za podršku ovoj inicijativi (1).

Ispitivanja van naše zemlje pokazuju

da majke veoma često uzimaju lekove u toku dojenja. Najčešće se radi o analgeticima, antibioticima i anksioliticima. U našoj zemlji publikovana je studija Miljkovića i saradnika, kao deo multicentrične studije, ali se ona odnosi na upotrebu lekova tokom trudnoće, porođaja i puerperijuma (2). Radi ilustracije ovog problema u našoj sredini navodimo rezultate našeg ranijeg istraživanja koje je saopšteno na Drugom kongresu pedijatarata

Jugoslavije.

Metodom ankete obuhvaćeno su 386 majki koje su dovodile svoju decu u savetovalište Dečjeg dispanzera u Pirotu. Pored opštih demografskih podataka majke su odgovarale na pitanja o upotrebi lekova tokom dojenja, vrsti lekova i načinu odluke o uzimanju lekova i eventualnom poznavanju štetnih efekata lekova na odojče.

Od 386 anketiranih majki samo 30 ili 8% su u toku perioda dojenja uzimale lekove. Od tog broja 22, što je 73.3%, lekove su uzimale po preporuci lekara, a samo 8 (26.7%) samoinicijativno (grafikon br. 1). Tačno 73.3% majki smatra da lekovi mogu štetno delovati na bebu koja sisa. Najčešće korišćeni lekovi su antibiotici a potom analgetici. Dve majke su primale antihipertenzivne lekove a ni jedna nije uzimala sedative.

danas poznato da količine lekova koje se izlučuju preko mleka nisu dovoljne za lečenje, ipak ove doze kod odojčadi koja mogu da izazovu neželjene efekte (toksične ili alergijske).

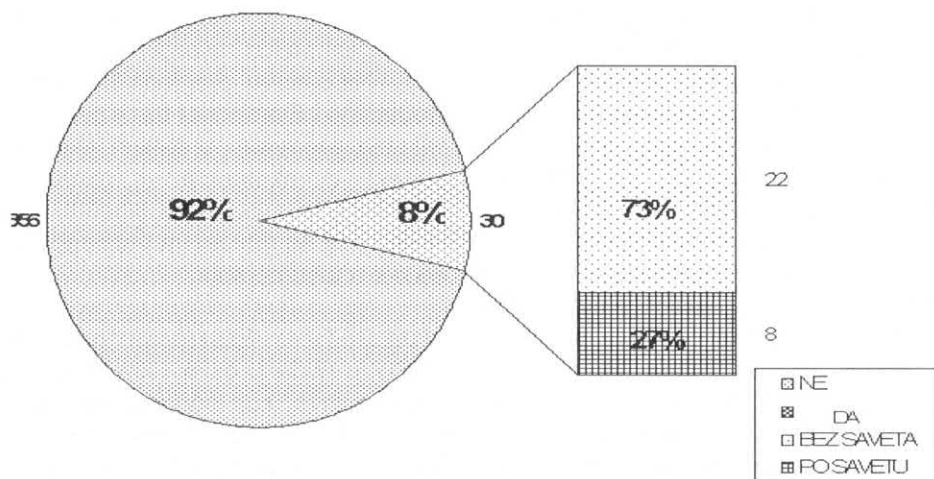
Uneti lekovi prelaze u mleko u različitom procentu, što je uslovljeno:

- fizičko-hemijskim svojstvima lekova
- specifičnošću farmakokinetike lekova kod majke
- specifičnošću farmakokinetike lekova kod odojčeta

Fizičko-hemijska svojstva su od bitnog značaja za prelaz leka iz plazme u mleko (3,4). Najznačajniji su stepen vezivanja za proteine plazme, molekulska težina, acidobaznost i lipofilnost lekova (4). Prelazi samo slobodna

Grafikon 1.

RAŠIRENOST UPOTREBE LEKOVA U NAŠOJ SREDINI



Na kružnom dijagramu prikazan je procenat majki koje su koristile lekove. Stubičast dijagram prikazuje odnos majki koje su koristile lekove po savetu lekara i samoinicijativno

Naše ispitivanje pokazuje da majke koje doje retko uzimaju lekove i to posle konsultacije sa lekarom. One su takođe svesne mogućeg štetnog dejstva leka na bebu te zbog toga i traže mišljenje lekara o takvoj mogućnosti. S toga pedijatar i ginekolog moraju da poznaju farmakodinamske osobine čak i onih lekova koje u praktičnom radu retko koristi.

Pretpostavke o mogućem prelazu lekova iz majčinog organizma u mleko datiraju davno pre nove ere. Postoje zapisi u kojima se daje savet majkama da uzimaju lekove za lečenje svojih beba koje sisaju (3). Iako je

frakcija leka u plazmi, tako da lekovi sa visokim stepenom vezivanja za proteine sporije difunduju u mleko (5). Mleko ima niži pH od plazme te lekovi koji predstavljaju slabe baze lakše prelaze od onih koji su slabe kiseline. Prelaz lekova odvija se difuzijom na nivou bioloških membrana u dojci ali postoje dokazi da se izvesni medikamenti mogu aktivno transportovati u mleko (cimetidin i nitrofurantoin) (7,8). Zbog toga je moguća, iako retko, veća koncentracija leka u mleku nego u plazmi. Odnos koncentracije leka u plazmi i mleku naziva se "milk-to-plasma ratio" (MP odnos). Najveći broj lekova ima MP odnos 1 ili manji, oko 25% ima odnos veći od 1, a samo kod

15% lekova taj odnos je veći od 2 (5,6).

Drugi faktor koji je značajan za transfer leka u mleko su promene koje se u toku trudnoće dešavaju kod majke a prisutne su i prvih nedelja nakon porođaja (3). Pre svih hipervolemija koja dovodi do toga da se ista doza leka distribuira u većem volumenu te je koncentracija slobodnog leka niža. S druge strane, hipervolemija uzrokuje relativnu hipoproteinemiju a to uslovljava veću koncentraciju slobodnog leka (koji jedino može da difunduje u mleko). Povećan klirens kreatinina, inače prisutan i nekoliko nedelja posle porođaja, dovodi kod majke do ubrzane eliminacije leka putem bubrega, a pojačani procesi oksidacije i konjugacije do ubrzane razgradnje lekova.

Treći faktor o kome treba voditi računa, jesu fiziološke karakteristike novorođenčeta i odojčeta. Smanjen klirens kreatinina može dovesti do akumulacije onih lekova koji se izlučuju preko bubrega, a smanjen kapacitet konjugacije i oksidacije u jetri do usporene eliminacije lekova koji se izlučuju ovim putem (3,5). Osim toga, zbog smanjenog kapaciteta za vezivanje, koncentracija slobodnog leka u plazmi je viša. Zato u periodu novorođenčeta i odojčeta i male doze određenih lekova mogu dovesti do akumulacije i toksičnog dejstva.

Uprkos tome, koncentracija mnogih lekova koji lako prelaze biološke membrane je vrlo niska da bi kod odojčeta mogli da izazovu štetne efekte. S toga je rizik za odojče mali a on se može minimizirati ukoliko se vodi računa o vremenu uzimanja leka i terminu podoja. Tako na primer, ako se lek uzme odmah posle podoja njegova koncentracija u krvi, a samim tim i u mleku, u vreme sledećeg podoja biće niska, pod uslovom da se lek ne koncentriše u mleku. Ovo nije apsolutno pravilo već važi za lekove sa kratkim vremenom poluživota kod kojih je najveća koncentracija u plazmi, 1-2 časa nakon perorano uzimanja i samo za pojedinačne doze leka. Kod permanentne terapije, gde se u svakoj porciji mleka nalazi izvesna količina leka, to pravilo ne važi.

Mada su ove činjenice poznate nije jednostavno dati savet o bezbednosti uzimanja lekova za vreme dojenja. Konfuziju stvaraju i različiti podaci koji se mogu naći u medicinskoj literaturi (9,10,11). Iako ne postoji potpuna saglasnost, u literaturi iz oblasti kliničke farmakologije, navode se samo tri

grupe lekova koje su kontraindikovane tokom dojenja: antineoplastični lekovi, radioizotopi i alkaloidi ražene glavice. Posebnu grupu čine oni lekovi za koje se sumnja da bi mogli biti štetni za odojče ako ih majka uzima tokom dojenja. Ona obuhvata antitireoidne lekove, hloramfenikol, tetracikline, diazoksid, soli zlata, litijum, oralne hipoglikemike, opijatne analgetike. Međutim, prema podacima samih proizvođača paleta lekova koji su kontraindikovani za vreme dojenja mnogo je šira i obuhvata, osim nekih vitamina, sve one grupe lekova koji su kontraindikovani i u toku trudnoće (9,11). Ovo je jasno kada se zna da se lekovi skoro nikad ne ispituju za upotrebu u toku dojenja pre njihovog puštanja na tržište. Nasuprot ovome, preporuke koje daje UNICEF su mnogo liberalnije i spisak lekova koji su kontraindikovani tokom dojenja sveden je na dve grupe: antineoplastični lekovi i radiofarmaci (a i tu se savetuje samo privremeni prekid dojenja) (12).

Na osnovu pregleda literature (Medline, Medscape i Biomednet baze podataka i drugih citiranih referenci) u daljem tekstu navode se podaci o ekskreciji u mleko najčešće korišćenih lekova, a na tabeli broj 1 zbirni prikaz koji se odnosi na bezbednost upotrebe lekove u toku dojenja.

ANALGETICI: Ekskrecija paracetamola u mleko je mala i, osim raša, nisu zabeležene druge pojave kod odojčadi čije su majke primale ovaj lek (13). Sumatriptan se koristi u pojedinačnim dozama i nizak nivo ekskrecije u mleko dozvoljava nastavak dojenja bez značajnog rizika za odojče. Čak i ovaj minimalni rizik može se izbeći prekidom dojenja u trajanju od 8 časova posle uzimanja leka (a za to vreme se vrši manuelna ekspresija mleka koje se ne koristi) (14).

Pojedinačne doze morfijuma mogu se dati majci bez opasnosti za odojče.

ANTIHIPERTENZIVI I ANTIREUMATICI: Za ovu grupu lekova karakteristično je da MP odnos varira široko kod pojedinih lekova iz grupe beta blokatora i blokatora kalcijumovih kanala što je uzrokovano različitim stepenom vezivanja za proteine plazme (15). Atenolol, nadolol i sotalol se izlučuju preko bubrega, acebutol i preko bubrega i preko jetre. Ovi se lekovi mogu akumulirati kod novorođenčeta

Tabela 1. Izbor lekova za lečenje majki koje doje

DOZVOLJENO DOJENJE	IZBEGAVATI A AKO JE NEOPHODNA PRIMENA NADGLEDATI ODOJČE	KONTRAINDIKOVANO DOJENJE
ANALGETICI (povremeno)		
Paracetamol	Salicilati	
Sumatriptan		
ANTIHIPERTENZIVI I ANTIARITMICI		
Alfametildopa	Amjodaron	
ACE inhibitori	Atenolol	
Diltiazem	Sotalol	
Hidralazin	Dizopiramid	
Labetalol	Hlortalidon	
Metoprolol	Prokainamid	
Oksprenolol		
Propranolol		
Verapamil		
Meksiletin		
ANTIMIKROBNI LEKOVI		
Penicilini	Metronidazol	Hloramfenikol
Cefalosporini (sa kratkim vremenom poluživota)		Tetraciklini
Makrolidi		Nitrofurantoin
Aminoglikozidi		Sulfonamidi
ANTIEPILEPTICI		
Fenitoin	Etosuksimid	
Karbamazepin	Fenobarbiton	
Valproati	Primidon	
ANTIISTAMINICI		
Loratadin	Astemizol	
ANTIASTMATICI		
Adrenalin	Teofilin	
Salbutamol		
ANTIREUMATICI		
Ibuprofen		Indometacin
Ketoprofen		Penicililamin
Naproksen		Soli zlata
Hlorokvin		Sulindak
ANTIKOAGULANSI		
Heparin		
Warfarin		
ANKSIOLITICI	pojedinačne doze	
	Diazepam	Meprobat
	Midazolam	Triciklični antidepresivi
	Bromazepam	Fenotiazini
	Nitrazepam	Fluoksetin
KARDIOTONICI		
Digoksin		
KORTIKOSTEROIDI		
Prednison		
Prednisolon		
Beklometazon		
JODNA KONTRASTNA SREDSTVA		JODNA ANTISEPTIČNA SREDSTVA
LAKSATIVI		
Laktuloza	Antrakinoni	
ANTITIREOIDNI LEKOVI		
Propiltiouracil		Metimazol
Levotiroksin		Tiouracil
ANTIDIJABETICI		
Insulin		Oralni hipoglikemici
		CITOSTATICI
		IMUNOSUPRESIVI
		RADIOFARMACI
		ERGOTALKALOIDI
		Bromokriptin

zbog nezrelosti bubrežne funkcije. Osim toga ovi lekovi imaju visok MP odnos. Njihova primena kod majki koje doje može kod novorođenčeta izazvati bradikardiju i hipotenziju. Amjodaron u velikom stepenu prelazi u mleko tako da majke koje ga koriste treba da prekinu dojenje. Ostali beta blokatori kao i blokatori kalcijumovih kanala mogu se primenjivati u toku dojenja. Isto važi za ACE inhibitore i metildopu koji se smatraju sigurnim za lečenje hipertenzije kod majki koje doje(5,15).

ANTIMIKROBNI LEKOVI: Beta laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini, monobaktami) slabo prolaze u mleko i, ukoliko odojče nije alergično, majke mogu da nastavle dojenje (5,16). Primena makrolida i aminoglikozida isto tako se smatra sigurnom. Hloramfenikol može izazvati aplastičnu anemiju kod odojčeta ako majka uzima ovaj antibiotik, dok primena tetraciklina može dovesti do diskoloracije zuba te ukoliko je neophodno da majka prima ove lekove dojenje treba obustaviti. Metronidazol koji se daje majci može izazvati proliv kod odojčeta koje sisa kao i intoleranciju glukoze te ovaj lek ne treba davati majkama koje doje. Može se, eventualno, majci dati u jednoj dozi ali se dojenje prekida toga dana.

ANTIEPILEPTICI: S obzirom da je za karbamazepin, valproate i fenitoin preračunata doza na kg telesne mase u odnosu na majčinu dozu manja od 5% smatra se da su ovi lekovi bezbedni za primenu u toku dojenja (17). Retko su opisani štetni efekti na odojče koje sisa (hepatična disfunkcija zbog karbamazepina, methemoglobinemija posle fenitoina i trombocitopenija zbog ekspozicije preko mleka valproičnoj kiselini)(5). Ukoliko majka uzima fenobarbiton, etosuksimid ili primidon dojenje treba obustaviti zbog njihovog visokog transfera u mleko. Isto važi za nove antiepileptike: gabapentin, vigabatrin, lamotrigin i okskabezepin. Postoje saopštenja da je nivo lamotrigina oko 10% preračunate majčine doze ali kako se on metaboliše glukoronidacijom njegova eliminacija može biti usporena tokom neonatalnog perioda. Za druge antiepileptike (felbamat, tiagabin i topiramat) nema dovoljno sigurnih podataka o njihovim nivoima u mleku (18).

ANTIISTAMINICI: Noviji antihistaminik loratadin izlučuje se manje od 0.5% majčine

doze preračunato na telesnu masu odojčeta te se njegova primena smatra bezbednim u toku dojenja. Za ostale anihistaminike kao što su astemizol, hlorfeniramin, dimenhidrinat i difenhidramine nema podataka o njihovoj koncentraciji u mleku, mada nisu zabeleženi značajni sporedni efekti kod odojčadi čije su majke primale ove lekove(5).

ANTIISTMATICI: Teofilin se može primenjivati uz oprez, jer preračunata doza koja prelazi u odojče može biti značajna (do 10% terapijske doze). Dozvoljena je i primena salbutamola i adrenalina (5,10).

ANTIREUMATICI: Ekskrecija nesteroidnih antiinflamatornih lekova je minimalna i oni mogu biti sigurni za odojče koje sisa. Salicilati se ne preporučuju jer mogu kod odojčeta izazvati metaboličku acidozu i hipoprotrobinemiju (5,10,13).

ANTIPSIHOTICI I ANKSIOITICI: Anksiolitici iz grupe benzodiazepina (diazepam klonazepam, midazolam, lorazepam i oksazepam) se izlučuju u mleko u malim dozama te se smatra da nisu kontraindikovani u toku dojenja ako se uzimaju u pojedinačnim dozama. Ipak, savetuje se nadgledanje odojčadi čije majke primaju ove lekove (5,19).

Nivo antidepresiva kod odojčeta, uključujući triciklične antidepresive i inhibitore preuzimanja serotonina, retko može dostići 10% terapijske doze preračunato na telesnu masu odojčeta. Međutim, postoje podaci da može doći do značajne akumulacije fluoksetina, doxepina i sertralina kod odojčadi čije majke primaju ove lekove što može izazvati sedaciju i respiratornu depresiju(20,21,22). Litijum može dostići koncentraciju višu od 50% te zato Američka akademija za pedijatriju smatra ovaj lek kontraindikovanim kod majki koje doje (5). Za glutetimid se smatra da je siguran ako ga majke tokom dojenja uzimaju povremeno, a isto važi i za zopiklon (22).

KARDIOTONICI: Ispitivanja kinetike digoxina pokazala su da se ne akumulira u toksičnim koncentracijama jer samo oko 3% terapijske doze dospeva u odojče te se on može bezbedno upotrebljavati tokom dojenja (5,22a).

KORTIKOSTEROIDI: Kortikosteroidi (Prednison i Prednisolon) ne prelaze u

značajnoj meri u mleko te dojenje ne treba prekidati ukoliko majka prima ove lekove (23).

JODNA KONTRATNA I ANTISEPTIČNA SREDSTVA: Ekskrecija jodnih kontrastnih sredstava u mleko (metrizoata, diatrizoata i jodamida) je manja od 1% standardne doze za kontrastna ispitivanja i nema podataka o toksičnim ili alergijskim reakcijama odojčeta čije su majke dobijale ova sredstva.

Nasuprot ovome, lokalna primena jodnih antiseptičnih sredstava (povidon jodid), može dovesti do hipotireoidizma kod odojčeta zbog oslobađanja i resorpcije jodida.

LEKOVI ZA LEČENJE ENDOKRILNIH BOLESTI: Dozvoljena je primena insulina za lečenje diabetesa (5). Za oralne antihipoglikemije postoje veoma ograničeni podaci o ekpoziciji odojčeta preko mleka, ali zbog mogućeg hipoglikemijskog efekta, ne preporučuje se dojenje dok majka uzima ove lekove (24).

Propiltiouracil se izlučuje u dozi manjoj od 1% terapijske doze standardizovano na kg telesne mase i ne suprimira tireoidnu funkciju odojčeta (5).

Estrogeni i bromokriptin suprimiraju laktaciju i oni su kontraindikovani u toku dojenja (5).

Treba napomenuti da i mnogi lekovi koji mogu da se nabave bez preskripcije mogu preko mleka da izazovu značajne negativne efekte kod odojčeta. Kao primer navodimo lekove za lečenje "prehlade" koji su često kombinacije više aktivnih supstanci: antihistaminika, analgetika, dekongestanata, kodeina. Oni mogu kod odojčeta da izazovu stimulaciju centralnog nervnog sistema, iritabilnost i insomniju (25).

Ovde nije bilo reči o prelasku u mleko mnogih hemijskih materija koje mogu takođe da ispolje štetne efekte kod odojčadi (nikotin, kofein, alkohol) na šta treba stalno majkama ukazivati.

LITERATURA

1. UNICEF. Zaštita, podsticanje i pružanje podrške dojenju, Beograd 1993.

2. Miljkovic Z, Sabo A, Stanulović M, Jakovljevic V, Grujic Upotreba lekova u trudnoći, porođaju i puerperiju. Med Pregl 2001 Jan-Feb;54 (1-2):34-7

3. Sabo A, Stanulović M, Banić B. Lekovi i dojenje. Srp Arh celok lek 1995; 123 Suppl :5-9

4. Agatonovic-Kustrin S, Ling LH, Tham SY, Alany RG. Molecular descriptors that influence the amount of drugs transfer into human breast milk. J Pharm Biomed Anal 2002 Jun 20;29(1-2):103-19 ŠMedlineć

5. Shinya Ito, M.D. Drug Therapy for Breast-Feeding Women. N Engl J Med 2000; 343:118-126

6. Bailey-B; Ito-S Breast-feeding and maternal drug use. Pediatr-Clin-North-Am. 1997 Feb; 44(1): 41-54 ŠMedlineć

7. Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, McNamara PJ. Active transport of nitrofurantoin into human milk. Pharmacotherapy 2001 Jun;21(6):669-75 ŠMedlineć

8. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Active transport of cimetidine into human milk. Pharmacotherapy 2001;21(6):669-75 ŠMedlineć

9. Tomić D. Farmakoterapija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1991.

10. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WA. Nelson textbook of pediatrics. WB Sanders Company, 1996

11. Malobabić Z. Farmakoterapijski priručnik. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta, 1996

12. Plećaš D, Jovanović-Mičić D, Plećaš D, Rosić N. Osnovni lekovi u trudnoći i laktaciji. Beograd: Nauka, 1995

13. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. Pediatr Drugs 2000;2 (3):223-38 Š. Medlineć

14. Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Dusci LJ, Paech-M; Ilett-KF Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. Br J Clin Pharmacol 1996 Mar; 41(3): 217-2 Š. Medlineć

15. Beardmor KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. Hypertens Pregnancy 2002;21(1):85-95 Š. Medlineć

16. Scott A; Forsyth S. Breast feeding and antibiotics. Mod-Midwife. 1996 Jul; 6 (7): 14-6 Š. Medlineć

17. Yerby-MS Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. Baillieres-Clin-Neurol. 1996 Dec; 5(4): 887-908 Š. Medlineć

18. Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. Anticonvulsants and breast feeding: a critical review. *Paediatr Drugs* 2000 Mar-Apr; 2 (2):113-26 Š. Medlineć
19. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 1994 Nov-Dec; 8 (6): 461-75 Š. Medlineć
20. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995 Sep; 40 (3): 231-6
21. Buist A. Treating mental illness in lactating women. *Medscape Eomens Health* 2001; 6(2): 3 Š. Medlineć
22. Pons G, Rey E, Matheson I. Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Oct; 27(4): 270-89 Š. Medlineć
- 22a. Reinhardt D, Richter O, Genz T, Potthoff S. Kinetics of the translactal passage of digoxin from breast feeding mothers to their infants. *Eur J Pediatr* 1982 Feb; 138 (1): 49-52
23. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993 Mar; 53(3): 324-8 Š. Medlineć
24. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Pediatr Drugs* 2002; 4(11): 755-60 Š. Medlineć
25. Mitchell JL. Use of cough and cold preparations during breastfeeding. *J Hum Lact*. 2000 Nov; 16(4): 294. Š. Medlineć

Dr Bojka Ćirić - Vacić, ginekolog

*Dispanzer za zdravstvenu zaštitu žena, Dom zdravlja, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot*



RAZVIJENOST ARTIKULACIJE GLASOVA PREVREMENO ROĐENE DECE STAROSTI PET GODINA

Vesna Jocić

Centar za ranu rehabilitaciju govora i jezika Pirot

SAŽETAK: *Srbsko predanje nas uči da su pre Svega, postojali Tri Roga Zlatni: iz Jednog - Sjajno Sunce greje, iz Drugoga - Bistra Voda teče, iz Trećega - Nešto progovara. To je poredak postanka Svega - cele Vaseljene. Jer tek je Reč ta, kojom započinje Prvo vreme, Zlatna Božja Reč - Stvaralac. Jer je Bog Svestvoritelj, prvo reko Reč, pa stvorio.*

Razvoj artikulacije glasova maternjeg jezika je proces koji počinje rođenjem deteta, a završava se oko osme godine života. Iako deca u ranom uzrastu prepoznaju značenja većeg broja reči, ona često nisu u stanju da te reči razumljivo izgovore. Cilj ovog rada je da se ispita razvoj artikulacije glasova maternjeg jezika kod prevremeno rođene dece i dece rođene na vreme. Uzorak je činilo N = 60 ispitanika rođenih pre vremena (E grupa) i N = 60 ispitanika dece rođene na vreme (K grupa), starosti pet godina. Rezultati pokazuju da se dve posmatrane populacije (E i K grupa) razlikuju u razvijenosti artikulacije.

KLJUČNE REČI: artikulacija, prevremeno rođena deca, deca rođena na vreme.

SUMMARY: *Serbian folk tradition teaches us that, before Everything, there were Three Golden Horns: out of First - the Radiant Sun shines, out of Second - Clear Water flows, out of Third - Something speaks. That is the order of the origin of Everything - the whole Universe. Since it is only by Word, that the First time commences, Golden God's Word - Creator. Since God, who is the Creator of Everything, said Word, and then he created.*

The development of articulation of mother language fonems is a process that starts from birth and ends around the eight year of life. Although children at the early age recognise the meaning of a larger number of words, they are often not able to pronounce these words understandably. The aim of this research was to examine of the development articulation of mother language phonemes in prematurely born children and children born at term. The sample comprised N = 60 prematurely born children (E group) and N = 60 children born at term (K group). The results show that the two observed populations (E and K group) differ at development of articulation.

KEY WORDS: articulation, prematurely born children, children born at term.

UVOD

Prevremeno rođeno dete predstavlja najznačajniji faktor rizika u pedijatriji, kako

zbog visoke stope smrtnosti, tako i zbog neurazvojnih posledica. Specifičnosti razvojnih smetnji prevremeno rođene dece predstavljaju pred savremene tokove defektološke

Medicus

nauke potrebu za interdisciplinarnim pristupom ovoj problematici. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije za prevremeno rođeno dete smatra se dete rođeno pre 37. nedelje gestacije i sa porođajnom težinom od 2500gr ili manje. Prematuritet se odnosi na (skraćeno) trajanje gestacije, a hipotrofija na intrauterini rast i razvoj.

Za potrebe praćenja razvoja usvojena je sledeća klasifikacija prema težini na rođenju: o Niska porođajna težina označava težinu od 2500gr i manje; o Veoma niska porođajna težina označava težinu od 1500gr i manje; o Eksremno niska porođajna težina označava težinu od 1000gr i manje.

Učestalost prevremenih porođaja kreće se od 5% u nekim delovima zapadne Evrope, do 34% u Indiji. U industrijski razvijenim zemljama učestalost se kreće od 6-8%, u zemljama u razvoju od 8-12% i u nerazvijenim zemljama od 10-15%. U našoj zemlji učestalost prevremenih porođaja kreće se između 6-10%.

Prevremeno rođena deca čine 48% celokupnog mortaliteta u neonatalnom dobu, a 30.5% sveukupnog mortaliteta u novorođenačkoj dobi.

Najveći klinički problemi značajno udruženi sa prematuritetom uključuju respiratorni distres RD, plućnu hemoragiju, kongenitalnu pneumoniju, hroničnu plućnu bolest, hipoglikemiju, hipokalcemiju, hiperbilirubinemiju, anemiju, edem, neurološke znake vezane za cerebralnu anoksiju, hipotermiju, bakterijsku sepsu i rasprostranjene intra-vaskularne koagulopatije.

Razvoj glasova je uslovljen biološko-psihološkim sazrevanjem deteta, prvenstveno sazrevanjem njegovog centralnog nervnog sistema. Krik i plač predstavljaju prvu vokalizaciju novorođenčeta. Krik ima fiziološko-refleksni karakter, a nastaje usled potrebe za kiseonikom, koji je dete pre rođenja primalo preko majčine krvi, pa pošto je ta veza prekinuta organizam deteta se guši, usled čega počinje naglo da usisava vazduh. Pluća počinju da se snabdevaju kiseonikom i da preuzimaju respiraciju. Grčevitom borbom deteta za opstanak za vreme krika stvara se veza između respiratorne i laringealne funkcije.

Razvoj glasova se odvija preko matičnih glasova, odnosno, predstavnika pojedinih glasovnih grupa, koji u sebi objedinjuju osobine svih sličnih glasova. Razvojni put glasova je sledeći:

I faza: delimično objedinjavanje artikulacionih elemenata u određene glasove (racionalizacija),

II faza: potpuni izostanak nekog ili nekih glasova iz strukture reči (omisija)

III faza: korišćenje sličnih fonema za izražavanje (supstitucija),

IV faza: približavanje izgovora ka normalnom izgovoru uz pojedine izgovorene devijacije (distorzija),

V faza: normalan govor (S. Vladisavljević).

Govorni razvoj je složen proces u kojem se prepliću i objedinjuju mnogobrojni modaliteti fizioloških, govornih i jezičkih procesa. Ovaj proces učenja i usvajanja govora se odvija u dve faze: prelingvalna i lingvistička faza. U prelingvističkom periodu dolazi do razvoja auditivne percepcije, artikulacione osnove i razvoja razumevanja reči i početnog stadijuma unutrašnjeg govora. To je period od krika novorođenčeta do progovaranja, tj. do svesne upotrebe prve reči koja se javlja u proseku oko 12. meseca života.

Prejezička ekspresija deteta naziva se još i iskazivanje, izgovaranje, govor i izražavanje. Strukturi prejezičke ekspresije najviše odgovara termin "izražavanje". Tako postoje četiri forme prejezičkog izražavanja: plač, glasovi neudobnosti, glasovi udobnosti, vokalna igra.

Navedene forme pojavljuju se u toku prve godine života; prethode pojavljivanju prve reči i traju sve dok dete ne bude sposobno da se izražava rečima.

Prejezičke forme izražavanja uključuju fonetske i prozodijske osobine koje su slične karakteristikama verbalnog komunikativnog koda u verbalnoj komunikaciji odraslih.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrdi stepen razvijenosti artikulacije trideset glasova srpskog jezika kod prevremeno rođene dece sa prisutnim biološkim riziko faktorima na rođenju starosti pet godina i klasifikuju promene u odnosu na decu rođenu na vreme.

METOD RADA

1. Formiranje uzorka

Uzorak ispitivane dece je odabran iz populacije 142-oje riziko dece registrovane u

razvojnog savetovalištu Dečjeg dispanzera u Pirotu, u periodu od 1993.-1996. godine.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 prevremeno rođene dece starosti pet godina koja su zadovoljila sledeće kriterijume istraživanja:

- Težina na rođenju manja od 2500gr (I-grupa: <1500gr, II-grupa: 1501-2000gr i III-grupa: 2001-2480gr);
- Dužina gestacije ispod 37 nedelja od vremena koncepcije, što odgovara definiciji pojma prematuriteta;
- Apgar skor na rođenju u prvoj minuti (od 0-3, od 4-7 i od 8-10);
- Prisutna najmanje tri faktora rizika udružena sa prematuritetom;
- Normalan neurološki nalaz.

U cilju poređenja rezultata istraživanja, formirana je kontrolna grupa koja je obuhvatila 60 zdrave dece rođene na vreme, bez prisutnih rizika faktora na rođenju, ujednačena po polu i starosti. Ispitivanje je obavljeno u periodu od marta 1998.god do avgusta 2000. god. i obuhvata decu rođenu: 1993,1994. i 1995. god. kod kojih je u trećoj godini obavljen sistematski pregled.

METODE ISTRAŽIVANJA

U istraživanju smo koristili sledeće metode:

Metoda intervjua, koja je obuhvatila:

- * Anketa - prikupljanje opštih podataka o detetu;
- * Podatke o anamnezi trudnoće i porođaja, porodičnoj anamnezi;
- * Razvoj deteta do pet godina starosti;
- * Posebno podatke o vremenu prognozanja i prohodavanja.

Logopedsko ispitivanje je obuhvatilo:

- Anatomsko funkcionalno stanje usne duplje

- Globalni artikulacioni test (S. Vladislavljević, Đ. Kostić)

Globalni artikulacioni test se koristi za procenu kvaliteta izgovora glasova srpskog jezika.

Test se sastoji od 30 reči u kojima se ispitivani glasovi nalaze u interkonsonantnoj poziciji (vokali), tj. u inicijalnoj poziciji (konsonanti).

U 7 kolona se ocenama od 1-7 procenjuje kvalitet izgovora glasova u datim rečima.

Ocenjivanje se vrši kroz kvalitet izgovora i vrednuje ocenama od 1-7. Dobri glasovi označavaju se ocenama 1,2 ili 3 zavisno od

stepena njihovog kvaliteta. Oni ne predstavljaju područje patologije govora, već normalan izgovor.

Granični glasovi koji se ne mogu svrstati ni u dobre ni u loše, dobijaju ocenu 4. Glasovi ocenjeni 4 jedva primetno odstupaju od normale, i to često zbog lakog obezvučavanja, slabe nazalizacije, slabijeg izgovora ili malog artikulacionog pomeranja. Oni su već predmet korekcije.

Glasovi ocenjeni ocenom 5 postoje ali su distorzovani. Takvi glasovi su znatnije obezvučeni, nazalizovani, labavo izgovoreni sa neodgovarajućom eksplozijom ili šumom, umekšani koji se izgovaraju interdentalno (sigmatizam), lateralizovano, ali koji se i pored oštećenja mogu prepoznati.

Ocenu 6 dobijaju glasovi koji su toliko oštećeni da se van konteksta ne mogu prepoznati. Izgovor takvih glasova je jako distorzovan.

Ocenu 7 dobijaju glasovi koji se omittuju. Test se primenjuje od druge godine. Retest se vrši na 3 meseca.

U statističkoj obradi podataka koristili smo F test značajnosti.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Rezultati istraživanja prikazani su tabelarno i grafički, kao uporedni rezultati dece E i K grupe, kao i rezultati dece E grupe u odnosu na porađajnu težinu i pol.

Pri pregledu anatomsko funkcionalnog stanja usne duplje dobili smo sledeće rezultate:

Anatomsko funkcionalno stanje usne duplje:	
E grupa:	
—protuzija gornje vilice	6 (10%) dece
—gotsko nepce	1 dete
K grupa:	
—protuzija gornje vilice	1 dete

Pravilnu artikulaciju trideset glasova srpskog jezika u E grupi ispoljilo je 22-oje (36.7%), a nepravilnu 38-oro (63.3%) dece. U K grupi pravilnu artikulaciju ispoljilo je 52-oje (86.7%) dece, a nepravilnu 8-oro (13.3%) dece.

Na globalnom artikulacionom testu postoji značajna statistička razlika

Tabela 1.: Uporedni rezultati razvijenosti artikulacije glasova dece E i K grupe (N=120)

grupe	Artikulacija				Ukupno
	+		-		
	N	%	N	%	
E	22	36.7	38	63.3	60
K	52	86.7	8	13.3	60
Svega	74		46		120

($F=0.132 > F_{crit}=0.0003$, $p<0.01$) u korist dece rođene na vreme.

Neka prevremeno rođena deca ispoljavaju patološki razvoj artikulacije u većem stepenu u odnosu na decu rođenu na vreme, te je njihova dinamika pravilnog razvoja artikulacije usporenija.

U E grupi pravilno su artikulisani vokali i plozivi. Nepravilno su artikulisani afrikati, frika-

Grafikon 1: Rezultati razvijenosti artikulacije glasova kod dece E i K grupe (N=120)

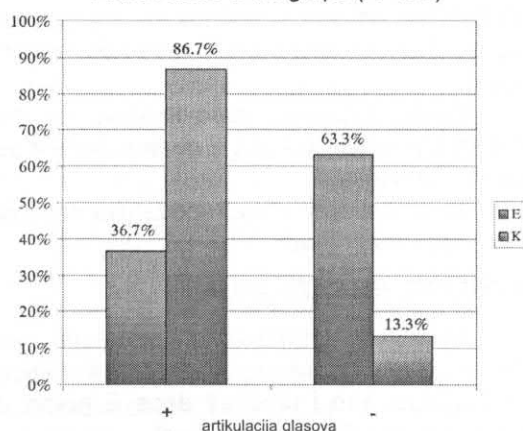


Tabela 2 : Uporedni rezultati razvijenosti artikulacije 30 glasova dece E i K grupe (N=120)

		Artikulacija					svega
grupe		3	4	5	6	7	
vokali	E N	300					300
	%	100					100
	K N	300					300
plozivi	E N	360					360
	%	100					100
	K N	360					360
afrikati	E N	170	55	14	25	36	300
	%	56.7	18.3	4.7	8.3	12	100
	K N	300					300
frikativi	E N	360	77	6	48	49	540
	%	100	21.4	1.7	13.3	13.9	100
	K N	532				8	540
nazali	E N	161	11	0	4	4	180
	%	89.4	6.1	0	2.2	2.2	100
	K N	180					180
lateral	E N	56			8	56	120
	%	46.7			6.7	46.7	100
	K N	120					120
ukupno	E	1407	143	20	85	145	1800
	%	78.2	8.0	1.1	4.7	8.1	100
	K	1792				8	1800
ukupno	E	1407					1407
	%	100					100
	K	393					393

Legenda:

- normalan izgovor	ocena	3
- granični glasovi	ocena	4
- distorzovani glasovi	ocena	5
- veća distorzija glasova	ocena	6
- supstitucija i omisija glasova	ocena	7

tivi, nazali i laterali.

Kvalitet izgovora vrednovan je ocenama od 3-7. U E grupi ocenom 3 je ocenjeno 1407 izgovorenih glasova (78.2%), ocenom 4: 143 glasova (7.9%), ocenom 5: 20 glasova (1.1%), ocenom 6: 85 glasova (4.7%), i glasovi koji se zamenjuju ocenom 7: 145 izgovorenih glasova (8.1%).

U K grupi pravilno su artikulisani vokali, plozivi, afrikati, nazali i laterali, a nepravilno su artikulisani frikativi ocenom 7: 8 (0.4%) glasova.

U grupi prematurusa registrovano je 9 razvojnih disfazija i 29 dislalija, uglavnom glasovi: s, z, c, š, ž, č, nj, l, lj i r; a u grupi dece rođene na vreme registrovano je 8 dislalija - nepravilnost izgovora glasa r (rotacizam), uvularno, bez kontakta, bilabijalni izgovor.

Nepravilnu artikulaciju imaju sva deca sa porođajnom težinom <1500gr: 5 (100%)

Tabela 3: Rezultati razvijenosti artikulacije glasova kod dece E grupe u odnosu na porođajnu težinu (N=60)

Porođajna težina na rođenju u gr.	Artikulacija		Ukupno
	+	-	
< 1500	-	5	5
%	-	100	8.33
1501 - 2000	2	10	12
%	16.7	83.3	20
2001 - 2480	20	23	43
%	46.5	53.5	71.67
Svega	22	38	60
%	36.67	63.33	100

dece, sa porođajnom težinom 1501-2000gr: 10 (83.3%) dece, dok je 23 (53.5%) dece sa porođajnom težinom 2001-2480gr ispoljilo nepravilnu artikulaciju.

Primećujemo da prevremeno rođena deca sa malom porođajnom težinom (<2000gr) imaju nepravilniju artikulaciju glasova u odnosu na decu rođenu sa većom porođajnom težinom (2001-2480gr).

Stepen razvoja artikulacije poređenih grupa ukazuje da je usporenija dinamika razvoja pravilne artikulacije kod prevremeno rođene dece sa telesnom težinom <2000gr.

Na globalnom artikulacionom testu postoji značajna statistička razlika u odnosu na porođajnu težinu ($F=0.0049 > F_{crit}=0.0002$,

$p=0.01$) u korist dece rođene sa telesnom težinom 2001-2480gr.

Rezultati pokazuju pravilnu artikulaciju svih 30 glasova, za svako dete u E grupi prema polu: 8 (26.7%) dečaka pokazuje pravilnu artikulaciju glasova, dok 22 (73.3%) dečaka pokazuje nepravilnu artikulaciju. Kod devojčica 14 (46.7%) pokazuje pravilnu artikulaciju, a 16 (53.3%) devojčica pokazuje nepravilnu

Tabela 4: Prikaz rezultata artikulacije glasova kod dece E grupe prema polu (N=60)

Pol	Artikulacija				Ukupno
	+		-		
	N	%	N	%	
M	8	26.7	22	73.3	30
Z	14	46.7	16	53.3	30
svega	22		38		60

artikulaciju.

Na ovom testu postoji značajna statistička razlika ispitivane grupe devojčica u odnosu na grupu dečaka ($F=49 > F_{crit}=39.9$, $p=0.1$) u korist devojčica.

Uočeno je da su devojčice uspešnije od dečaka na testu artikulacije.

DISKUSIJA

Tri osnovna sistema: auditivni, vizuelni i taktilno-kinestetički regulišu mehanizam govora, čitanja i pisanja. Regulacija podrazumeva vremenski tok govornih manifestacija, redosled, brzinu, jačinu i koordinaciju pokreta. Počinje sa neuroelektričnim impulsima iz raznih kortikalnih regiona, kako bi se u njihovom sadejstvu ostvarilo celishodno funkcionisanje govora. Neuroelektrični impulsi upravljaju radom periferne mišićne aktivnosti, tako što prenose eferentnim (nizlaznim) putevima naloge za izvršenje poruke koje potiču iz korteksa, a zatim kontrolišu povratno, aferentacijom (uzlazno) pravilnost izvršavanja postavljenih zadataka. Svaki od spomenutih sistema ima svoju povratnu vezu. Tako se može govoriti o posebnom auditivnom fid-beku, ili o vizuelnom fid-beku, ili govorno-taktilno-kinestetičkom fid-beku (Lurija, 1962; Hardeasle, 1979). No njihova prava regulativna funkcija dolazi do izražaja u govoru tek integracijom ovih sistema.

Pokretanjem izvršnih govornih funkcija upravlja Brokina zona, smeštena u trećem donjem čeonom režnju, ispred auditivnih oblasti. Po Luriji to je kinetička oblast koja ini-

cira pokrete, tj, daje naređenje za spajanje glasova u reči i reči u veće gramatičko-sintaksičke celine. "Kada dete prvi put upotrebi reč, onda njegovo vlasništvo postaju i reč i pojam i svi putevi ovoga sveta,,," (Matić, 1982).

Mnoga deca savladavaju izgovor glasova oko četvrte godine, dok se kod druge razvojni proces produžava sve do osme godine života. Nemogućnost pravilnog izgovora pojedinih glasova, njihova zamena ili distorzovan način izgovora uočili smo kod prevremeno rođene dece ispitivanog uzorka.

Razvoj deteta rođenog na vreme, ili pre termina, predstavlja kontinuiran i progresivan proces koji je praćen kvalitativnim i kvantitativnim promenama. U toku razvoja dolazi do diferenciranja i sazrevanja biohemijskog sastava, struktura i funkcija kao i prilagođavanja organizma uslovima sredine. Integracija viših kortikalnih funkcija se odvija postupno, na sve složenijem nivou prenosom signala iz primarnih oblasti, u asocijativni korteks određenog čulnog modaliteta. Sekundarne modalno specifične asocijativne zone postepeno prerastaju u "tercijalne" (zone parijeto-temporo-okcipitalnog preklapanja) u kojima se obrađuju preostali signali, koji su sve manje vezani za fizičke karakteristike informacije, a sve više za njihov sadržaj i značenje. Lezije koje zahvataju sekundarne zone oštetiće mogućnost adekvatnog razumevanja informacije, tj. dolazi do vizuelnih, auditivnih i taktilnih disgnozija, dok će ozlede tercijalnih zona dovesti do poremećaja integrisanih kodova semantički organizovanih pojmova. (Krstić, 1994).

Kod prevremeno rođene dece dolazi kasnije do funkcionalne zrelosti korteksa, jer patološki faktori i duga hospitalizacija mogu da deluju usporavanjem sazrevanja aksijalnih struktura, a time i posturomotornog razvoja. Zbog nezrelosti struktura nervnog sistema i nepovoljnih faktora perinatalnih komplikacija, prevremeno rođena deca pokazuju usporen psihomotorni razvoj, posebno do treće godine starosti. Ona kasnije prohodaju i progovore, što osiromašuje njihovo socijalno iskustvo koje je bitno za dalji razvoj saznavnih funkcija. Povoljni sredinski uslovi razvoja ove dece od ranog uzrasta pomažu da se razvojni deficiti ublaže, a time preveniraju i disfunkcije na školskom uzrastu (M. Marković, 1997).

Posmatrajući rezultate artikulacije glasova prevremeno rođene dece ispitivanog

uzorka možemo konstatovati da su ova deca, kao grupa, ispoljila veći stepen patološkog razvoja artikulacije u odnosu na decu rođenu na vreme. Dinamika razvoja pravilne artikulacije kod prematurusa se ispoljila kao usporenija u odnosu na decu rođenu na vreme.

Niska telesna težina ispod 1500gr se obično smatra rizikom faktorom za govorno-jezičke poremećaje, iako su podaci još uvek nepotvrđeni. Više istraživača o ovom problemu Aram i saradnici (1991.), Šikić (1991.), Grunau (1990.) je utvrdio da neonatalni riziko faktor ne utiče na javljanje jezičkih poremećaja, ukoliko nisu prisutna neurološka oštećenja, niži IQ ili slični deficiti. Prevremeno rođena deca sa srednjim neurološkim oštećenjem su više kasnila u jezičkom razvoju i imala više artikulacionih poremećaja u poređenju sa neurološki neoštećenom prevremeno rođenom decom. Takođe su potvrdili da su devojčice pokazale bolji napredak u ranom jezičkom razvoju i manje artikulacionih poremećaja nego dečaci. Jezičko zakašnjenje se pokazalo kao prediktor niže inteligencije, poremećaja čitanja i problema ponašanja u sedmogodišnje dece, jer na jezički razvoj prematurusa imaju uticaja perinatalni i neurološki faktori.

U ovom radu ispoljene disfazije i dislalije su povezane sa kasnijim progovaranjem prematurusa (14 (23.33 %) dece je progovorilo posle 16 meseci, dok je 13 ili (21.67 %) dece progovorilo posle 18 meseci) nerazvijenom artikulacijom i fonološkim deficitom.

Niska porođajna težina prematurusa <2000 gr uz prisustvo bioloških riziko faktora, duža hospitalizacija i deprivacija u inkubatoru, kao i niža ocena Apgar skora na rođenju uslovljava usporeniju dinamiku pravilnosti artikulacije kod ispitivane dece. Niska porođajna težina takođe uslovljava auditivno-perceptivne deficite (teškoće sa prepoznavanjem jedinica glasa i slabu auditivnu diskriminaciju), kao i slabost auditivne memorije.

Praćenjem pravilnosti artikulacije prema polu prevremeno rođene dece devojčice su ispoljile veći stepen u razvoju artikulacije od dečaka.

Razvoj mozga je mnogo sporiji kod muškog pola, kod koga su i razvojni deficiti pet puta češće zastupljeni nego kod ženskog pola. Muški pol takođe pokazuje sporiju maturaciju dominantne leve hemisfere, posebno prisutno u hromozomskim poremećajima (XYX sin-

drom), te je i genetski determinisan govorni poremećaj očigledniji kod muških članova familije. (S. Golubović, 1998)

ZAKLJUČAK

Dobijeni rezultati nas upućuju na zaključak da su prevremeno rođena deca kategorija dece koja zahteva kontinuirano praćenje razvoja radi prevencije kasnijih poremećaja učenja i ponašanja ove dece u školi. Ovo se posebno odnosi na prematuruse sa malom telesnom masom (<2000gr).

Neophodno je praćenje razvoja prevremeno rođene dece, posebno tokom ranog razvojnog perioda, kako bi se uočili zastoji u razvoju i identifikovale perceptivno - motorne smetnje i hiperkinetsko ponašanje. Dalje praćenje bi se sprovodilo kroz sistematske preglede u prvoj, trećoj i petoj godini po rođenju zbog adekvatnosti što ranijeg uočavanja intenziteta i sadržaja postojećih disfunkcija.

Savremena shvatanja ukazuju na potrebu uspostavljanja odnosa majka - dete odmah po rođenju deteta i omogućavanje adekvatnih uslova za kontakt sa nedonešenim detetom, kao i pružanje informacija o mogućnostima i potrebama takvog deteta.

Stimulativna sredina i odgovarajući emocionalni kontakt mogu prevenirati mnoge razvojne teškoće kod prevremeno rođene dece.

LITERATURA

1. Koš R.: Pedijatrija, Savremena administracija, Beograd, 1995.
2. Vladislavljeviš S.: Poremećaji izgovora, Privredni pregled, Beograd, 1981.
3. Vladislavljević S., Kostić Đ., Petrović M.: Testovi za ispitivanje govora i jezika, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1983.
4. Krstić N., Gojković M.: Uvod u neuropsihološku dijagnostiku, Savez društva psihologa Srbije, Beograd, 1994.
5. Marković M.: Perceptivno motorne i kognitivne sposobnosti prevremeno rođene dece mlađeg školskog uzrasta, Doktorska disertacija, Beograd, 1997.
6. Marković M., Golubović S., Ispanović-Radojković

V.: HIPERBILIRUBINEMIJA AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT DISTURBANCES, XVth World Congress of Neurology, Vancouver, British Columbia, Canada, September 5-10, 1993, The Canadian Journal of Neurological Sciences, Volume 20 (Supplement 4), Page SI-S270, 1993, ESEVIER.

7. Lurija A. R.: OSNOVI NEUROPSIHOLOGIJE, Nolit, Beograd, 1983.

8. Aram D., et all: VERY-LOW-BIRTHWEIGHT CHILDREN AND SPEECH AND LANGUAGE DEVELOPMENT, J. of Speech and Hearing reserch, Volume 34, 1169-1179, October 1991.

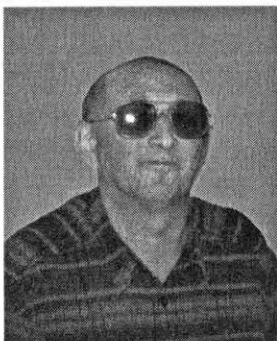
9. Šiškić. N. i sar.: LONGITUDINAL STUDY OF LANGUAGE DEVELOPMENT IN PRETERM AND TERM CHILDREN, Arhiv za zaštitu majke i deteta 35: 83-91

10. Golubović S.: KLINIČKA LOGOPEDIJA II, Univerzitet u Beogradu, Beograd, 1998.

Mr sci. Vesna Jocić, logoped i surdoaudiolog

Centar za ranu rehabilitaciju govora i jezika Pirot (IEFPG - Beograd)

Dečiji dispanzer, Kej b.b. 18300 Pirot



PREKANCEROZE I KARCINOMI OROFACIJALNE REGIJE U BOLESNIKA NA IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

Aleksandar Ćirić,
Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Prikazani su rezultati obrade 23 bolesnika koji su dobijali imunosupresivnu terapiju različito dugo, od god. do 8 godina. (Azothiopin, Prednison, Dexametason, ALS, Endoksan, Ciklosporin). Među njima je bilo 3 bolesnika sa transplantiranim bubregom i 20 bolesnika sa autoimunim bolestima (sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, vulgarni hronični penfrigus, Sjogrenov sindrom, dermatomiozitis). Osim mnogobrojnih promena na koži i sluzokoži, u naših bolesnika otkrili smo i novonastale prekanceroze i karcinome. Od 8 bolesnika sa prekancerozom 3 su leukoplakije, 4 keratoze i 1 cornu cutaneum su nađene u orofacijalnoj regiji. Pored toga evidentirani su i 2 Ca bazocellulare i 1 Ca planocellulare. Mogućnost u nastanku karcinoma daje se virusima herpes simplex i virusim herpes simplex i virusima humanih papiloma. Predpostavlja se da malignom može biti indukovano virusom, a aktiviran imunosupresivnom terapijom, koja dovodi do poremećaja imunog nadzora.

KLJUČNE REČI: imunosupresivna terapija, prekanceroza, karcinomi

SUMMARY: This essay presents the results of treatment of 23 patients which were given a different kind of immunosuppressive therapy, for a long period, from 1 year to 8 years. (Azothiopin, Prednison, Dexametason, ALS, Edoxan, Ciklosporin). Among them there were 3 patients with a kidney transplant and 20 patients with autoimmune diseases. (Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, chronic vulgar penfrigus, Sjogren's syndrome, dermatomyositis). Except for numerous changes on skin and mucus membrane, in our patients there has been a newly discovered precancerosis and cancerosis. Of 8 patients with precancerosis 3 were leukoplacys, 4 keratocis i 1 cornu cutaneum was found in the orofacial area. Besides that there were 2 ca. basocellulares and 1 ca. planocellulare's. The possibility of genesis cancerosis is given to the virus with simplex and virusis with human papillomas. It is assumed that malignant can be induced by the virus, but that it is activated by immuno supressive therapy, which brings a disturbance to the immunosuppressive.

KEY WORDS: immunosuppressive therapy, precancerosis, cancerosis

UVOD

Ublažavati ili sprečavati imunološki odgovor glavna je svrha imunosupresivne terapije. Taj učinak je teško postići bez nuspojava

koja takva terapija donosi. Supstance koje se za sada upotrebljavaju kao imunosupresivna sredstva deluju na sva tkiva čije ćelije imaju mitotsku aktivnost. Ovaj efekat je najizraženiji u odnosu na tkiva koja se najbrže obnavljaju a

to su hematopoetsko tkivo i sluznice gornjih aerodigestivnih puteva. Zbog tog efekta koji je izražen i na limfoidno tkivo i na hematopoetsko tkivo imunosupresivna sredstva se svrstavaju u uzročne faktore sekundarnih imunodeficijenacija. Jedna od posledica sekundarne imunodeficijenacije je povećanja osetljivost na infekcije virusima, gljivicama i bakterijama, ali i na takozvane oportunističke infekcije.

Od spomenutih komplikacija nije manje važna ni pojava malignih procesa u takvih bolesnika, koje većina autora upravo sa imunosupresivnom terapijom.

Buduće da više od 8 godina pratimo bolesnika pod upotrebom imunosupresivne terapije iznosimo naše rezultate upoređujući ih s kontrolnom vrlo kompatibilnom grupom bolesnika na hemodijalizi.

NAŠI BOLESNICI

U tabeli 1. su podaci o našim bolesnicima. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 23 bolesnika pod imunosupresivnom terapijom. Među njima je bilo 3 bolesnika sa transplantiranim bubregom i 20 bolesnika sa autoimunim bolestima (sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, vulgarni hronični pemfigus, Sjogrenov sindrom, dermatomiozitis).

Tabela 1.

	Pacijenti Our Patients	Kontrolna grupa Control group
Muškarci Males	7	6
Žene Females	16	9
Ukupno Total	23	15
Životno doba Age	15-72	23-68
Trajanje terapije The duration of tretman	1-10	1-8

Kliničkom pregledom bolesnika pod imunosupresijom konstantovali smo polimorfizam promena. Osim mnogobrojnih promena na koži i na vidljivim sluzokožama, kod naših bolesnika otkrili smo i novonastale prekanceroze i karcinome kože i sluznice navedene u tabeli 2.

Od Ukupno 23 bolesnika nađena su 3 leukoplakije na sluzokoži u usnoj duplji 5 solarnih keratoza u orofacijalnoj regiji. Našli

smo i da bazocelularna karcinoma na obrazima i jedan planocelarni karcinom na jeziku. Kao kontrolnu grupu uzeli smo grupu od 15

Tabela 2. Orofacijalne regije (Orofacial region)

Imunosuprimirani Imunosuppressed		Kontrolna grupa Control group
Leukoplakija	3	-
Keratozis solaris	4	1
Cornu sutaneum	1	-
Ca bazocelulare	2	-
Ca planocelulare	1	-

pacijenata sa redovne dijalize, koja je po svojim karakteristikama najbliža i najbliža našoj grupi bolesnika pod imunosupresivnom terapijom. Samo smo u jednog pacijenta našli promenu u vidu keratoze, a karcinoma na koži i sluzokoži nije bilo.

DISKUSIJA

Imunosupresivna terapija - dugotrajana - doprinosi nastanku karcinoma i prekanceroza kože i sluzokože, kako se iz naših rezultata vidi.

Postavlja se pitanje šta je uzrok ovim promenama. Kao etiološki faktor spominje se oslabljeni imunološki nadzor. Druga je mogućnost da su preživele potencijalno neoplastične ćelije nastale mutacijom ili virusnom infekcijom ili pak direktnim neoplastičnim delovanjem imunosupresivnih lekova.

Neželjeni efekti imunosupresije po pravilu obuhvataju infekciju virusima Herpes simplex a virusima humanih pliloma. Predpostavlja se da karcinom kože može biti indukovano virusom a aktiviran imunosupresivnom terapijom koja dovodi do narušavanja imunološkog nadzora u organizmu. iz tabele 2. vidi se da je u grupi bolesnika pod imunosupresivnom terapijom broj prekanceroza i novonastalih karcinoma u porastu nego što je

u kontrolnoj grupi i normalnoj populaciji. taj je broj nešto veći od broja koga navode drugi autori. Prema mišljenju nekih autora karcinomi u orofacijalnoj regiji se pojavljuju nakon nekoliko meseci od početka terapije, ali su ipak najčešći između druge i treće godine. Iskustvo stečeno ovim radom upućuje da je rizik dobivanja malignoma trajan. Ako su tačni podaci nekih autora koji tvrde da vreme potrebno za prelaz iz prekanceroze u karcinomu u bolesnika mnogo kraće nego li u normalne populacije, možemo pretpostaviti da će se broj malignoma u naših bolesnika i dalje povećavati.

ZAKLJUČAK

Imunosupresivna terapija dovodi do nastanak sekundarnih imunodeficijencija. Važnost sekundarnih imunodeficijencija je u tome što moramo biti svesni da takva stanja postoje i da se mogu komplikovati sekundarnom infekcijom.

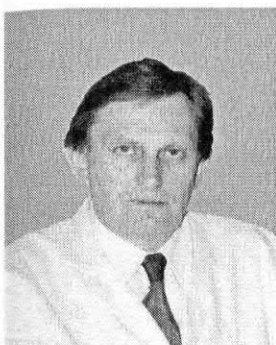
Imunosupresivna sredstva kojima danas

raspolazemo su specifična izazivanja mnogobrojne nuspojave. Nisu anitgen specifična i većina ih ne deluje na imunorekaciju. Ni jedan od ovih lekova nije selektivno sredstvo koje će imati veliku terapijsku širinu, i koje bi delovalo na imunoreakciju na odabrane antigene.

LITERATURA

1. Ammon A. J: Imunodificijencije. Stites, D. P (Ed). Osnovni kliničke imunologije, prevod šestog izdanja, Beograd, Savremena administracija, 1989 315-336
2. Rebecca Hatcher Buckley, MD: Imunodeficientne bolesti JAMA, 1989.
3. Giunta L. J: Oral pathology 3 rd, Toronto , Philadelfija, 1989, 17-27.
4. Walder B. K. Gardella C.J., Jeremy D.: Skin cancer and immunosuppression. Lancete, 1991, 1282, 1283.
5. Gupta A. K., Haberman H. F.: Cutaneus malignant neoplasms in patient with renal transplants Arch Dermatol 1989.

Prim. dr stom. Aleksandar V. Čirić, mr sci. med., oralni hirurg
Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot



KLINIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA POSTIKTALNIH VREDNOSTI PROLAKTINA KOD DECE SA PAROKSIZMALNIM POREMEĆAJIMA SVESTI*

A. Vacić

Dečje odeljenje, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: *Određivan je postiktalni nivo prolaktina kod dece sa febrilnim konvulzijama (devetnaestoro dece)-I grupa, afebrilnim konvulzijama i epilepsijom (14)-II grupa, afektivnim zacenjanjem (3)-III grupa i sinkopom (4)-IV grupa. Svakom detetu uzimana su dva uzorka krvi: prvi uzorak dobijen je odmah posle prijema u bolnicu zbog paroksizmalne krize svesti i kliničkog pregleda a drugi 120 minuta nakon krize svesti. Prolaktin je određivan imunofluorometrijskom metodom. Za svaki uzorak prolaktina u grupi izračunavani su aritmetička sredina, standardna devijacija i standardna greška a zatim izvršena njihova komparacija unutar grupa i između svake grupe. Za procenu značajnosti razlika primenjen je T test nezavisnosti i T test parova. Prosečno vreme proteklo od krize svesti do uzimanja prvog uzorka u I grupi je 33.3 minuta, II 31, III 25 i IV 38.7 minuta. U I grupi prosečan nivo prolaktina u prvom uzorku je 19.2 ng/ml, u drugom 13.6 ($t=3.61, p<0.005$); u II grupi 40.9 respektivno 13.4 ($t=4.035, p<0.0001$). U III grupi srednja vrednost prolaktina u prvom uzorku je 14.1 a u drugom 9.4 ($t=2.26, p>0.05$) i u IV 13.45 i 10.67 ng/ml ($t=1.7, p>0.05$). Kod prvog uzorka prolaktina postojala je statistički značajna razlika između I i II grupe ($t=3.53, p=0.01$) a nije bilo značajne razlike između ostalih grupa. Nije bilo statistički značajne razlike ni u nivou drugog uzorka prolaktina između grupa. Dobijeni podaci ukazuju da su postiktalne vrednosti prolaktina povišene kratko vreme posle konvulzivnih poremećaja svesti, za razliku od nekonvulzivnih, kod kojih izostaje značajno povišenje prolaktina. Postiktalni porast nivoa prolaktina izraženije je posle afebrilnih u odnosu na febrilne konvulzivne napade. Ovi nalazi mogu da posluže za razlikovanje konvulzivnih od nekonvulzivnih paroksizmalnih poremećaja svesti kod dece.*

KLJUČNE REČI: prolaktin, paroksizmalni, poremećaj svesti.

SUMMARY: *It was determined the postictal prolactine level at the children with febrile convulsion (19 children) - I group, with afebrile convulsion and epilepsy (14) - II group, affective losing the breath (3) - III group, and syncope (4) - IV group. From each children were taken out two blood samples the first one was taken out right after coming to hospital because of the proximal consciousness crisis and clinical medical checkup (inspection) and the second one 120 minutes after consciousness crisis. Prolactine was determined by the immunofluorometer method. For each sample of the group the arithmetical average, the standard mistake were calculated and then the comparison was made within the groups and between each group. For the determining of the importance of differences T test of independence and T test of pairs were used. The average time from the consciousness crisis to the taking out the sample in the first group is 33,3 minutes, in the second group 31, in the third group 25 and in the fourth group 38,7 minutes. In the first group the average value of prolactine in the first sample 19,2 ($t=3,61, p<0,005$) in the second group 40,9 respeaverage value of prolactine in the first sample is 14,1, in group 13,45 and 10,67 mg/ml ($t=2,26, p>0,05$). In the first sample of prolactine there was the statistically significant difference*

Medicus

between the first and the second group. ($t=3,53$, $p=0,01$) but there was not any significant difference among other groups. Also there was not any statistically significant among other groups. Also, there was not any statistically significant difference in the level of the second sample of prolactine among groups as well. The recived data show that postical prolactine values are increased short time after convulsive conciousness disturbance, comparing to nonconvulsive at which significant increasing of prolactine is amitted. Postical increase of prolactine level is more outstanding in the case of afibril convulsive attache than in febril convulsive atache. These findings can be used for recognizing, convulsive and nonconvulsive paroximal concionsness disturbance at children.

KEY WORDS: prolactine, paroxismal, concionsness disturbance

UVOD

Trimbl je 1978. godine prvi utvrdio tranzitornu hiperprolaktinemiju kratko vreme posle generalizovanih tonično-kloničnih i kompleksnih parcijalnih napada. Kasnije su usledila mnogobrojna istraživanja (1,2,3) kojima je dokazano da se nivo prolaktina povećava neposredno posle konvulzivnih napada, dostiže pik posle 20 do 30 minuta a nakon 120 do 180 minuta vraća se na normalu. Neki radovi ukazuju da se postiktalne vrednosti prolaktina mogu koristiti za diferenciranje epileptičkih napada od febrilnih konvulzija i drugih paroksizmalnih neepileptičkih kriza kao što su sinkopa i refleksne hipoksične krize (2).

CILJ RADA

Određivanje postiktalnih vrednosti prolaktina kod dece sa paroksizmalnim krizama svesti konvulzivne (febrilnim konvulzije, afebrilne konvulzije i epilepsija) i nekonvulzivne prirode (sinkopa i afektivno zacenjivanje) i sagledavanje komparacije postiktalnih nivoa prolaktina kod dece sa navedenim tipovima paroksizmalnih poremećaja svesti.

METOD RADA

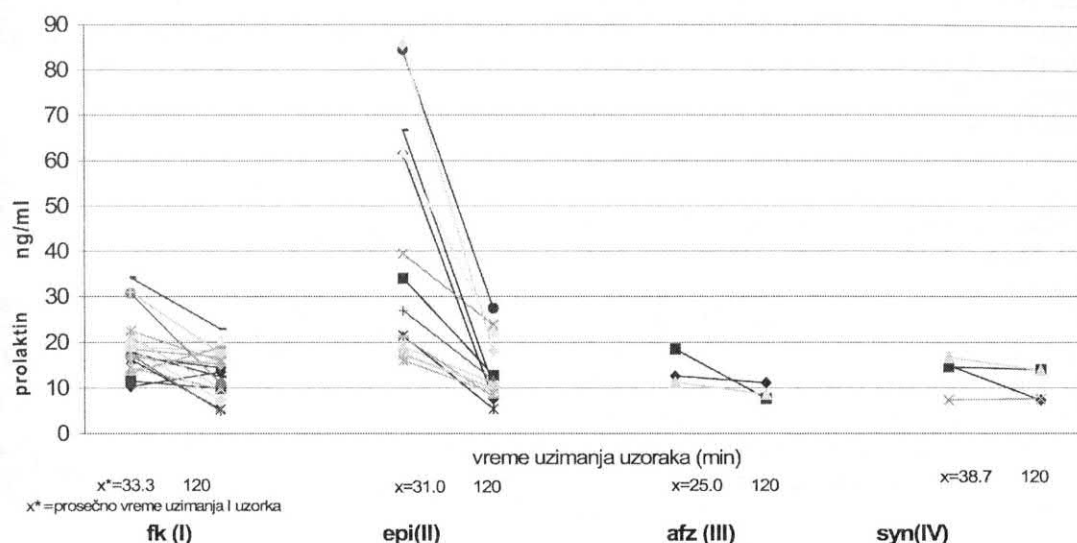
Studija je prospektivna i njome su obuhvaćena deca koja su hospitalizovana zbog paroksizmalnih poremećaja svesti na Dečjem odeljenju bolnice u Pirotu u periodu od 1. 6. 2000. do 30. 9. 2001. godine. Ukupno je ispitano četrdesetoro dece uzrasta od 6 meseci do 19 godina: 19 sa febrilnim konvulzijama (I grupa), 14 sa afebrilnim tonično-kloničnim napadima i epilepsijom (II grupa), 4 sa sinkopom (III grupa) i 3 sa afektivnim zacenjivanjem (IV grupa). Osim šestoro dece koja su uzimala antikonvulzive (phenobarbiton i karbamazepin) nijedno dete nije primalo druge

lekove koji bi mogli da utiču na nivo serumskog prolaktina. Kod hospitalizovane dece urađene su rutinske laboratorijske analize, EEG, a po potrebi i drugi pregledi (pregled očnog dna, bakteriološke i radiološke analize, CT). Kod sve dece određivan je i nivo prolaktina. Za svaku ispitivanu grupu određivana su dve vrednosti prolaktina. Prvi uzorak krvi za analizu uziman je neposredno posle prijema u bolnicu i kliničkog pregleda (postiktali nivo). U cilju praćenja kinetike prolaktina određivana je druga vrednost prolaktina u serumu 120 minuta nakon konvulzivnog napada (drugi uzorak). Uzorci su posle izdvajanja seruma zamrzavani i čuvani do izvođenja analize. Za određivanje prolaktina primenjena je fluoroimunometrijska metoda: DELFIA Prolactin kit firme EG&G WALLAC, Wallac Oy, Turku, Finland. Dobijeni podaci statistički su obrađivani na PC računaru uz primenu programa SPSS 8.0 for Windows. Za ispitivanje značajnosti razlika vrednosti prolaktina između ispitivanih grupa primenjen je Studentov T test nezavisnosti, a za testiranje značajnosti razlika između prvog i drugog uzorka u svakoj grupi T test parova.

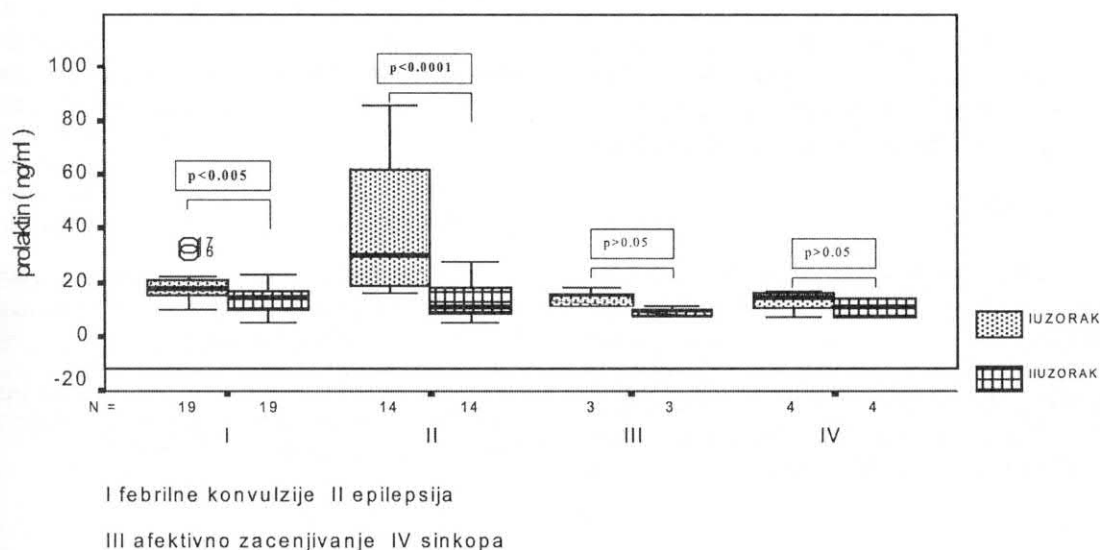
REZULTATI

Nivo prolaktina izražen je u ng/ml. Rezultati su prikazani na grafikonima 1 i 2. Prosečno vreme uzimanja prvog uzorka u I grupi je 33.3 minuta, II 31, III 25 i IV 38.7 minuta posle paroksizma. Procenjeno trajanje napada iznosilo je 8.14, 6.28, 3 i 2.25 minuta respektivno u I, II, III i IV grupi. U I grupi je nivo prolaktina u prvom uzorku je bio 18.4 ng/ml, u drugom 13.5 ($t=3.39$, $p<0.005$), u II 40.9 respektivno 13.4 ($t=4.035$, $p<0.0001$). U III grupi prolaktin u prvom uzorku je 20.0 a u drugom 9.13 ($t=2.26$, $p>0.05$) i u IV 13.45 i 9.42 ng/ml ($t=1.7$, $p>0.05$). Kod prvog uzorka postojala je statistički značajna razlika u nivou

Grafikon 1.

KINETIKA POSTIKTALNIH NIVOOA PROLAKTINA KOD
ISPITIVANIH GRUPA

Grafikon 2.

VREDNOSTI PRVOG I DRUGOG UZORKA PROLAKTINA
KOD ISPITIVANIH GRUPA

prvog uzorka prolaktina između I i II grupe ($t=3.835, p=0.001$) a nije bilo značajne razlike među ostalim grupama. Nije bilo razlika u ni u vrednosti II uzorka između grupa.

DISKUSIJA

Paroksizmalni poremećaji svesti su česti u detinjstvu. U mnogim slučajevima radi se o konvulzivnim ili epileptičnim napadima ali u znatnom procentu u pitanju su nekonvulzivni poremećaji kao što su sinkopa, refleksne

hipoksične krize, pseudoepileptički napadi, migrena (2). Zbog toga, utvrđivanje prirode paroksizmalnih kriza svesti kod dece često predstavlja dijagnostički problem. Posle prvog saopštenja Trimbla o porastu postiktalnih vrednosti prolaktina kod epilepsije ukazivano je na korist određivanja prolaktina u dijagnozi paroksizmalnih poremećaja svesti odraslih. Kasnije su drugi autori ukazali da se i kod dece mogu registrovati povećane vrednosti prolaktina posle generalizovanih i kompleksnih parcijalnih napada kao i posle febrilnih konvulzija

(4,5). Zelnik i coll.(9) su u svojoj studiji utvrdili da se povećanje postiktalnih nivoa prolaktina može utvrditi posle epileptičnih napada, u manjoj meri posle febrilnih konvulzija a izostaje posle afektivnog zacenivanja i sinkope. Navedeni radovi, kao i naš nalaz, ukazuju da su prosečne vrednosti prolaktina povišene trideset minuta posle napada a vraćaju se na normalan nivo posle 120 minuta (6,7). Uz to, postiktalno povećanje prolaktina je izraženije u grupi dece sa epileptičnim i afebrilnim konvulzivnim napadima u odnosu na grupu dece sa febrilnim konvulzijama, a izostaje posle nekonvulzivnih paroksizama (sinkopa i afektivno zacenjivanje). Postoje pokušaji da se za svakog pacijenta odredi nivo prolaktina koji bi ukazivao na epileptičnu prirodu napada (2,4,8). Neki autori uzimaju trostruk porast nivoa prolaktina kao dokaz konvulzivne prirode napada (7). Ako se posmatraju individualne vrednosti tada je kod naših pacijenata trostruki porast nivoa prolaktina prisutan kod 36,7% dece sa epilepsijom i 15 % dece sa febrilnim konvulzijama, dok nije bilo trostrukog porasta kod dece sa afektivnim zacenjivanjem i sinkopom (Grafikon br 1). Fein (2) je pokušao da definiše nivo prolaktina normalan za uzrast a svako povećanje prolaktina iznad "normalnog" bilo bi znak konvulzivne prirode krize.

ZAKLJUČCI

Dobijeni podaci ukazuju da su postiktalne vrednosti prolaktina povišene kratko vreme posle konvulzivnih poremećaja svesti za razliku od nekonvulzivnih kod kojih izostaje značajno povišenje prolaktina. Povišenje postiktalnih nivoa prolaktina izraženije je posle afebrilnih tonično-kloničnih napada u odnosu

na febrilne konvulzivne napade. Ovi nalazi mogu samo ograničeno da posluže kao koristan marker za razlikovanje konvulzivnih od nekonvulzivnih paroksizmalnih poremećaja svesti kod dece.

LITERATURA

1. Bye AM, Nunn KP, Wilson J. Prolactin and seizure activity. Archives of Disease in Childhood;1985;60:848-51.
2. Fein JA&coll. Using Age-appropriate Prolactin Levels to Diagnose Children with Seizures in the Emergency Department. Acad Emerg Med, 1997; 4:202-5.
3. Laxer KD&coll. Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. Neurology,1985;3531-5
4. Pritchard III,PB. The Effect of Seizures on Hormones. Epilepsia, 1991;32 (Suppl 6):546-50
5. Sifianou&coll. Prolactin levels in febrile and afebrile seizures. Eur J Pediatr,1995;154(11):925-7
6. Tumani&coll. Kinetics of Serum Neuron-Specific Enolase and Prolactin in Patients After Single Epileptic Seizures. Epilepsia,1999; 40-713-718.
7. Wyllie E&coll. Serum prolactin levels after epileptic seizures. Neurology,1984; 34-1601-4
8. Yerby MS& coll. Serum prolactins in the diagnosis of epilepsy:sensitivity,specificity, and predictive value. Neurology,1987;37(7): 1224-6
9. Zelnik N&coll. Prolactin and cortisol levels in various paroxysmal disorders in childhood. Pediatrics, 1991;88(3):486-9

Prim. dr Aca M. Vacić, pedijatar
Dečje odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot



PRIMER SAGLEDAVANJA POSTVAKCINALNOG IMUNITETA PROTIV VAKCINABILNIH ZARAZNIH BOLESTI NA TERENU

Aca Cvetkovic

Higijensko-epidemiološka služba, Dom zdravlja "Dr Jovan Ristic" - Babušnica

SAŽETAK: Praćenje postvakcinalnog imuniteta je za naše prilike veoma skupa procedura, koja traje godinama i zahteva kontinuirano praćenje nivoa zaštitnih antitela u serumu svih vakcinisanih odgovarajućim serološkim reakcijama, uz angažovanje tima stručnjaka.

Naravno, postoje i nesorološke metode koje se sprovede anketiranjem obolelih od neke vakcinabilne zarazne bolesti, koje su jeftine, ali nepouzdan.

Ovim radom, autor je hteo da pokaže jednu mogućnost praćenja postvakcinalnog imuniteta metodom 'skraćene serologije', gde se koriste pouzdani podaci o datumu vakcinisanja obolelih i datumu obolevanja, uz serološku potvrdu klinički postavljene dijagnoze, koja je obavezna (zakonom) da se sprovede kod svakog za koga se sumnja da je oboleo od date vakcinabilne zarazne bolesti.

KLJUČNE REČI: praćenje imuniteta po vakcinisanju, metoda, primer.

SUMMARY: Following the postvaccine immunity, is for our capabilities a very expensive process, which demands keeping track of the serum reaction in the anti-bodies, with a team of experts. Of course, there are non-serum methods that take lead of contagious disease, which are cheap, but not reliable.

The author wanted to present an eventual post-vaccine immunity method "Shorten serology" where the date of vaccination and the date of disease are reliable to the diagnosis which is obligated (by law) to take lead of any doubt of contagious disease by vaccination.

KEY WORDS: following immunity after vaccination, method, example.

UVOD

Stvaranje vakcina je veoma skup i često jako mukotrpan proces, što potvrđuje i literatura. (1,2,3)

Završna faza svih napora da vakcina, najzad, bude u upotrebi je i njena konačna provera terenskim, kontrolisanim eksperimentom, gde se pažljivo odabira jedna ili više eksperimentalnih grupa i jedna ili više kontrol-

nih grupa. Eksperimentalna grupa se odabira iz dela populacije kod koje se najčešće bolest javlja (na pr. za male boginje, dečja populacija, za hepatitis B uzeta je grupa Njujorških narkomana. (4) i sl. Za kontrolnu grupu slučajno je izabrana grupa iz opšte populacije (mada je bilo uvođenja primera upotrebe vakcina bez terenskog kontrolisanog eksperimenta kod difterija i trbušnog tifusa) (5). Ovi eksperimenti dugo traju i jako su skupi potrebno

Medicus

je dugotrajno i kontinuirano praćenje svih učesnika i angaovanje većeg broja stručnjaka. Za određivanje dužine trajanja zaštitnog nivoa antitela koriste se izuzetno skupe, visokosofisticirane serološke reakcije, koje mogu da priušte samo bogate zemlje.

Metode koje se koriste za praćenje nivoa antitela protiv neke zarazne bolesti dele se na objektivne i subjektivne. Objektivne su serološke reakcije, koje se rade 'in vitro', u laboratorijama, gde se u serumu čoveka određuje nivo antitela, ili 'in vivo' na samom ispitaniku tzv. kožnim (intrakutanim ili intradermalnim) testovima. Objektivne metode, kako im samo ime kaže, su daleko bolje, a njihovi rezultati mnogo pozdaniji. Subjektivne metode predstavljaju ankete, koje se baziraju na sećanju ispitivane osobe. One nisu dovoljno pouzdane, jer se malo ko seća da li je preležao bolest, ili je ona vođena pod nekom drugom dijagnozom, tako da ispitanici retko daju prave odgovore (4,5).

Podatak o trajanju postvakcinalnog imuniteta kod neke populacije, uz poznavanje drugih parametara, može biti epidemiološki veoma važan.

CILJ RADA

Cilj rada je da se iskoriste dostupni, pouzdani, podaci o za sada jedinoj zvanično prijavljenoj epidemiji malih boginja na teritoriji opštine Babušnica iz 1988. godine, koja je kompletno epidemiološki (što uključuje i serološki) obrađena, kako bi se na osnovu tih podataka sagledala dužina trajanja postvakcinalnog imuniteta protiv malih boginja. Isto vreme ovaj rad može biti primer praćenja postvakcinalnog imuniteta kod drugih vakcina, na terenu. Bez izvođenja skupih eksperimenata, korišćenjem relativno jeftinih seroloških reakcija koje su i inače, po zakonu, obavezne za dokazivanje dijagnoze kod obolelih od neke vakcinabilne zarazne bolesti.

Za dokazivanje i prijavljivanje obolelih od malih boginja, ne priznaje se samo klinički postavljena dijagnoza, već i serološki potvrđena dijagnoza (ELISA testom). Isti postupak (serološka ili druga laboratorijska potvrda bolesti) potrebno je prmeniti i kod sumnje na pojavu zarazne gušobolje (difterije), velikog kašlja, zaušaka, a trebalo bi i kod crveneke. (6,7,8,9).

METODA RADA

Metod rada je sledeći:

1. Iz Knjige evidencije o zaraznim bolestima Doma zdravlja Babušnica uzeti su podaci (dan, mesec i godina obolevanja) o prijavljenim obolelima od malih boginja na teritoriji opštine u godinama posle uvođenja obavezne vakcine protiv malih boginja (od 1971.godine)

2. Za svaki slučaj obolevanja utvrđeno je da li je dijagnoza postavljena klinički ili serološki.

3. U kartonu vakcinisanja Službe za vakcinisanje Doma zdravlja provereno je da li su oboleli od malih boginja vakcinisani protiv malih boginja i kada (dan, mesec i godina).

4. Izračunat je vremenski period između datuma vakcinisanja i datuma obolevanja. Mada posedujemo podatke o svim vakcinisanim koji su prijavljeni da su oboleli od malih boginja na teritoriji opštine Babušnica za period 1971 - 1989 god. (posle toga nije bilo registrovanih slučajeva obolevanja), u ovom radu su posebno označeni slučajevi obolelih u epidemiji iz 1988. godine kod kojih u Kartonu vakcinisanja imamo datum vakcinisanja, a pored datuma obolevanja u Knjizi o evidenciji zaraznih bolesti za 1988. godinu i serološku potvrdu dijagnoze bolesti (ELISA testom).

REZULTATI RADA

Rezultati rada su prikazani tabelom i grafikonom.

DISKUSIJA

Epidemija malih boginja 1988. godine na teritoriji opštine Babušnica je trajala od 20. maja do 28. jula i zahvatila je decu iz 11 naselja opštine pretežno školskog uzrasta.

Klinički postavljena dijagnoza, potvrđena je i serološki. Svi oboleli lečeni su ambulantno, nisu registrovane ni komplikacije, ni letalni ishod bolesti. U epidemiji je ukupno obolelo 39 osoba. Svi oboleli pripadaju uzrastu od 7,5 meseci do 19 godina.

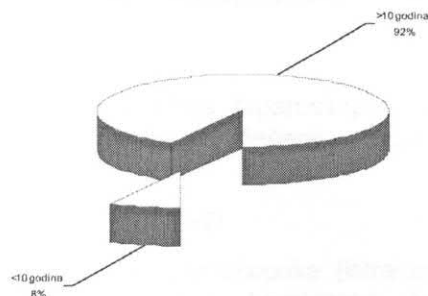
Ispitivanje vakcinalnog statusa obolelih pokazalo je da vakcinisani koji su oboleli ima 19 ili 48.71% (serološki potvrđena dijagnoza). Ova lica su obolela 10 i više godina posle vakcinacije (između 10 i 16 godina). (Tabela 1).

Tabela 1. Proteklo vreme od dana vakcinisanja do dana obolevanja od malih boginja na teritoriji opštine Babušnica u periodu 1971. - 1989. godina

Godina	Broj lica	God. rođ.	Datum vakcinisanja	Datum obolevanja	Proteklo vreme
1981	1	1973.	21.08.1974.	02.12.1981.	7 g. 3 m. 11 d.
1982	1	1975	05.07.1976.	24.02.1984.	7 g. 7 m. 19 d.
1988	19	1975	08.07.1977.	25.05.1988.	10 g. 10 m. 10 d.
		1975	12.10.1977.	21.05.1988.	10 g. 7 m. 9 d.
		1972	12.07.1974.	30.05.1988.	13 g. 10 m. 18 d.
		1973	05.08.1975.	21.05.1988.	12 g. 9 m. 16 d.
		1976	13.07.1977.	26.05.1988.	10 g. 10 m. 13 d.
		1973	04.09.1974.	22.05.1988.	13 g. 8 m. 18 d.
		1976	06.07.1977.	19.05.1988.	10 g. 10 m. 13 d.
		1973	25.08.1974.	23.05.1988.	13 g. 8 m. 28 d.
		1976	13.07.1977.	29.05.1988.	10 g. 10 m. 16 d.
		1975	01.07.1976.	28.05.1988.	11 g. 10 m. 27 d.
		1974	06.07.1976.	04.06.1988.	11 g. 10 m. 28 d.
		1975	01.06.1976.	05.06.1988.	12 g. 0 m. 5 d.
		1976	10.08.1977.	09.06.1988.	10 g. 10 m. 29 d.
		1971	03.08.1972.	23.06.1988.	15 g. 8 m. 20 d.
		1971	12.08.1972.	20.06.1988.	15 g. 8 m. 8 d.
		1971	03.10.1972.	03.07.1988.	15 g. 9 m. 0 d.
		1972	02.07.1973.	05.07.1988.	15 g. 0 m. 3 d.
		1987	11.07.1988.	16.07.1988.	5 dana *
		1972	01.08.1973.	14.07.1988.	14 g. 11 m. 13 d.
1989	3	1975	05.07.1977.	17.02.1989.	11 g. 7 m. 12 d.
		1976	05.07.1977.	02.02.1989.	11 g. 6 m. 27 d.
		1976	10.08.1978.	03.03.1989.	10 g. 6 m. 23 d.

Od vakcinisanih lica dete starosti 16,5 meseci posle vakcinisanja obolelo je 5 dana posle vakcinisanja Dete je već 5 dana bilo u inkubaciji tako da vakcina data na početku drugog dela inkubacije (koja iznosi 10 ± 1 dan) nije mogla da spreči bolest (u tabeli 1 označeno *). U ovom slučaju praktično nije ni stvoren postvakcinalni imunitet (za koji treba najmanje 7 - 15 dana), Tako da je ovaj zane-maren u razmatranju.

Grafikon 1. Procentualni odnos trajanja postvakcinalnog imuniteta protiv malih boginja (kraće i duže od 10 godina) kod vakcinisanih, a obolelih na teritorije opštine Babušnica u periodu 1971. - 1989. godina



Od nevakcinisanih lica, jedno zbog nedoraslosti nije podleglo vakcinaciji starosti

7,5 meseci, a drugo je napunilo 12 meseci i trebalo je u toj godini da se vakciniše. Za ostala lica, njih 18, u kartonu vakcinacije pronađen je podatak da su male boginje "preležali", tj. nisu bila vakcinisana. (U početku primene vakcine protiv malih boginja, ako je roditelj dao podatak da je dete preležalo bolest, vakcina nije davana. Kasnije se takav podatak nije uvažavao, jer narod u Lužnici za svaku ospu ima izraz 'bopće', i deca su vakcinisavana po kalendaru imunizacije - prim. autora).

Slučajevi obolevanja od malih boginja iz 1981 i 1982 god. (po 1 slučaj) i iz 1989. god. (3 slučaja) pokazuju da je trajanje postvakcinalnog imuniteta protiv malih boginja solidno, iako kod tih slučajeva klinička dijagnoza nije proverena serološki. Slučajeve iz 1981. i 1982. god. predstavljaju oboleli između 7 i 8 godina posle vakcinisanja, a slučajevi iz 1989. godine između 10 i 12 godina po vakcinisanju.

ZAKLJUČAK

1. Na primeru obolelih u epidemiji 1988. god. u opštini Babušnica, uz precizne i pouzdane podatke, može se zaključiti da je postvakcinalni imunitet protiv malih boginja u 100% slučajeva obolelih, a prethodno vakcinisanih

od ove bolesti trajao preko 10 godina.

2. Na terenu, u skromnim uslovima, možemo pratiti i sagledavati dužinu trajanja imuniteta protiv nekih vakcinabilnih zaraznih bolesti relativno jeftinom metodom 'skraćene serologije': u dužem vremenskom roku čuvati podatke o vakcinaciji (Kartone vakcinisanja ili u bazi podataka), pratiti obolevanje od bolesti, potvrditi serološki klinički postavljenu dijagnozu (koja je ionako zakonskim propisima obavezna) i izračunati protekli vremenski period od dana vakcinisanja do datuma obolevanja.

3. Po prikupljanju podataka, koji omogućuju statistički prihvatljiv uzorak, podatke treba obraditi i interpretirati nekom statistički prihvatljivom metodom kako bi se stekao uvid u vremensko trajanje imuniteta protiv neke vakcinabilne bolesti.

LITERATURA

1. Borjanović S., i Ristić S.: IMUNIZACIJA STANOVNIŠTVA PROTIV ZARAZNIH BOLESTI, IV dopunjeno i prerađeno izdanje, Beograd 1996.

2. Petrović R.: IMUNIZACIJE - Priručnik za primenu vakcine, "Medicinska knjiga" Beograd, 1996.

3. Todorović B., Petrović B.: VAKCINA PROTIV MORBUS HIV, DA ILI NE?, Acta facultatis medicae Naissensis, broj 2, april - jun 1999.

4. Adanja B., Gledović Z., Janković S., Jarebinski M., Jevremović I., Radovanović Z., et al. OPŠTA EPIDEMIOLOGIJA, Nauka, Beograd, 1997.

5. Ristić S. OSNOVI OPŠTE EPIDEMIOLOGIJE, Narodna biblioteka Srbije, Beograd, 1995.

6. Birtašević B. i sar.: VOJNA EPIDEMIOLOGIJA, "Vojnoizdavački i novinski centar", Beograd 1989.

7. Gaon J., Borjanović S., Vuković B., Turić A. i Puvačić Z. : SPECIJALNA EPIDEMIOLOGIJA AKUTNIH ZARAZNIH BOLESTI, univerzitetski udžbenik, "Svijetlost" Sarajevo, 1982.

8. Bošković Ž., Drezgić Lj., Perošević Z., Spasić M.: EPIDEMIOLOGIJA U PRAKSI (2 deo), "Prosveta", Niš, 1994.

9. Veličković Z. ISPITIVANJE TRAJANJA VAKCINALNOG IMUNITETA I PROMENA U EPIDEMIJSKOM PROCESU MORBILA, doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, 1996.

*** Knige o evidenciji zaraznih bolesti Doma zdravlja Babušnica od 1971. do 2000. godine.

Dr Aca Cvetković, epidemiolog

Higijensko-epidemiološka služba

Dom zdravlja "dr Jovan Ristić" - Babušnica



LAPARAROSKOPSKA INTRALUMINALNA (INTRAGASTIČNA) HIRURGIJA- NOV KONCEPT U LAPAROSKOPSKOJ HIRURGIJI

M. Marković, A. Lilić, S. Gligorijević, D. Stojanović, T. Tasić
Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Krvavlje iz gornjih partija digestivnog trakta (završni jednjak, želudac i duodenum) predstavljaju akutno stanje u hirurgiji od čijeg pravovremenog i adekvatnog rešavanja zavisi život pacijenta. Usavršavanje fiberoptičkog gastroskopa i njegovo uvođenje u rutinsku praksu, predstavljalo je ogroman pomak u dobrom pravcu.

U zadnjih nekoliko godina u svetu se razvija laparoskopska-intraluminalna hirurgija, kao novi efikasniji koncept identifikovanja i rešavanja ove patologije. Autori su prvi u Jugoslaviji inaugurisali ovaj koncept i prezentuju ga na prikazu jednog slučaja.

KLJUČNE REČI: krvavljenje, laparoskopija, intragastrična hirurgija

SUMMARY: The bleedings from the upper parts of the digestive tract (closing esophagus, stomach and duodenum) represent an acute conditions in surgery on whose timely and adequately solution, the life of a patient directly depends. The improving of fiberopticm gastroscope and its introduction into the routine practice represented an immense move in a good direction.

During last several years in the world has been developed laparoscopy-intraluminal surgery as a new more effective concept of identification and solution of this pathology. The authors in Yugoslavia were the first to inaugurate this concept and they present it showing it on one case.

KEY WORDS: bleeding, laparoscopy, intragastric surgery

CILJ RADA

Prikaz pokušaja laparoskopske intragastične hirurgije u lečenju želudačne patologije.

METODA I REZULTATI

Pokušana laparoskopska (intraluminalna) hirurgija ranog karcinoma želuca klasičnim laparoskopskim setom za žučnu kesu.

Zaključak je da laparoskopska intraluminalna (intragastična) hirurgija kao novi koncept

u laparoskopskoj i minimalno invazivnoj hirurhiji imao bi veliki značaj u laparoskopskoj dijagnostici i tretmanu akutnih gastričnih krvarenja, u endo-organskoj gastičnoj eksciziji polipa, benignih tumora gastičnog zida (leomijoma i karcinoida) i ranog karcinoma želuca. Bazičnom setu za laparoskopsku holecistektomiju nedostaju troakari balondizajnirani da bi se ove operacije uspešno izvodile.

Od 1987. godine od kada je načinjena prva laparoskopska holecistektomija od strane Phyllipe Moureta, počelo se sa razvojem minimalno invazivne hirurgije: laparoskopska

Nissen funduplikacija želuca god GERD, laparoskopske adrenelektomije, kolektomije, splenektomije, laparoskopske hernioplastike. Torakoskopske, endovaskularne, laparoskopske retroperitonealne i miniin-vazivne vratne i grudne procedure i tehnike se još istražuju. Evaluacija LES-Ohasi u situaciji ranog želučasnog kancera koristi tehniku opisanu kao laparoskopska intragastična hirurgija 1995. godine. Od tada mnogi koriste LES za krvareće ulkuse (japanac Kitano, amerikanci Patvin i Ganger).

Ekskiziju želučasnih lejomiona rade 1997. godine Tangushi i Choj 1998. godine, kao i Filipi vađenje bezoara 1995. god.

Na Creighton univerzitetu Filipi je razvio bezbedan metod za instrumentalni prilaz hirurških instrumenata, koristeći modifikovanu sa većim lumenom PEG tubu.

PACIJENT, METODA I REZULTAT

Pacijent R. T. star 67 god. (br. istorije 01/6842) posle hospitalizacije na Internom odeljenju, preveden na hirurško odeljenje sa endoskopski i PH verifikovanim ranim karcinoma želuca zadnjeg zida 3-5cm od sredine male krivine.

Operativna tehnika: Pacijent je uveden u opštu endotrahealnu anesteziju. Položaj bolesnika na stolu je dorzalni dekubit sa lako podignutom glavom. Na pupku je načinjena insuflacija CO₂ Versse iglom do 14mm Hg. Kroz umbilikalni port se plasira laparoskop (0 i 10mm). On se pažljivo plasira, da se ne bi oštetila creva između peritoneuma i želuca. Nakon laparoskopske vizuelizacije trbuha, plasiraju se i dodatni portovi od 5mm levo i desno od pupka, koji su odgovarali lokalizaciji lezije na zadnjem zidu želuca. U želudcu je takođe insufliran CO₂ od 6mm Hg. Port (kanila) na pupku od 10mm zamenjena je najvećim i jedinim endotrahealnim tubusom u operacionoj sali od 11mm i u nju uvučen laparoskop. Po ulasku u želudac, balon (kaf) je naduvan i načinjena je retrakcija želučasnog zida i time omogućava bolja vizuelizacija sa više prostora za rad. Retrakcija želučasnog zida je najbitnija, jer stvara veliki prostor za rad. Ostale (dodatne) kanile za rad su klasične (bez balona) i vrlo brzo je došlo do izjednačavanja intraabdominalnog i intragastičnog pritiska i došlo je do gubitka radnog prostora (zabeleženo na video traci).

Iz tih razloga se prešlo u konverziju, načinjena je gastrektomija i ekskizija ranog karcinoma. Pacijent je otišao kući 8. postoperativnog dan, dobro se oseća i na redovnim je šestomesečnim endoskopskim kontrolama.

DISKUSIJA

Intragastična hirurgija za benigne i maligne procese, kao i krvarenje iz želuca je novi pravac minimalno invazivne hirurgije, za koji se koriste termini:

1. Laparoskopska intraluminalna (intragastična) hirurgija;
2. Laparoskopska endoskopska hirurgija (LES);
3. Endo-organ gastrična hirurgija.

Indikacije za LES (u daljem tekstu korišćemo ovu skraćenicu) se povećavaju sa razvojem tehnologije. Ovaj postupak se prvenstveno sprovodi za zaustavljanje krvarenja i uklanjanje želučasnih promena loše pozicioniranih ili suviše velikih za standardnu transoralnu endoskopsku ekskiziju.

LES predstavlja spoj endoskopske intervencije i laparoskopske hirurgije. To je metoda koja koristi laparoskopsko vođstvo za želučasti prilaz laparoskopskim instrumentima.

Razlike između endoskopske intervencije, laparoskopske operacije, LES i operativne hirurgije su sledeće:

- ENDOSKOPSKA EKSCIZIJA je obično ograničena na male lezije (< 2cm) lokalizovane u antrumu i telu želuca. Endoskopi ne mogu da seku i vrše ekskiziju većih delova tkiva sa dobrom preciznošću.

- LAPAROSKOPSKA GASTRIČNA KLINASTA RESEKCIJA najlakše se izvodi za lezije prednjeg zida želuca.

- LES omogućava parcijalnu i postupnu ekskiziju blizu gastro-ezofagealne spojnice, pilorusa i zadnjeg zida želuca u promeru do 6cm.

- OTVORENA HIRURGIJA (široka resekcija) se vrši za promene veće od 6cm želučasnog zida, za velike polipe, polipe sa fokalnim karcinomom ili konfluentne polipe, kao i sve vrste karcinoma želuca, sem ranog.

DANAŠNJI STATUS LES-a - široko se koristi kod želučasnih polipa, tumora želučasnog zida, želučasnih karcinoma, želučasnih limfoma, želučasnih lejomogenih tumora, Dieulafoy-e lezija, ranih karcinoma želuca, a naročito kod dijagnoze i tretmana gastro-intestinalnog

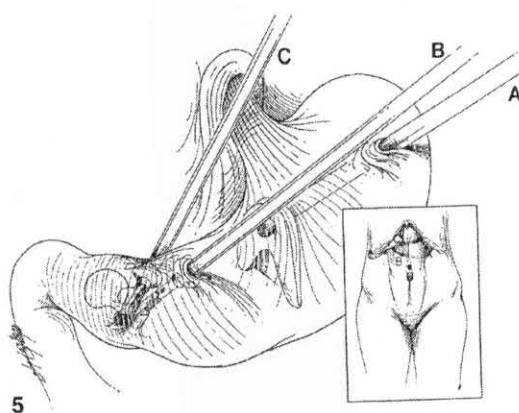
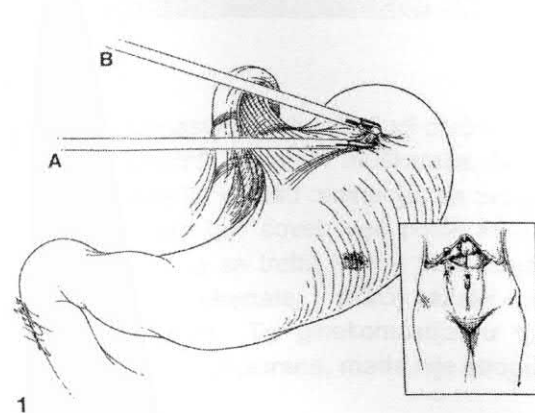
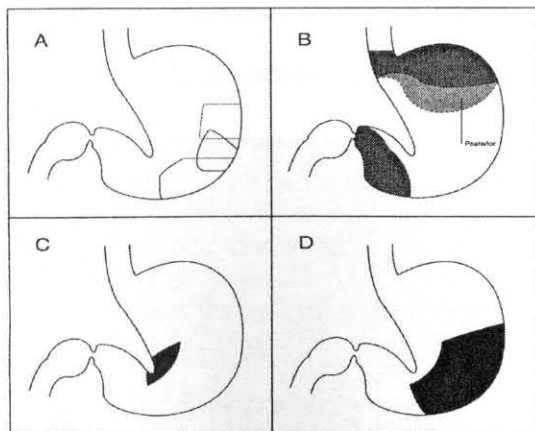
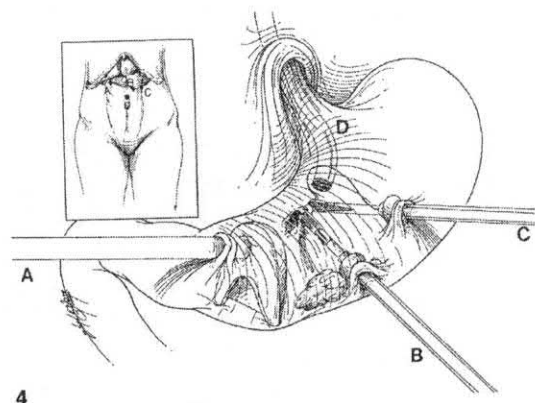
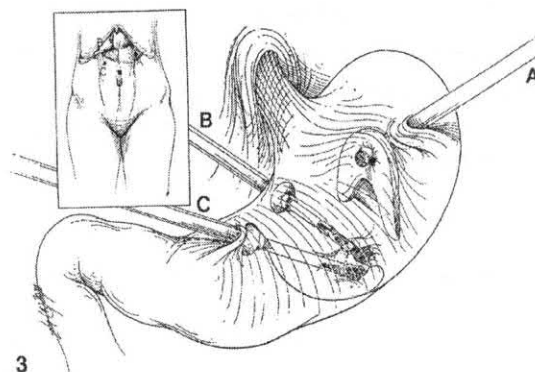
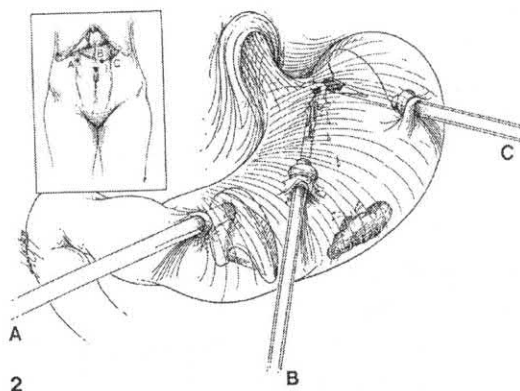
krvarenja.

Pacijenti sa masivnim krvarenjem iz gornjih partija GIT-a u oko 20% slučajeva zahteva hiruršku intervenciju. Često su ti pacijenti u jedinicama intrnzivne nege sa lošim hematološkim parametrima što ih čini slabim kandidatima za otvorenu hirurgiju. Nevoljnost za operacijom u takvih pacijenata sa visokim rizikom, može čak dovesti do pogoršanja njihovog stanja zbog smanjenja faktora koagulacije. Kod ovih bolesnika danas je LES najindikovaniji.

KONTRAINDIKACIJE I OGRANIČENJA LES-a su masivni ascit, preterana gojaznost, peritonitis, lokalna infekcija, koagulopatije, peritonealna dijaliza i nedilatibilna ezofagealna struktura.

KOMPLIKACIJE - Najčesće komplikacije su infekcije rane (porta) od blagog celulita do subfascijalnog apscesa. Moguća komplikacija je i gastrokutana fistula, koja se obično spontano zatvara.

Slike 1,2,3,4 i 5 prikazuju laparoskopske operative tehnike kod različitih lokalizacija patološkog procesa na želudcu.



ZAKLJUČAK

- Ekstenzivne hirurške procedure su efikasne za tretman svih želudačnih polipa, tumora i limfoma većih od 6cm i svih karcinoma, sem ranog;
- Širokim korišćenjem endoskopa (gastroskopa) mnoge lezije mogu biti dijagnostifikovane i tretirane;
- Prednost laparoskopske hirurgije je u tome da omogućava primenu velikog broja različitih abdominalnih procedura;
- LES je sada metoda izbora za efikasan tretman želudačnih oboljenja. Direktna prilaz lumenu želuca omogućuje dobru i visoku rezoluciju, neophodnu za preciznu eksciziju laparoskopskim instrumentima.

LITERATURA

1. Filipi CJ (1997) Intraluminal surgery techniques tested to prevent upper GI bleeding and remove small GI tumors, Gen.Surg.Laparosc.News 18:7-20.
2. Gagner M (1994) Laparoscopic transgastric cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst (Abstract), Surg.Endosc. 8:239.
3. Ohashi S. (1995) Laparoscopic intraluminal (intra-gastric) surgery for early cancer. surg.Endosc. 9:169-171.
4. Kitano S, Kawanaka H, Tamikawa M, Hirabayashi H, Hashizume M, Sugimachi K. (1995): Bleeding from gastric ulcer halted by laparoscopic suture ligation. Surg.Endosc. 8:405-407.
5. Hannon JK, Snow LL, Weinstein LS, Lane DR (2000) Ballon -tipped canulas for use laparoscopic diagnosis and treatment of acute upper GI bleeding. Surg.Endosc. 2:123-126.
6. Mirtal SK, Filipi CJ (2000) Indications for endo-organ gastric excision. Surg.Endosc. 4:318-325.

Prim. dr. Miomir Marković, hirurg
Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot



SUPKUTANA MASTEKTOMIJA KOD MUŠKARCA DA ILI NE? DA, SVAKAKO

Ginekomastija u sredovečnoj dobi

Bogoljub S. Manić

Dispanzer za onkologiju, Dom zdravlja, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK:

- Ginekomastija je benigno oboljenje mlečne žlezde kod muškaraca i do sada nije dokazano da je u bilo kakvoj vezi sa neoplazijom te lokalizacije,
- Imali smo muškarca u zreлом životnom dobu u 48. godini životnog ciklusa kome smo učinili supkutanu mastektomiju iz estetskih razloga,
- Patohistološki nalaz je potvrdio našu kliničku dijagnozu,
- Čini nam se korisnim da obavestimo o ovom entitetu iz Dnevnog hirurškog bloka.

KLJUČNE REČI: ginekomastija, mastektomija.

SUMMARY:

- Gynecomastis is a benignant disease of the sweat lymph in male population there has been no notice of any kind of connection with neoplasia in that location,
- We have had a 48 year old male, which we have done a subcutaneous mastectomy because of esthetic reasons,
- Pathological findings confirmed our clinical diagnosis,
- We find it usefull to give information from our Daily operating room.

KEY WORDS: gynecomastia, mastectomy.

UVOD

Ginekomastija u odraslih ljudi obično se vidi u sredovečnih i starijih muškaraca. Nije iznenađenje da se u vašu ordinaciju sa ovom kliničkom slikom javi čovek već posle 40-te godine. Tog časa se treba setiti i povećanja dojke u doba puberteta i malo *zažaliti* za prošlim vremenom. Ta ginekomastija, u to doba, je obično jednostrana, mada nije strogo

pravilo, i traje 12-18 meseci. Predstavlja mladalačku mamarnu displaziju funkcionalnog tipa koja nastaje sekundarno kao reakcija na promene nivoa steroidnog hormona, a što je fiziološki u to doba. Promena se manifestuje kao difuzno, sitno, grudvičavo ili čak nodularno uvećanje cele žlezde. Dijagnoza je više nego očigledna. Treba pomenuti neke diskretne manifestacije, obično subareolarne tumefakcije u prečniku 1 ili više cm. Retki su slučajevi

Medicus

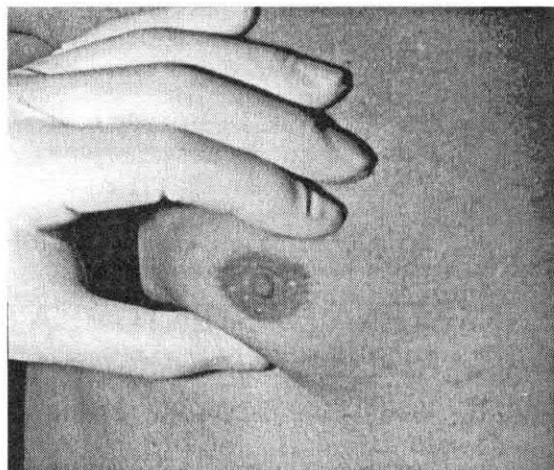
trajanja adolescentne ginekomastije, ili je takvog stepena da se mora lečiti. Odmah da ponovimo istinu: Za malignu neoplaziju u mladićko doba se ne zna. Metoda izbora u terapiji je supkutana mastektomija. Pokušaji da se postigne rezultat hormonalnom terapijom su neefikasni, nepotrebni i, jasno je, ne sasvim bezopasni.

Ginekomastija kod odraslih muškaraca obavezuje kliničara na tačno određeni protokol. Naime, ona je uvek uzrokovana poremećajem endokrine funkcije. Često je prvi ili među prvim simptomima u slučaju tumora intersticijskih ćelija testisa, atrofije testisa, nekih tumora hipofize ili kore nadbubrega. U poznijem životnom dobu kod pacijenata sa ginekomastijom kliničar treba da ima na umu i druga oboljenja kod kojih ginekomastija može biti sekundarni simptom kao što su mnoga sa manjkavošću jetre da obavi intermedijarni metabolizam steroidnih hormona. Klinički pregled bolesnika sa ginekomastijom podrazumeva, nakon inspekcije u poznatim stavovima, pedantnu palpaciju i pri tome tražiti trodimenzionalni kondenzat u žlezdi. Izuzetna pomoć ordinarijusu je u tom trenutku što se neoplazija mlečne žlezde kod muškarca promoviše bez ostatka. Korisno bi bilo pacijentu napraviti inspekciju i palpaciju testisa, zbog prethodnih razloga, i ispitati suficijentnost jetre. Inače nije inicirano niti je od koristi drugo lečenje, sve dok se zbog neestetskog povećanja žlezde ne dodje u situaciju da se mora napraviti supkutana mastektomija.

NAŠ PACIJENT

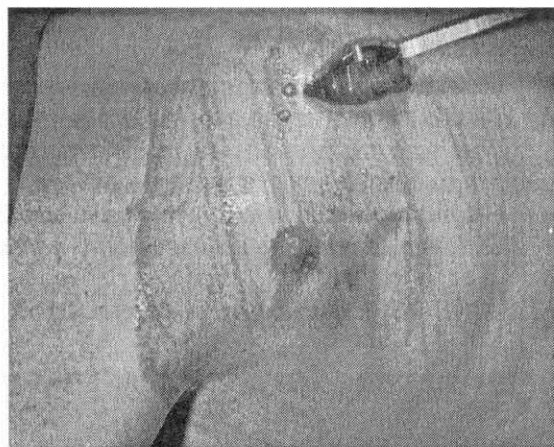
Pacijent S.M. u dobi od 48 godina dolazi u ordinaciju sa već pripremljenom željom za operativnim lečenjem uvećanja desne mlečne žlezde. Naime, njemu su već to napravili s leve strane. Potrebne informacije je već dobio. Bilo je više nego lako konstatovati nalaz na desnoj mlečnoj žlezdi i još lakše utvrditi termin za hiruršku intervenciju. Mislim da bi Vam bilo od koristi da saznate i ove podatke, a to su: pacijent nije oženjen i nema dece. I druga, pregledom se utvrđuje hipoplazija oba testisa. Indikovanu dijagnostiku pacijent odbija, želi da

se reši samo uvećane desne dojke, mislimo da ima pravo. Po profesiji je kasapin.



Slika 1.

Reljef uvećane desne dojke (Slika 1.)



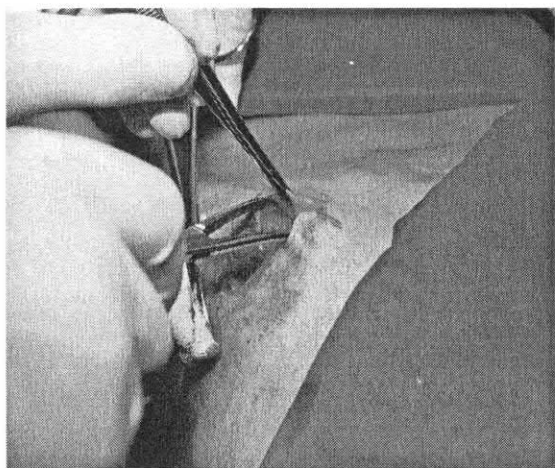
Slika 2.

Priprema operacionog polja. (Slika 2.)

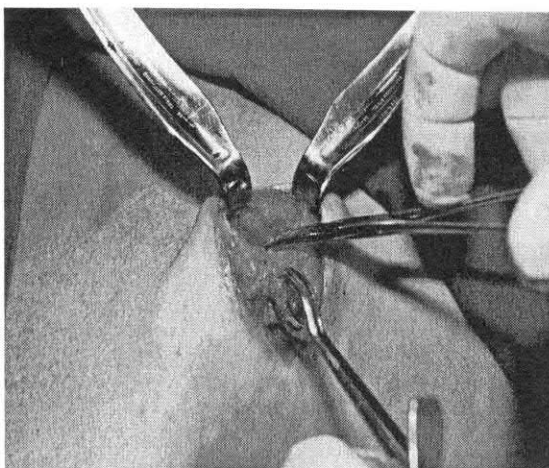


Slika 3.

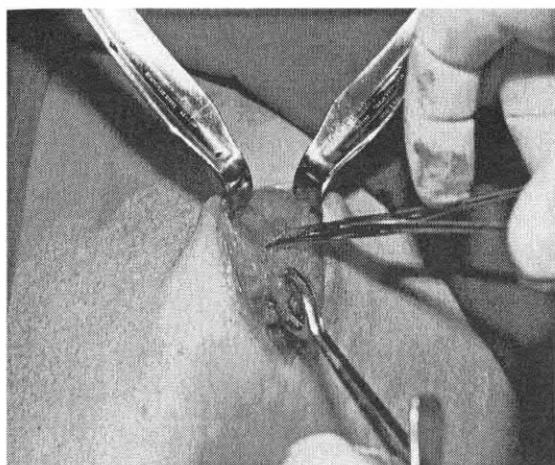
Izgled incizionog reza. (Slika 3.)



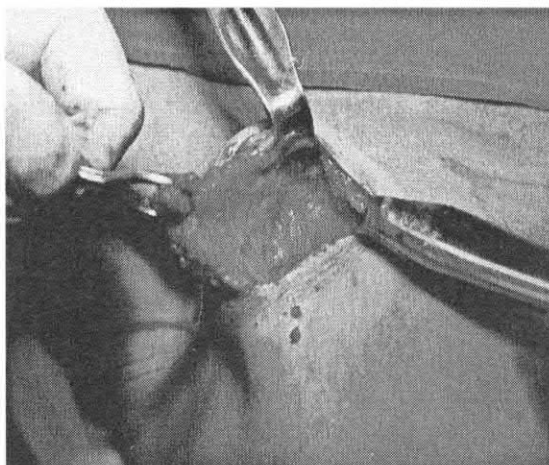
Slika 4.



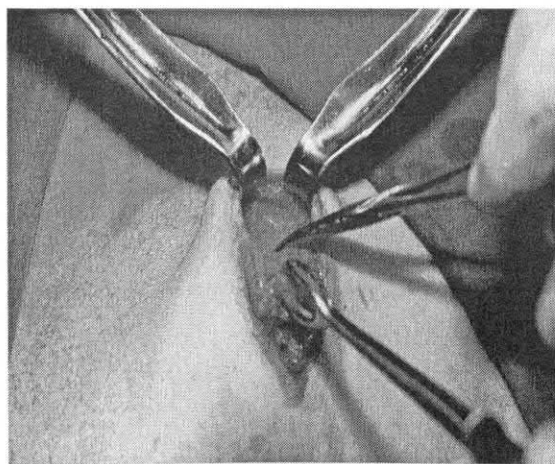
Slika 7.



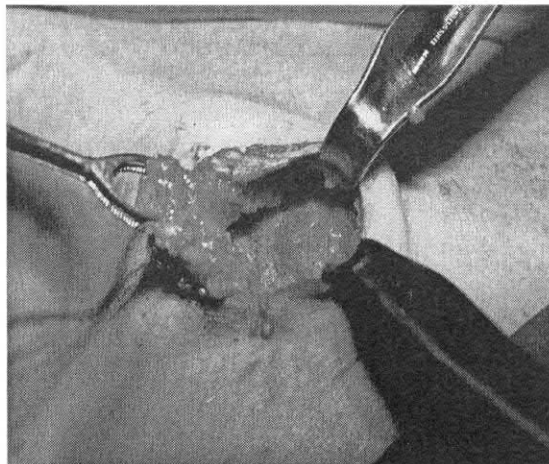
Slika 5.



Slika 8.



Slika 6.

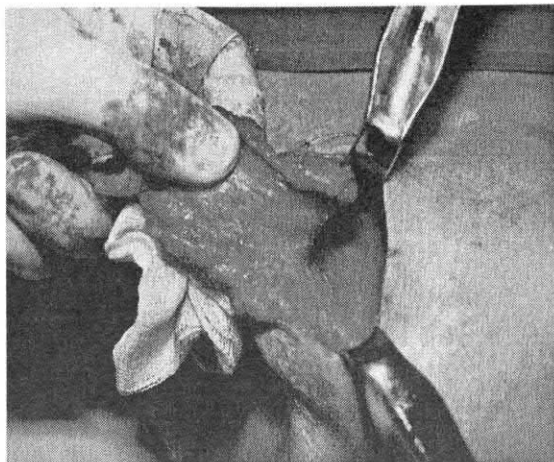


Slika 9.

Preparisanje kondenzata u različitim fazama (Slika 4, 5 i 6)

Asistent demonstrira sedefastu fasciju m. pectoralis-a major-a. Detalji su prikazani na slikama 7,8 i 9.)

Na slikama 10 i 11 vide se odabrane završne faze ekstirpacije preparata.



Slika 10.



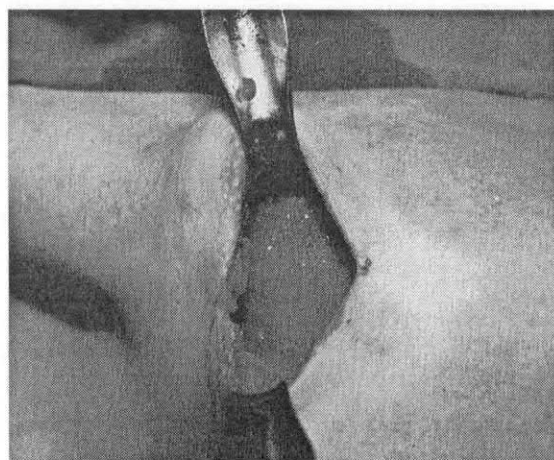
Slika 13.



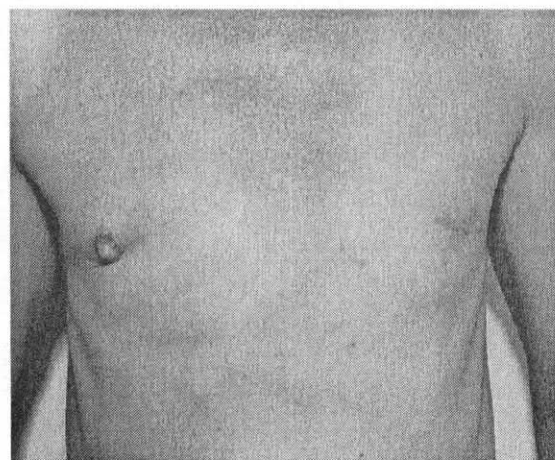
Slika 11.



Slika 14.



Slika 12.



Slika 15.

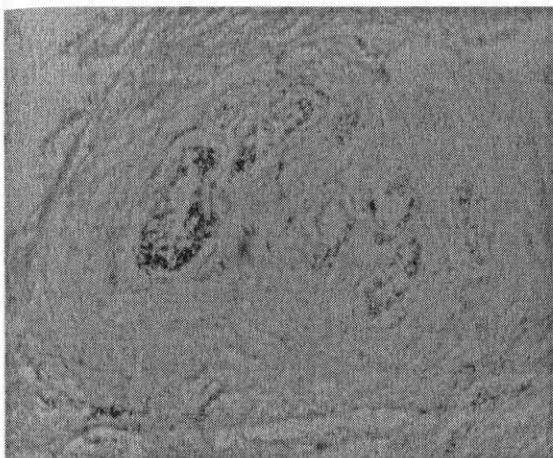
Nakon ekstirpacije preparata reljef velikog grudnog mišića se u potpunosti prikazuje kao u anatomsom atlasu. detalji se jasno vide na slici 12.

Nakon minuciozne hemostaze ranu smo

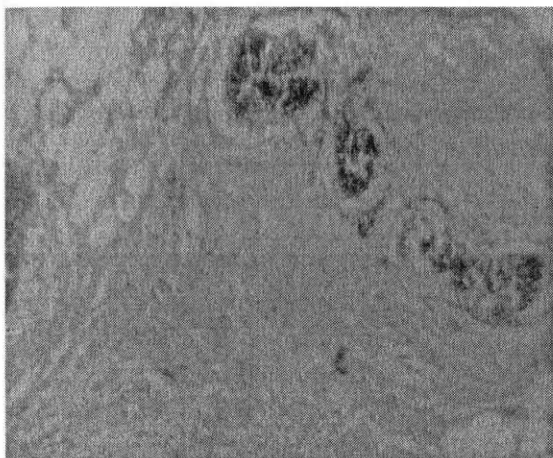
zatvorili primarnim šavom bez drenaže. (Slika 13.)

Rezultat hirurškog lečenja nakon mesec dana. Leva mama nedostaje. (Rad u drugoj kući). (Slika 14.)

Izgled grudnog koša operisanog nakon tri meseca (21.8.2002.) (Slika 15.)



Slika 16a.



Slika 16b.

Patohistološki izgled preparata (ljubaznošću Dr T.Jocića, patologa br. 2873 ---- 2877 od 10.6.2002.) *Makroskop*: Tumefakt veličine dečjeg dlana, glatke površine na preseku homogene kompaktne gradje izgleda zrelog vezivnog i masnog tkiva. *Mikroskop*: Proliferacija periduktalne guste, hijaline strome. Postoji jasno vidljiva hiperplazija duktalnog epitela sa redjanjem u više nivoa. Čelije su uniformne, kubične do cilindrične sa pravilnim jedrima. Anaplazije nema. Bazalne membrane intaktne. Lumeni duktusa prazni. Dg. GYNEKOMASTHIA CUM DUCTECTASIAS (Dr T.J.) (Slike 16a i 16b.)

ZAKLJUČAK

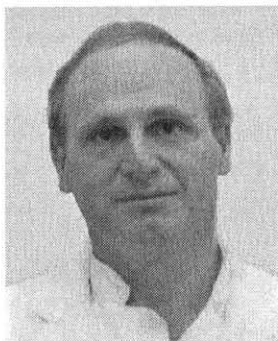
- Ginekomastija nije nepoznati entitet upraksi onkologa ali nam se ovaj slučaj nametnuo svojom impresivnošću.

- Dovoljan motiv je bio ideja da prikazemo hirurško lečenje sa konzervacijom mamile. Mislimo da nije bilo razloga za tako "radikalno" lečenje na levoj strani. Uostalom indikacija za hirurško lečenje je samo iz estetskih razloga.
- Naše poznanstvo sa pacijentom će trajati.

LITERATURA

1. Christiphers, Textbook of surgery, Savremena administracija, Beograd, 1973. str. 345;
2. T.Kovač, L.Lepšanović, Endokrinologija, Savremena administracija, Beograd, Treće prerađeno izdanje jun 1992. str. 216., 260., 272.

Dr Bogoljub S. Manić, hirurg - onkolog
Onkološki dispanzer, Zdravstveni centar Piro
Ul.V. Momčila b.b.; 18300 Piro



AKUTNE OPSTRUKCIJE PERIFERNIH ARTERIJA (stručni članak)

Dr Nenad Đorđević, Dr Dragana Stojanović
Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: Ovaj rad na jednostavan i kratak način prikazuje etiologiju, kliničku sliku, dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu, kao i osnovne principe zbrinjavanja akutne opstrukcije perifernih arterija. To će poslužiti lekarima praktičarima, koji se u svakodnevnoj praksi susreću sa ovim oboljenjem, da ga blagovremeno prepoznaju, zbrinu i pošalju vaskularnom hirurgu na definitivno zbrinjavanje. Samim tim će pacijentu spasiti ekstremitet, a i život.

KLJUČNE REČI: akutna opstrukcija, arterija, embolija

SUMMARY: This essay describes etiology, a clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, even the basic principle of how to provide acute obstruction. That will help physicians who meet this disease daily, to recognize, handle and send the patient to a vascular surgeon for further treatment. Besides that the patients extremity will be saved, even his life

KEY WORDS: acute obstruction, artery, emboly

UVOD

Akutna opstrukcija perifernih arterija i dalje proizvoda da bude aktuelan medicinski i socijalni problem savremene medicine.

To je naime akutni prekid protoka krvi na određenom nivou arterije sa nastankom ishemije distalno od mesta opstrukcije. Za razliku od hronične arterijske insuficijencije kod akutne, klinički simptomi se razvijaju brzo i dramatično zbog nespremnosti kolateralnog krvotoka da preuzme funkciju zapušenog krvnog suda.

Embolija, akutna tromboza, traumatska okluzija arterija su hirurška oboljenja i bilo kakvi pokušaji za konzervativnim lečenjem, često su uzrok propuštanja optimalnog roka za operaciju i bolesnik gubi ne samo ekstremitet, već ponekad i život. Kao optimalno vreme se uzimaju prvih 6h od vremena nastupanja incidenta.

Na današnjem nivou razvoja vaskularne hirurgije, skoro i da nema kontraindikacija za embolektomiju i trombektomiju. Kontraindikacijom se smatraju:

- morbidnost bolesnika;
- ireverzibilna ishemija, tj. dok u perifernoj cirkulaciji nema sekundarne tromboze. I bez obzira na trajanje ishemije indikovana je hirurška intervencija.

ETIOLOGIJA

Najčešći uzroci nastanka akutne opstrukcije perifernih arterija su:

1. Embolija arterija;
2. Tromboza arterija;
3. Traumatska okluzija.

EMBOLIJA ARTERIJA

Ona je 4-10 puta češća od arterijske

tromboze. Arterijsku emboliju najčešće uzrokuju:

a) Mitralna stenoza se opisuje kao najčešći uzrok arterijskih embolija, jer su kod nje zastoj i turbulencija krvi pogodni za stvaranje svežih tromba u levoj pretkomori, koji lako emboliziraju;

b) Infarcija miokarda sa prizidnim ili aneurizmatiskim trombonom;

c) Trombocitocerozni endokarditis;

d) Teška srčana slabost;

e) Trombocitocerozni plak kod arterioskleroze aorte;

f) Aneurizma aorto-femoralnog sistema;

g) Srčani miksom;

h) Paradoksalni embolusi.

AKUTNA TROMBOZA ARTERIJA predstavlja začepjenje lumena arterije ugrušcima krvi na mestu oštećenja iste. Uobičajeni mehanizam za njen nastanak je disekcija zida izpod aterosklerotične ploče. Tu je već postojala i aterosklerotična stenoza sa smanjenjem protoka krvi, što predstavlja predispoziciju za stagnaciju krvi i formiranje tromba.

TRAUMATSKA OKLUZIJA nastaje zbog lezije arterijskog zida, kao posledica:

- ranjavanja (životne traume, jatrogene povrede kod dijagnostičkih ispitivanja, operacija-angiografija, PTH);

- kompresije krvnog suda kod preloma kostiju ili hematoma, luksacije zglobova;

- tupe povrede krvnog suda.

U svakom slučaju, traumatska okluzija krvnog suda svakako zahteva posebnu obradu.

Svi uzročnici nastanka akutne opstrukcije perifernih arterija se mogu podeliti na:

A. Embolijske uzroke:

1. *Srčanog porekla:*

a) bolesti koronarnih arterija;

b) fibrilacija pretkomora;

c) reumatske bolesti srca- mitralna stenoza;

d) protetska srčana valvula

e) endokardit;

f) miksom pretkomore.

2. *Perifernog porekla:*

a) aortnog (aneurizma);

b) ateroembolija;

c) paradoksalna embolija.

B. Trombotičke uzroke:

1. *arterijska okluzivna bolest;*

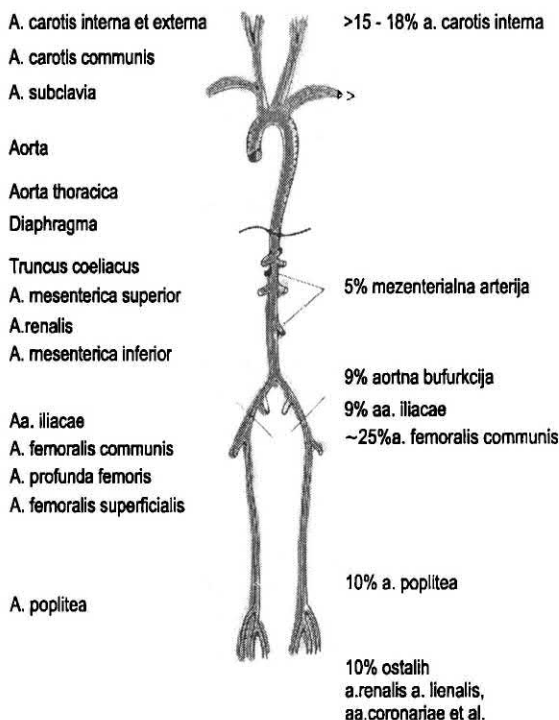
2. *hipovolemija i stanja sa usporenim protokom krvi;*

3. *hiperkoagulabilna stanja, najčešće uzrokovana malignim procesima, upotrebom estrogenih preparata i policitemijama.*

C. Traumatske uzroke

D. Vaskularne uzroke- vaskulit (M. Burger, Sy Takaysi)

E. Disekantna aneurizma aorte.



Slika1. Lokalizacija i učestalost arterijske embolije.

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA AKUTNE PERIFERNE OPSTRUKCIJE

Promene koje nastaju kao posledica akutne periferne opstrukcije manifestuju se za 20 min. na nervnim vlaknima, a za 2h manifestuju se prestankom pokreta zahvaćenog ekstremiteta; nakon 4-5h nastaje edem muskulature, a proces degeneracije za vremenski period duži od 12h. Promene na koži se manifestuju tek nakon 24-48h. Ovi vremenski intervali nastanka promena su različiti i zavise od samog mesta lokalizacije opstrukcije, stanja kolateralnog krvotoka, arterijskog spazma i pojave sekundarne tromboze.

KLINIČKA SLIKA

Ona je veoma tipična i ne bi je trebalo mešati sa kliničkom slikom drugih oboljenja.

Medicus

Osnovnu klinicku karakteristiku čine 5P simptomi:

- pain-bol;
- pallor-bledilo;
- paralysis- paraliza;
- parestesio- parestezija;
- puls lessness-odsustvo pulsacija.

Bol je jedan od prvih simptoma koji se javlja akutno. Različitog je intenziteta i ponekad može da dovede do stanja šoka (embolija bifurkacije aorte). Kod embolija bol je locirana distalno od mesta lokalizacije embolusa, dok kod tromboze počinje na prstima stopala i zahvata ekstremitet proksimalno, a nema i takvog intenziteta bola. To je osnova za diferencijalnu dijagnozu. Nekada je vrlo teško odrediti uzroke nastanka opstrukcije, odnosno da li je to tromboza ili embolija.

Poremećaj senzibiliteta može da varira od lake parestezije do potpunog gubitka površinskog i dubokog senzibiliteta.

Poremećaj funkcije ekstremiteta- motor- na sila se smanjuje ili nestaje u potpunosti (motorna paraliza).

Promena boje kože varira od pojave lakog bledila do mramorizacije i cijanoze kod početne gangrene.

Evidentno je i postojanje smanjenja kožne temperature. Kolabiranoost vena dovodi do toga da se one pune pasivno i da su zbog toga podnokatni prostori cijanotični. Odsustvo pulsacija je jos jedna manifestna karakteristika.

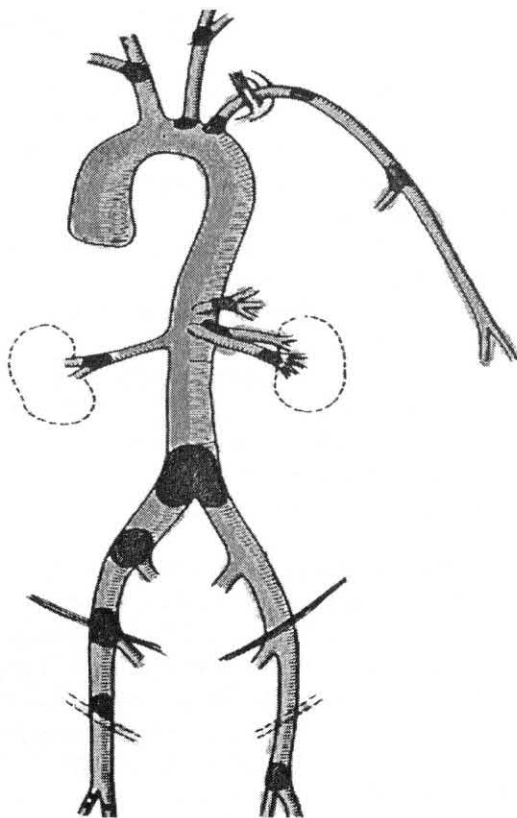
Važno je naglasiti sledeće, da objektivno postoji promena boje kože (bledilo, mramorizacija), nedostatak aktivne i pasivne pokretljivosti, pad temperature kože, gubitak površinskog i dubokog senzibiliteta, kao i odsustvo pulsa; dok subjektivno postoji bol, i tu je važno odrediti nivo demarkacije ishemične promene, a time i mesto okluzije. (slika 2 i sl.3).

U kliničkoj slici se obicno razlikuju tri stadijuma:

I Stadijum funkcionalne promene, koji traje do 12h od pojave incidenta;

II Stadijum ograničene promene, koji traje 12-24h, a karakteriše se pojavom otoka zahvaćene muskulature i

III Stadijum nekroze, koga karakteriše pojava totalne ireverzibilne ishemije.



Slika 2.: Najčesća lokalizacija embolusa.

Nivo demarkacije ukazuje na mesto okluzije	
Mesto okluzije	Linija demarkacije
- 1. Aorta - infrarenalna	- 1. Sredina abdomena
- 2. Bifurkcija aorte i zajednička ilijalna arterija	- 2. Prepone
- 3. Iliaca externa	- 3. Proksimalna nadkolenica
- 4. AFC	- 4. Donja trećina nadkolenice
- 5. AFS	- 5. Gornja trećina podkolenice
- 6. APOP	- 6. Donja trećina podkolenice

Slika 3.: Mesto okluzije i nivo demarkacije.

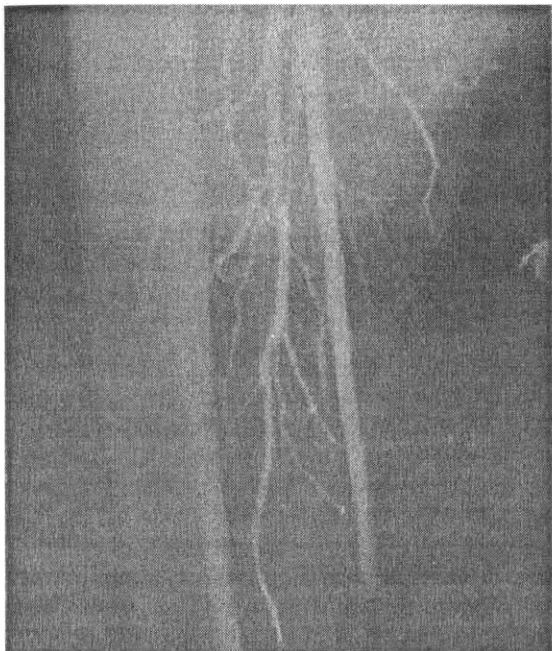
DIJAGNOZA

Da bi se postavila tačna dijagnoza, nije samo dovoljan klinički pregled, već je potrebno odrediti i nivo zapušnja arterija, stepen poremećaja protoka krvi, kao i stanje kolateralnog protoka. S toga se za postavljanje dijagnoze, osim anamneze, kliničkog pregleda koriste i dopunske i različite specijalne metode ispitivanja, kao:

- oscilografija
- color doppler
- angiografija, koja se naročito koristi kod starijih tromboza i embolija.

Postoji razlika u angiografskom nalazu kod akutne periferne opstrukcije uzrokovane embolijom sa pojavom oštrog prekida toka

kontrasta u vidu polusfere ispupčene naviše, glatkih površina, i bez vizuelizacije kolateralnog protoka; dok kod je tromboze evidentan neravan, sužen lumen arterije, usled arterioskleroze, dok je prekid toka kontrasta nepravilan, često sa udubljenom površinom i početkom pojave kolateralog protoka. (Slika 4).



Slika 4.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Klinička slika akutne periferne opstrukcije je tipična i ne bi trebalo da predstavlja veći problem, ali uprkos tome, greške su moguće i to zbog loše uzete anamneze ili zbog lokalističkog pristupa u postavljanju dijagnoze. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti:

- lumbo-sakralni radikulitis;
- disekantnu aneurizmu aorte;
- traume ekstremiteta (ruptura mišića);
- akutnu flebotrombozu;
- phlegmasia cerulea dolens.

(Slika 5.)

	Akutna okluzija	Akutna flebotro	Flegmazija	Reptura mišića	Išijas
početak	naglo	naglo	naglo	naglo	subakutno
bol	jak	umeren	mного jak	jak	jak
edem	0	+	++	+	0
kožna temperatura	hladna do ledene	topla	proksimalno topla, distalno hladna	lokalna normalna	normalna
puls	0	+	+, 0	+	+
parestezija	++	0	0, +	0	+
veće vene	kolabirane	nabrekli	nabrekli	normalne	normalne
kože					

Slika 5.

TERAPIJA

Od hitnih terapijskih mera treba preduzeti:

1. Umiriti bol (analgetika);
2. Dati heparin 20000i.j. u bolusu ili 10000i.j. i.v. i nastaviti sa 10i.j./kg/h;
3. Započeti sa lečenjem srčane slabosti, aritmija;
4. Nizak položaj ekstremiteta;
5. Antibiotika;
6. Hospitalizacija.

Pravo i jedino radikalno lečenje je operativno, a naročito u slučaju ukoliko je mesto okluzije arterija lokalizovano iznad lakatnog i kolennog zgloba, a to je zapravo embolektomija, odnosno trombektomija. Ona je indikovana uvek i sve dok postoji slobodna periferna cirkulacija tj. dok se zastojne promene u smislu sekundarne tromboze nisu proširile i na venski krak periferije, bez obzira na vreme trajanja ishemije (I i II stadijum). Više ne postoje vremenske granice za izvođenje embolektomije, sve dok ne dođe do pojave ireverzibilne ishemije (nekroza mišića-III stadijum).

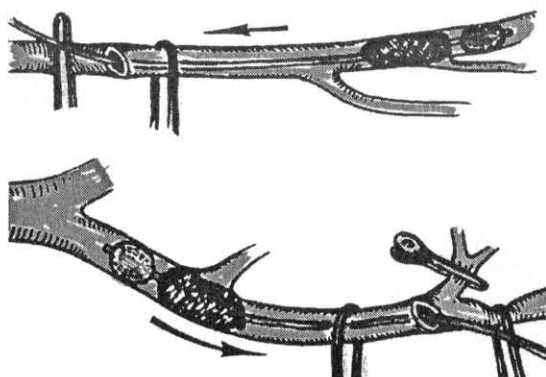
Kontraindikacije za izvođenje embolektomije su sledeće:

1. Loše opšte stanje bolesnika (morbundni bolesnici);
2. Nastupanje ireverzibilne ishemije, zbog reperfuzijskog sindroma, koji nastaje nakon uspostavljanja cirkulacije, mada trombektomija može da sniži granicu amputacije.

Prvi pokušaj embolektomije je izveo Sabaneen 1895.godine, a prvu uspešnu embolektimiju AFS Handly 1907.god.

Embolektomija može biti direktna i indirektna (Slika6).

Direktna embolektomija podrazumeva pristup arteiji na samom mestu okluzije embo-



Slika 6 .Embolektomija.

Medicus

lusom.

Međutim češće se izvodi indirektna embolektomija, kada se arteriji pristupa na tipičnom mestu, a to može biti učinjeno ring, Fogartijevim katetrom i retrogradnim ispiranjem. Dalji detaljni opis pojedinih metoda prevazilazi okvire namene i cilja zadate teme.

LITERATURA:

1. Dojčinov A. Klinička angiologija, Medicina i fiskultura Sofija 1991.god.

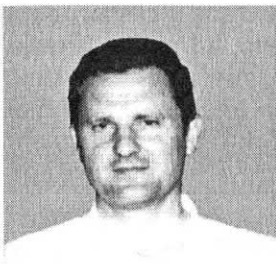
2. Dragović M. Operativna hirurgija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb 1987.god.

3. Todorov T, Levicarov P. Sudovna hirurgija, Medicina i fiskultura Sofija 1990.god.

4. Vučinić M. Integralni pristup vaskularnoj medicini, Beograd 1999.god.

5. Way L. Hirurgija savremena dijagnostika i lečenje, Savremena administracija Beograd 1990.god.

Dr Nenad Đorđević, vaskularni hirurg
Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot



PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

Milan Živić¹, Velimir Colić¹, Jasminka Živić-Aleksić²

1. Služba anestezije i intenzivne nege, Zdravstveni centar Pirot, 2. ZZZZ Pirot

SAŽETAK: Plućna tromboembolija je ozbiljan medicinski problem zbog mogućeg fatalnog ishoda, raznolike kliničke slike i poteškoće oko postavljanja dijagnoze. To je pre svega cirkulatorni a onda i ventilacijski poremećaj čiji su klinički faktori rizika uslovljeni Wirholjevom trijadom: venskom stazom, oštećenjem krvnog suda i poremećajem koagulacije. Pacijente koji imaju neke od faktora rizika profilaktički treba rano aktivirati i primeniti profilaktičke doze antikoagulantnih i antiagregacijskih lekova. Danas se profilaksi daje prednost primeni niskomolekularnih heparina zbog komocije u terapiji i nezavisnosti za precizni laboratorijski monitoring. Medikamentozno lečenje se sprovodi primenom trombolitika / fibrinolitika / I, II, ili III generacije antikoagulantnom i antiagregacijskom terapijom. Ostala terapija je simptomatska i najčešće uključuje kardiocirkulatornu potporu, antibiotike, analgetike i oksigenoterapiju. Operativno lečenje embolektomije indikativno je kod masivne plućne embolije kada postoji šokno stanje, teška hipoksija a dijagnoza je postavljena putem plućne angiografije.

Prikazan slučaj je mlađi pacijent čiji problem počinje sa mikroembolijom stopala nepoznate geneze da bi se nakon par meseci razvila plućna embolija maskirana kao pleuritis. Perfuzionom scintigrafijom pluća dolazi do prave dijagnoze tromboembolije pluća koja je kod ovog pacijenta bila samo jedan od simptoma osnovne hematološke bolesti *Trombocythaemia essentialis*.

KLJUČNE REČI: plućna tromboembolija, mikroembolija, plućna angiografija

SUMMARY: Lung tromboembolia is a serious medical problem because of possible fatal result, various clinical pictures and difficulties concerning making diagnosis. That is above all, a circulator and then also respiratory disorder whose clinical factors of the risk are caused by Virchow's triad: vein stopyage, blood vessel damage and coagulation disorder. The patients who have some of the factors of the risk should be activated early profilactically and given profilactical doses of anticoagulation and antiagregation medicines. Nowadays to profilaxa is given the advantage of the application of low molecular heparin because of comodity in the therapy and independence for the precise laboratory monitoring. Medicamental treatment is carried out by the application of trombolitics (fibrinolitics) of I, II, or III generation by anticoagulation and antiagregation therapy. The other therapy is symptomatic and it most often, includes cardiocirculatory support, antibiotics, analgetics and oxygeno-therapy. Operative treatment of embolectomy is indicative at massive lung embolia when there is shock condition, hard hipoxy, and the diagnosis has been made by means of lung angiography.

The shown case is a young patient whose problem starts with the microemboly of feet of, the unknown genesis and after a couple of months, lung emboly is developed masked as pleuritis. By perfussion scintigraphy of the lungs it comes the true diagnosis of lung tromboemboly which was, at this patient, only one of the symptoms of the basic chematological disease *Trombocythaemia essentialis*.

KEY WORDS: lung tromboembolia, microemboly, lung angiography

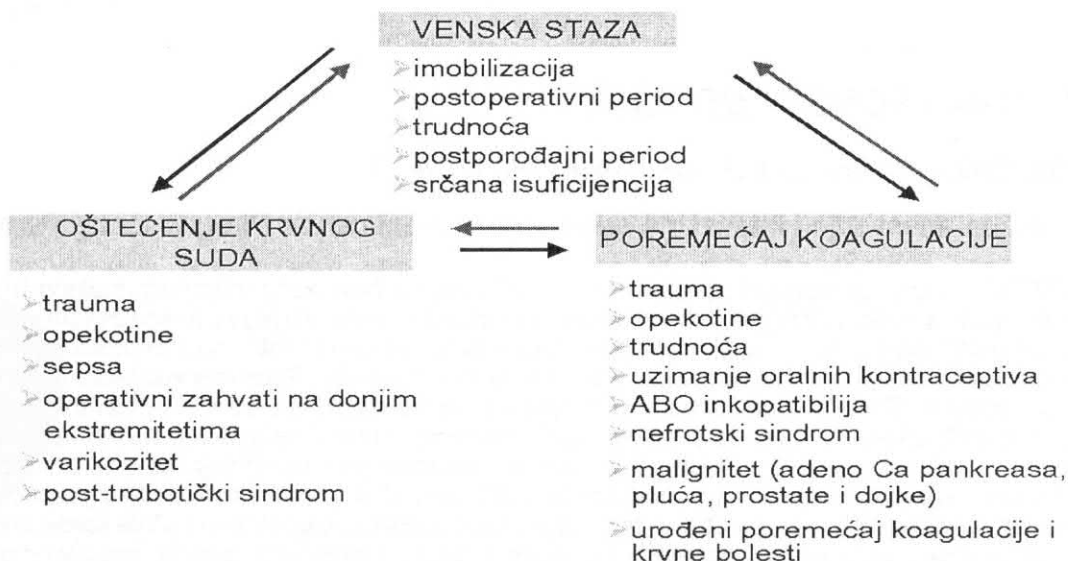
Medicus

UVOD

Kliničko stanje izazvano zapušenjem stabla, ili jedne grane plućne arterije trombom iz vena sistemske cirkulacije, što sprečava dovod krvi u deo pluća. Tromb je poreklom iz

levu plućnu arteriju i one ulaze u sastav odgovarajućeg plućnog korena. od plućne arterije odvajaju se lobarne i segmentarne grane ali je broj segmentalnih grana arterije veći no broj plućnih segmenata. Tako plućni segment pored svoje glavne arterije dobija ogranke i od

Klinički faktori rizika za razvoj venske tromboze:



Slika 1.

dubokih vena: nogu, karlice, gornjih ekstremiteta i šupljina desne komore. Zapušanje može izazvati i embolus u vidu: tumorskog tkiva, vazduha, masnih čelija, materijala septičkog fokusa, amnionska tečnost, talk, pamučna vata.

sporedne grane koja prolazi između dva segmenta. Dalje u grananju segmentalna arterija daje lobularne arterije koje ulaze u plućni režnjić i završavaju se kapilarnom mrežom oko plućnih alveola.(Slika 2.)

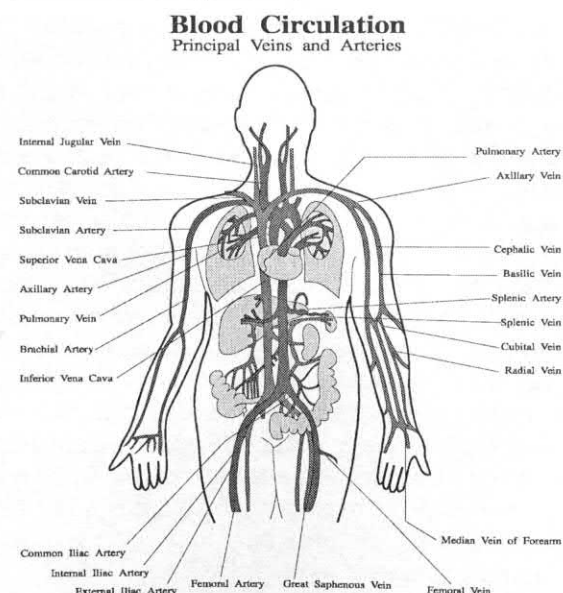
UČESTALOST

Nepouzdana podaci jer se preko 70% pacijenata pogrešno dijagnostikuje usled nekarakterističnih sindroma.

U dobro postavljenoj dijagnozi ne postiže se lečenje, jer je smrt brža od primarne terapije. ako za najbolji primer preciznosti medicinske obrade uzmemo SAD kod kojih je uzrok smrtnosti od tromboembolije na trećem mestu sa brojem od 200 000 ljudi godišnje a broj lečenih od plućne embolije i duboke venske tromboze je pola miliona ljudi.

ANATOMIJA

Plućno arterijsko stablo polazi od desne komore i ispod luka aorte se deli na desnu i



Slika 2.

PATOFIZIOLOGIJA

Tromboembolijom pluća nastaju hemodinamski i respiracijski poremećaji čiji intenzitet diktira veličina opstrukcije plućnog arterijskog krvotoka i dotadašnjeg statusa kardiopulmonalnog sistema. Zavisno od veličine tromba zapušanje može biti na bilo kom mestu plućne arterijske mreže od glavnog stabla (plućna arterija leva, desna) što predstavlja masivnu emboliju, pa do kapilara kod mikroembolije. Kod začepljenja glavnog stabla gde iz cirkulacije ispada više od 70% plućne vaskularne mreže dolazi do skoka pritiska ispred prepreke u plućnoj arteriji odnosno u krvnom protoku iz desne komore. Usled tankog zida desne komore ubrzo dolazi do njene dilatacije i dekompenzacije. Iza tromba (prepreke) dolazi do pada pritiska sa smanjenjem udarnog i minutnog volumena, smanjenja koronarnog protoka što je praćeno anoksijom srca i cirkulatornim šokom.

U funkciji respiracije nastaje alveolarni mrtvi prostor gde nema gasne razmene iako je ventilacija očuvana. Usled oslobađanja neurohumoralnih faktora poput histamina serotonina i prostaglandina dolazi do bronhokonstrikcije i onda je ventilacija u zoni embolusa skoro isključena. U područje oko zone embolusa u početku postoji očuvanost perfuzije, ali je ventilacija usled refleksne bronhokonstrikcije smanjena i to prouzrokuje edem i atelektazu zbog gubitka surfaktanta.

KLINIČKA SLIKA

U zavisnosti je od veličine začepljenog krvnog suda i propratnog vazo i bronhospazma. Mogu se definisati četiri klinička stanja:

1. Akutna masivna embolija,

Začepljeno je veliko arterijsko stablo. Dominira brzi razvoj šoka pacijent je malaksao, preznojen, cijanotičan sa nabreklih venama vrata, tahipnoičan, tahikardičan, smanjene mentalne aktivnosti do apatije. Smrt može biti momentalna ili se dešava u periodu od 12 do 24 h.

2. Akutni plućni infarkt,

Nagla dispnea praćena ostrim pleuralnim bolom sa hemoptizijama i temperaturom.

3. Plućni embolizam bez infarkta pluća,

Najčešće stanje, predstavlja submasivnu emboliju praćenu iznenadnom tahipneom i dispneom, tahikardijom sa strahom od smrti. Bol se može javiti kao retrosternalni pritisak ili

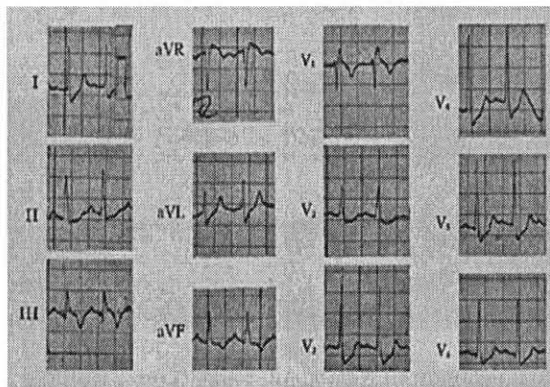
tipični pleuralni bol sa pojačavanjem na duboki udah te pacijent površno i plitko diše.

4. Multiple plućne tromboembolije,

Uglavnom prolaze neopaženo kroz sliku pogoršanja osnovne bolesti. prisutna laka dispnea sa tahikardijom, subfebrilnim stanjem i malaksalošću.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

EKG najveća vrednost je u isključivanju akutnog infarkta miokarda. U masivnoj plućnoj tromboemboliji usled opterećenja

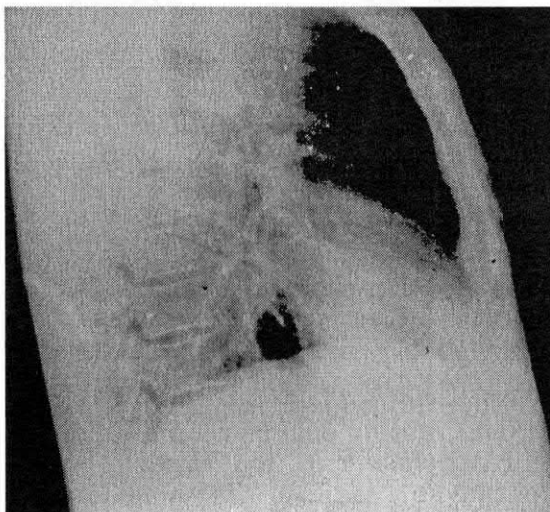


Slika 3.

desne komore dolazi do devijacije osovine u desno razvoja inkompletnog bloka desne grane s dubokim S zupcem u L odvodu dubokim Q u III i negativnim T talasom.

U desnim prekordijalnim odvodima T talas u inverziji. U ostalim slučajevima tromboembolije prisutna sinusna tahikardija, fibrilacija atrija ili ekstrasistole češće ventrikularne. (Slika 3.)

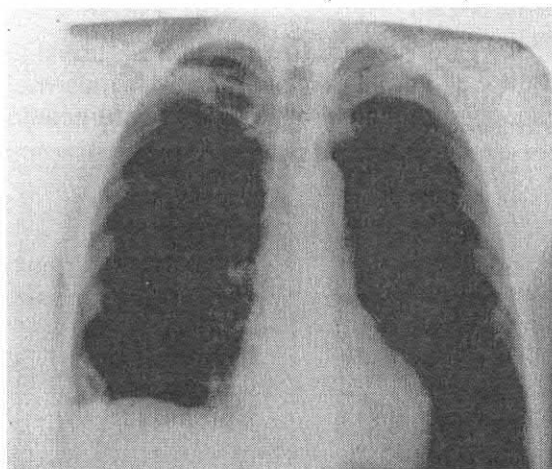
EHO kardiografija omogućuje vidljivost tromba u šuplinama desnog srca i proksimal-



Slika 4.

nom delu plućne arterije kao i znake opterećenja desne komore kroz porast njene veličine.

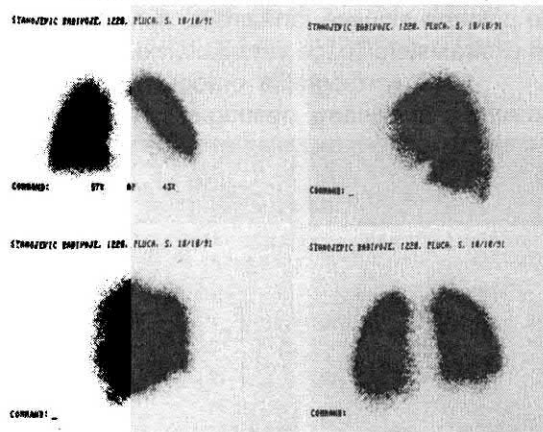
Ro- Tipično se na Ro snimku vide periferni infiltrati koji zahvataju kostofrenični sinus sa elevacijom dijafragme i prisutnim pleuralnim izlivom. Ređe znaci za dilataciju plućnih arterija u hulusima sa smanjenom vaskularnom mrežom u zoni embolusa. (Slika 4. i 5.)



Slika 5.

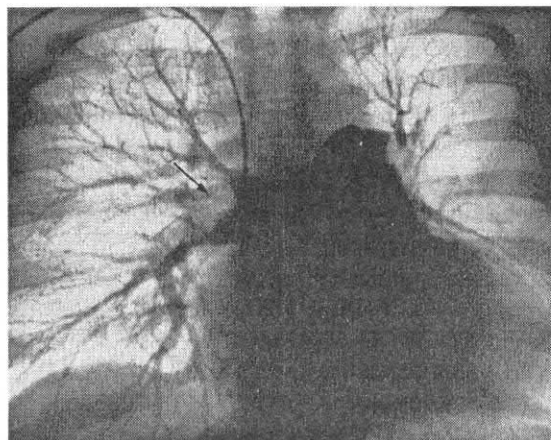
RADIOIZOTOPSKI SCINTIGRAM PLUĆA: Klinasti i marginalni defekti sementalne ili lobarne distribucije, pojedinačne ili multiple forme ukazuju na plućnu tromboemboliju. Radi se sa mikroagregatom humanog albumina obeleženog tehicijumom 99, a ventilacioni scintigram sa ksenonom 133. (Slika 6.)

PLUĆNA ANGIOGRAFIJA: zasigurno



Slika 6.

potvrđuje dijagnozu dajući preciznu lokalizaciju kao i veličinu opstrukcije plućne arterije i neophodna je kod razmatranja za operativno lečenje (embolektomija). (Slika 7 i 8)



Slika 7.



Slika 8.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent R. S. 44 god. starosti, nepušač, poljoprivrednik. Smetnje u vidu diskretnog otoka, crvenila po stopalu i prstima desne noge ima od januara 2001. god., hirurgu se javlja u martu mesecu kada je drugi prst na stopalu poplavio. Primljen na vaskularni odeljenje sa Dg. mikroembolizacija pedis I. dex. Blue Toe sy. Lečen uz vazodilatatore srednjim dozama heparina 5000 ij. iv. bolus, 25 000 ij. /24h nedelju dana, izvršen prevoz na varfarin uz preklapanje terapije heparinom. Monitoring terapije heparinom kontrolisan preko vremena krvarenja i koagulacije. Početne vrednosti, vreme krvarenja 30 s. vreme koagulacije 7 min. Hematološkim parametrima nedostajao je nalaz trombocita. Urađen Collor dopler krvnih sudova nogu i EXO abdomena sa urednim nalazima. Zbog ishemije i inflamacije drugog prsta stopala odstranjen nekrotični deo sa noktom. Rana uredno zarasla.

Hospitalizovan na Kardiološkom odeljenju radi sagledavanja srčane dinamike i

eventualnog nalaza uzroka za embolizam noge. Nalaz negativan u smislu kardiološkog uzroka embolizma te se pacijent otpušta kao hipersenzitivna osoba sa Dg. Cor hypercinetikum. Pacijent spontano obustavlja terapiju varfarinom. Avgusta meseca dobija probod u desnoj polovini grudnog koša i to u nižim partijama. Kašlje suvo u početku onda iskašljava beličasti sadržaj da bi pri jačem kašlju izbacivao ispljuvke sa oskudnom primesom krvi, te 20 dana nakon tegoba pod Dg. Pleuritis exidativa l. dex. se prima na grudno odeljenje.

Fizikalni nalaz na plućima: desno potmulost do tmulosti uz oslabljeno do nečujnog disanja. Srčana radnja ritmična tonovi jasni bez propratnih šumova. Puls 90/min. TA 120/80mmHg. Lab. vrednosti SE 22/50, Er 4 Omil. Hgb 132, HTC 0,40, Le 12 2-9 0-19,6. trombociti 417-256-366, Fibrinogen 7,5. Na plantarnom delu desnog stopala nepravilni bezbolni kožni podlivi veličine 1 5,2 x 4,5cm. RO pluća: podignuta desna dijafragma, znaci bazalnog izliva sa hamptonovom grbom uz trakaste promene uz lateralni torokalni zid par pločastih atelektaza iznad izliva. Potvrdu dijagnoze plućnog embolizma daje perfuziona scintigrafija urađena na VMA u Beogradu. Relativna perfuzija desnog pluća 50%, levo 50% više manjih subsegmentnih defekata perfuzije u plućima obostrano. Nakon postavljanja dijagnoze uključuje se heparinska terapija iv. u kontinuiranoj infuziji 60 000 ij. /24h, dužina heparinske terapije 7 dana sa uvenjem farina i preklapanjem terapije u zadnja 3 dana. Hematološki monitoring preko a PTT-a i PTu INR-u. Broj trombocita u gornjoj granici 450000.

Septembra meseca uz terapiju farina tablete pušten kući, subjektivno dobar, povre-

meno ima tačkaste eflorescencije na koži desnog stopala, iste nestaju na promenu položaja ili hodanjem.

Kontrolni pregled na VMA u Beogradu urađen u oktobru. (Slika 9.)

Relativna perfuzija 57% desno, 43% levo sa defektom perfuzije subsegmentalnog tipa u linuli i lateralobarnom segmentu desno. Na sintigrafiji dubokih vena nogu postoji nakupljanje radiofarmaka što je sugestivno za trombozu vena, ponovljena Doppler flebografija isključuje postojanje tromboze u venskom sistemu. Posumnjano da se radi o primarnom antifosfolipidnom sindromu, te su urađena specifična antikardilipinska antitela.

At/ACA/igM 18,9	0-10mplu/ml.
At/ACA/igG 8,4	0-10mplu/ml.

Uvažen je savet da se INR od postojećih 2,0-2,5 podigne na nivo 2,5 - 3,0 i da se uz varfarin doda acetilsalicilna kiselina Midol 150mg. na drugi dan.

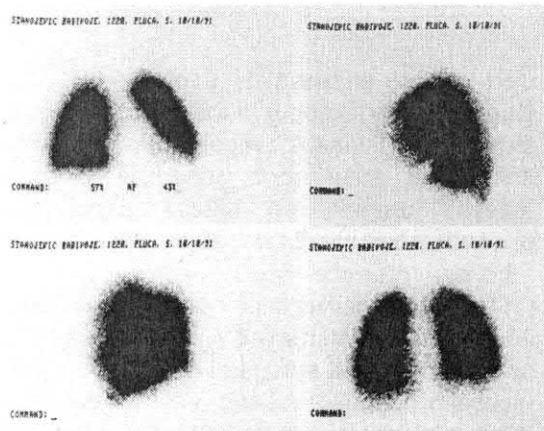
Kontrolni laboratorijski pregled posle nedelju dana:

INR nemerljiv, ali bez vidljivog krvarenja. Obustavlja se svaka primena lekova, nakon 2 dana INR preko 9 bez krvarenja, ordinira se vitamin K 0,5 mg. iv.. U hemogramu patološko povećanje trombocita 700 do 900 000 te se pacijent upućuje u Kliniku za hematologiju Niš gde se postavlja Dg. Trombocythaemia essentialis.

ZAKLJUČAK

Masivna tromboembolija pluća predstavlja istovremeno cirkulatorni i respiratorni poremećaj, razvija se klinička slika akutnog plućnog srca i akutne respiratorne insuficijencije.

Podaci o incidenci su nepouzdati i uglavnom se vezuju za hospitalizovanog hirurškog pacijenta, jer on obično ispunjava više kliničkih faktora rizika Wirhovljeve trijade za nastanak duboke venske tromboze. Vremenski period od ispunjenja kliničkih faktora rizika preko tromboze dubokih vena nogu i karlice pa do manifestacije kliničkih simptoma za nastanak plućne embolije može biti i preko 6 meseci. To "nemo"vreme nije u korelaciji sa fatalnim ishodom bolesti, niti sa raznolikom slikom lakših mikroembolija, koje prolaze pod



Slika 9.

slikom pleuralnih izliva, ili se pacijent uopšte ne javi lekaru. Kako su uzroci bolesti kompleksni u profilaksi, dijagnostici i lečenju tromboembolije trebaju biti uključeni lekari i operativnih i internističkih grana.

LITERATURA

1. M.S. Bošković; Anatomija čoveka, Medicinska knjiga 1997.

2. S. Stefanović; Interna medicina, Medicinska knjiga 1984.

3. V. Bajić; Elektrokardiograf u praksi, Libelli medici.

4. M. Zelević, Srce i anestezija; 1996.

5. Lalević, Anestezija; 1994.

6.B. Radomir, Monitoring kritično obolelih; 1998.

* Rad je prikazan na Kongresu anesteziologa - Cetinje 2002.

Dr Milan Živić, anesteziolog

*Služba anestezije i intenzivne nege, Zdravstveni centar Pirot
Ul.V. Momčila b.b.; 18300 Pirot*



TUBERKULOZA PLUĆA, NOVI ASPEKTI STAROG OBOLJENJA

Snežana Jotić

Grudno odeljenje, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: Tuberkuloza je zarazna bolest koju izaziva *Mycobacterium tuberculosis* i koja prati ljudski rod od njegovog nastanka. Ona i danas prisutna u svim delovima sveta i neretko je uzrok smrti. Na našim prostorima sprovođenjem ranog otkrivanja obolelih, njihovim uspešnim lečenjem i kasnije dugogodišnjom kontrolom, došlo je do stalnog smanjivanja broja obolelih, a epidemiološki parametri ukazuju na stagnaciju.

Međutim u kliničkoj praksi zapaža se sve veći broj obololelih sa multikavernoznim oblicima tuberkuloze, ponovo se viđaju porodična tuberkuloza i vanplućni oblici. Zato će u ovom radu biti više reči o ovoj bolesti uopšte kao i njenom najtežem obliku hroničnoj kavernočnoj tuberkulozi.

KLJUČNE REČI: tuberkuloza pluća, hronična kavernočna tuberkuloza.

SUMMARY: Tuberculosis is a contagious disease which causes *Mycobacterium tuberculosis* which follows the human thru life. She today is also present in many parts of the world, and is often caused by death. Because it's early discovery and succesful treatment, the number of disease on our teritory is put to a minimum, the epidemical parameter manifests the stagnation. In clinical practis there has been a number of diseases with multicaverosed tuberculosis, a family tuberculosis has also been seen and outlung forms. That is why this essay will tell us more about the disease itself and it's form in chronical caverosy tuberculosis.

KEY WORDS: lung tuberculosis, chronical kavernosis tubrtculosis.

UVOD

Tuberkuloza je zarazna bolest koju izaziva *Mycobacterium tuberculosis* i koja prati ljudski rod od njegovog nastanka. Postoje zapisi iz kamenog doba kada je nađena tuberkuloza kostiju na skeletu čoveka. Najznačajnije zapise o tuberkulozi ostavio je Hipokrat u tzv. Deskriptivnom periodu. Detaljniji opisi ove bolesti javljaju se tek u 17. i 18. veku kada su u patoanatomskom periodu otkrića vezana za Laenec-a koji je prvi opisao tuberkule na lešu. Eksperimentalno dijagnostički period obeležili su mnogi naučnici da bi

1882. godine Robert Koch otkrio prouzrokovala bolesti - bacil tuberkuloze koji se u čast pronalazača zove Koch-ov bacil. Koch je proizveo i ALT Tuberkulin (stari tuberkulin) kojim je kod alergičnih životinja mogao da izazove sada poznatu reakciju antigen-antitelo. Koch-ovim otkrićem bacila, pronalaskom rendgena i uvođenjem kožnih testova (Pirquet, Moro i Mantoux), došlo je do velikog napredka u dijagnostici tuberkuloze. Calmett i Guérin 1921. godine pronalaze vakcinu i prvi put je primenjuju u Parizu, a u našoj zemlji vakcina je prvi put data 1928. godine.

Medicus

Prvi režimi lečenja bili su higijensko-dijetetski, usmereni na jačanje otpornosti bolesnika. Kasnije su primenjivani razni oblici kolapsoterapije (torakoplastika, pneumoliza, torakokaustika, frenikotomija i veštački pneumotoraks) kao i hirurško lečenje. 1944. godine, posle pronalaska Streptomicina a ubrzo zatim i PAS, Izonijazida, Etambutola, Pirazinamida i Rifampicina nastaje preokret u lečenju tuberkuloze. Nažalost, antituberkulotici se danas ne koriste svuda u svetu na pravi način pa je jedna trećina svetske populacije zaražena tuberkulozom. Svake godine se zaraži još 1 % stanovništva, a umire između 2 i 3.000.000 ljudi. Predpostavlja se da je oko 50.000.000 ljudi zaraženo bacilima tuberkuloze rezistentnim na lekove.

ETIOPATOGENEZA TUBERKULOZE

Kada se dogodi infekcija bacilom tuberkuloze bolest se može razviti neposredno posle zaraze ili mnogo godina kasnije. U 90 % slučajeva bolest se nikada ne razvije, od 3-5 % populacije pokazuje kliničke znake neposredno posle infekcije, a kasnije tokom života još 3-5 % oboli od postprimarne tuberkuloze. Pozitivna kožna proba (PPD) je obeležje doživotne zaraze bacilima *Mycobacterium tuberculosis complexa*, traje dugo, nekad doživotno, ali se može i izgubiti. Izvor zaraze je čovek oboleo od plućne tuberkuloze koji iskašljava bacile *Mycobacterium tuberculosis* a retko mleko obolelog govečeta (*M. bovis*). Bolesnici koji su direktno pozitivni i kašlju, vrlo su zarazni u poređenju sa onima koji ne kašlju ili nemaju bacila u ispljuvku. Infekcija se odigrava uglavnom preko udahnutog vazduha, direktnim kontaktom s obolelim ili ređe indirektno. Bacili tuberkuloze dospevaju u organizam udisanjem kapljicnih partikula veličine 1-5 μm koje sadrže 1-3 bacila. Ove partikule dospevaju do alveola i zaustavljaju se u njihovom zidu. Smatra se da je potrebno više od 10 partikula koje sadrže 1-3 bacila tuberkuloze da bi prosečan čovek oboleo od tuberkuloze. Tok tuberkulozne infekcije ima četiri faze:

1) Stadijum bez rasta bacila koji traje 7 dana od trenutka zaraze bacilom tuberkuloze. U tom stadijumu u lumen alveola već 48 sati posle prodora bacila dolazi do nakupljanja neutrofilnih granulocita, a u naredna 72 sata i makrofaga. Oni fagocituju bacile tuberkuloze i pod dejstvom enzima (proteaze, lipaze i lizoz-

imi) inhibiraju rast i vrše destrukciju bacila tuberkuloze. Ovo se dešava u slučajevima kada je bacil tuberkuloze slabo virulentan a alveolarni makrofag dovoljno jak; odnosno kada domaćin poseduje dovoljnu odbrambenu snagu. Završava se za 7 dana od početka infekcije.

2) U koliko su bacili tuberkuloze jako virulentni a odbrambene snage domaćina oslabljene, dolazi do razmnožavanja mikobakterija u alveolarnom makrofagu koje ga na kraju destruišu i rasipaju se po lumen alveole. Tada počinje drugi stadijum simbioze koji traje od 8-21. dana i karakteriše ga enormni broj bacila tuberkuloze.

3) 21. dana dolazi do naglog zaustavljanja eksponencijalnog rasta broja bacila tuberkuloze jer se u potpunosti razvio imuni odgovor: ćelijski posredovan imunitet i reakcija kasne preosetljivosti (CMI i DTH). Makrofagi prezentuju antigene bacila T limfocitima koji oslobađaju IL-1 i IL-2. Ovi medijatori dovode do nagomilavanja limfocita u međualveolarnim septama i lumen alveola pa se zbog toga u BAL-u obolelih nalazi 4-8 puta više limfocita nego kod zdravih osoba. Od ovih ćelijskih elemenata razvijaju se tuberkulozni granulomi za 3 nedelje od početka bolesti. Na periferiji su makrofagi i epiteloidne ćelije koje obrazuju barijeru između bacil tuberkuloze i okolnog zdravog tkiva domaćina. Vremenom, oko granuloma se formira sloj veziva koje postepeno urasta i u sam granulom, pri čemu on biva vezivno izmenjen. Ovakav tok infekcije se odigrava kod domaćina sa relativno jakim odbrambenim sposobnostima; jakim celularnim imunitetom. Kod osoba koje nemaju jak celularni imunitet dolazi do umnožavanja mikobakterija u citoplazmi slabih makrofaga i do razvoja reakcije kasne preosetljivosti. Ona se manifestuje oslobađanjem faktora tumorske nekroze i drugih medijatora i dolazi do destrukcije slabih makrofaga sa bacilima tuberkuloze ali i do uništenja sopstvenog tkiva stvaranjem kazeozne nekroze. U području kazeozne nekroze bacili tuberkuloze ne mogu da rastu i da se razmnožavaju, ali ih zato ima na periferiji. Njih fagocituju okolni makrofagi koji, ako ne uspeju da ih unište, biće sami destruisani. Tako se područje kazeozne nekroze uvećava, sve dok organizam ne bude sposoban da savlada bacile tuberkuloze i spreči njihovo širenje. Treći stadijum traje do 8. nedelje od početka bolesti i karakteriše ga stacionarni

porast bacila tuberkuloze.

4) Osam nedelja od početka oboljenja, može da nastupi 4. stadijum u razvoju tuberkuloze: stadijum likvefakcije, odnosno razmekšanja kazeozno nekrotičnih masa. Ovo je najštetnija pojava za domaćina i javlja se uvek kod osoba sa dobro razvijenim ćelijskim imunitetom. Ovako razmekšane kazeozno nekrotične mase, ukoliko su lokalizovane u blizini bronha, mogu da erodiraju zid bronha i da se izruče u njegov lumen, a zatim da se diseminiraju po ostalim delovima alveolarnog tkiva pluća. Na mestu prethodne kazeozne nekroze ostaje šupljina, kaverna u koju prodire vazduh, odnosno kiseonik. Dolazi do enormnog extracelularnog umnožavanja bacila tuberkuloze u ostacima područja razmekšane kazeozne nekroze.

KLASIFIKACIJA TUBERKULOZE PLUĆA

Postoje dve vrste klasifikacije tuberkuloze:

I - Klasična klasifikacija:

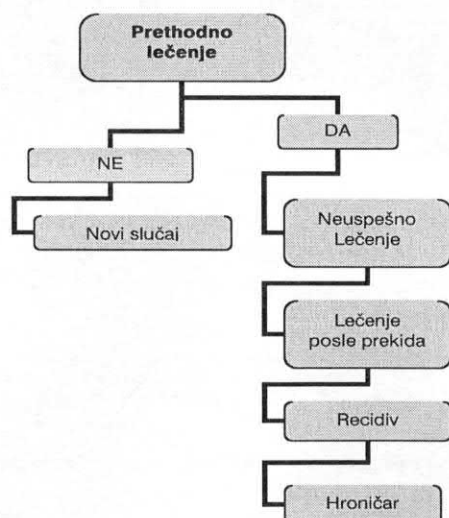
a) Primarna tuberkuloza

- 1 - Benigni oblici
- 2 - Maligni oblici

b) Postprimarna tuberkuloza:

- 1 - Hematogena
 - * Akutna tuberkuloza
 - * Hronična tuberkuloza
- 2 - Bronhogena

II - Savremena klasifikacija tuberkuloze: (Shema 1)



KLINIČKA SLIKA HRONIČNE TUBERKULOZE

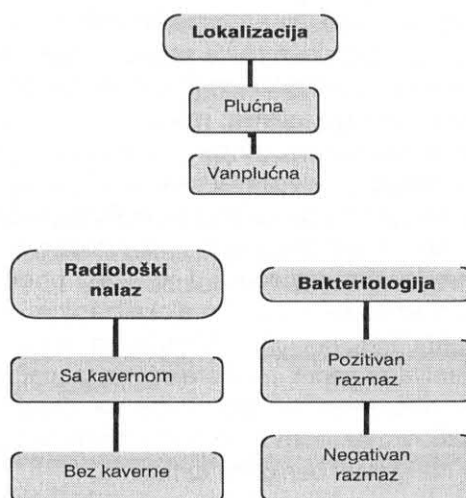
Zavisí od mnogih činioca a simptomi nisu specifični, jer su jedni posledica patoloških promena u samom ognjištu sa poremećenom funkcijom pluća, a drugi su posledica toksičnog dejstva raspadnutog plućnog tkiva i intoksikacije celog organizma. Hronična tuberkuloza može početi sa opštim i funkcionalnim simptomima koji se postepeno razvijaju.

Opšti simptomi su:

- Umor, koji je nesrazmerno veliki u odnosu na mali fizički napor
- Nesanica i promenljivost karaktera kao izraz neuroze
- Anomalije temperature: u početku se retko javlja, kasnije je nejednaka, penje se i opada u talasima i na kraju je febrilnost stalna
- Opadanje telesne težine koje može dovesti do kaheksije, a posledica je poremećaja u digestivnom traktu zbog gubitka apetita, nadimanja u crevima i povraćanja
- Poremećaj u sekreciji znojnih žlezda
- Tahikardija, tahipnoja, poremećaj hematopoeznog sistema u vidu umerene leukocitoze, anemije i ubrzane sedimentacije
- Cijanoza u terminalnoj fazi

Funkcionalni simptomi su:

- Kašalj sa iskašljavanjem gnojnog sekreta, povremeno "na puna usta" da bi za neko vreme prestao do novog zamaha i kolik-



Shema 1.

vacija novog kazeoznog ognjišta

- Hemoptizije kod manjeg broja obolelih (-20%)

- Bol u grudima kada je zahvaćena parijetalna pleura

- Dispnea usled poremećene razmene gasova u plućima

Fizikalni nalaz; je vrlo bogat i raznolik. Perkutorni zvuk je skraćen nad obolelim delovima

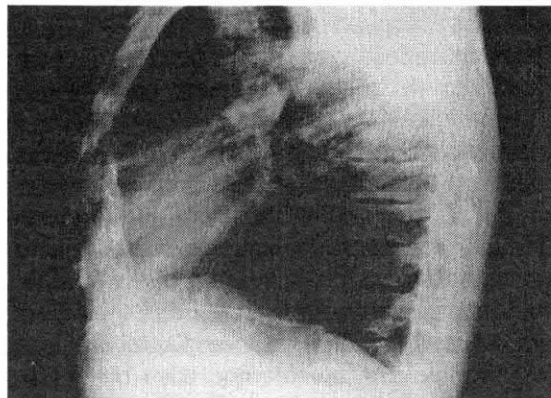
pluća, auskultatorni nalaz je bronhovezikularno ili bronhijalno disanje sa masom propratnih šumova (vlažni konsonantni šušnjevi i kreptacije), a ponekad i amforično disanje (iznad kaverni).

Laboratorijski nalazi; ubrzana sedimentacija, leukocitoza, pad broja eritrocita

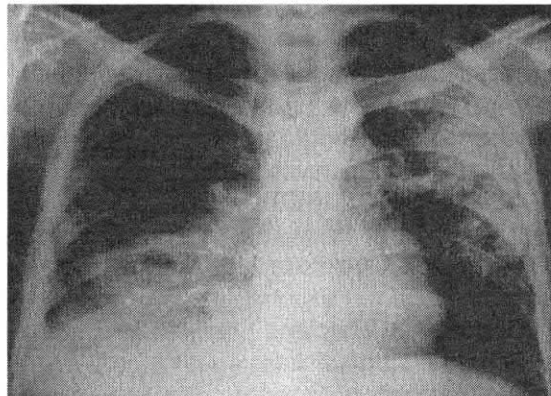
Funkcija pluća; uglavnom su po sredi restriktivni poremećaji ventilacije, smanjena difuzija u plućima i poremećaj respiratornih gasova

Dijagnoza; potvrđuje se nalazom bacila u ispljuvku, direktnom mikroskopijom ili zasejavanjem na L w podlogu, i rendgenskim pregledom pluća. Ako se bacili ne nađu, mora se uraditi bronhoskopija. Rendgenskim pregledom pluća uz eventualnu primenu profilnih radiografija, tomografije i kompjuterizovane tomografije, mogu se otkriti početne promene, pratiti proces povlačenja i uspeh lečenja. Zajedničke karakteristike hronične tuberkuloze su da proces počinje u vrhovima pluća i širi se u niže delove intrakanalikularno. To je širenje po nekim zakonitostima. Iz plućnog vrha, proces se širi ka srednjim delovima, zatim kontralateralno na parahilarne i bazalne delove i na kraju u bazalne delove pluća sa iste strane. To su exudativne i produktivne promene, difuzna rasejanja, krupnija i sitnija, mrljasta, razlivena ili dobro ograničena zasenčenja pojedinačna ili diseminirana sa prugastim senkama ili bez njih. Poslednjih godina sreće se tuberkuloza pluća sa atipičnom alokalizacijom i neuobičajenim rendgenološkim izgledom (u vidu pneumoničnih senki sa bazalnom alokalizacijom, ili kao bronhopneumonične infiltracije sa izlivom, ili kao solitarni noduli), stvarajući na taj način bogatu diferencijalnu dijagnozu sa drugim nespecifičnim akutnim i hroničnim oboljenjima pluća i malignim i benignim tumorima.

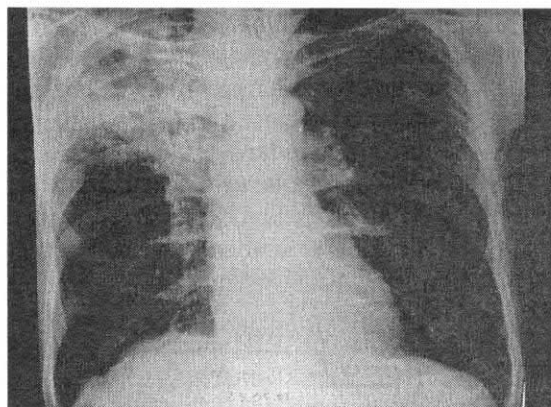
Najteži i najneizvesniji prognostički oblik hronične bronhogene tuberkuloze je kavernoza tuberkuloza (slike 1, 2, 3 i 4). Ona nastaje nelečenjem početnih oblika i posledica je



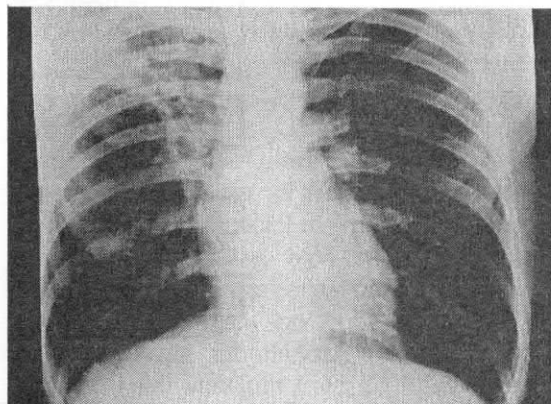
Slika 1.



Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.

kazeifikacije i kolikvacije infiltrata sa stvaranjem kaverni jednostrano ili obostrano isa bronhogenom diseminacijom u preostale delove pluća. Ukoliko prevagnu odbranbene snage organizma proces se može zaustaviti sa postojećom kavernom čiji zidovi nešto zadebljaju i to je tzv. Stacionarna kaverna. Ovi bolesnici su obično stalno pozitivni i predstavljaju epidemiološki i terapijski problem. U koliko se ne primenjuje hemioterapija, bolest progredira u najveći deo pluća koji biva razoren- multikavernozna ili dešperatna ftiza. Tada se javljaju komplikacije u vidu profuznih hemoptizija empijem pneumotoraksa i širenja tuberkuloze u bronhije i larinks. Kavernozna tuberkuloza je uvek neizvesne prognoze i zahteva dugotrajno lečenje.

LEČENJE TUBERKULOZE

Može biti bolničko ili ambulantno. Danas se bolnički leče novootkriveni bolesnici sa nalazom bacila u ispljuvku, febrilni sa pleralnim

Tabela 1.

KATEGORIJA	POČETNA FAZA	PRODUŽENA FAZA
I	2. SHRZ (ili EHRZ)	4. HR
II	2. SHRZ (i 1 HRZE)	5. HRE
III	2. HRZ	4. HR
IV	U zavisnosti od rezistencije lekovi drugog reda	

Napomena: Broj označava trajanje faza u mesecima. Slovo je skraćenica za lek: S (Streptomycin), H (Izoniazid), R (Rifampicin),

izlivom, dijabetičari, alkoholičari, recidivi i bolesnici sa nalazom bacila rezistentnih na lekove. Ambulantno se leče bolesnici po završenom bolničkom lečenju i početni oblici bez nalaza bacila u ispljuvku.

Ciljevi lečenja su izlečenje obolelog, sprečavanje širenja zaraze, sprečavanje recidiva i umiranje od tuberkuloze. Od posebnog je značaja da se ovi ciljevi postignu istovremeno sa sprečavanjem razvoja rezistencije. U našoj zemlji 1998. godine usvojen je

Nacionalni program za tuberkulozu sa ciljem da se naši dijagnostički i terapijski kriterijumi izjednače sa preporukama SZO. Ciljevi tog programa su da se otkrije više od 70% obolelih i da se izleči više od 85% novootkrivenih slučajeva. Oni se mogu ostvariti ranim otkrivanjem i hemioterapijom pod neposrednim nadzorom za vreme početne intenzivne faze lečenja. Lečenje obolelih od tuberkuloze zavisi od kategorije bolesnika. (Tabela 1.)

Određene grupe obolelih zahtevaju oprez u davanju antituberkulotika zbog njihovog štetnog dejstva na pojedina tkiva i organe. Tako ženama u trudnoći se ne daje Pirazinamid i Streptomycin jer je ototoksičan za dete. Bolesnicima od tuberkuloze sa oboljenjem jetre ne daje se Pirazinamid, a ako imaju hepatitis ne daju se Rifampicin i Izonijazid. Ako su bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom ne daju se Etambutol i Streptomycin. Kod osoba starijih od 65 godina lečenje se započinje sa ½ doze lekova, a svakih 5 dana doze se postepeno povećavaju do normalne. Danas se

neuspesi u lečenju sreću kod nekooperabilnih bolesnika, koji neredovno uzimaju lekove ili samovoljno prekidaju lečenje i kod bolesnika sa multirezistentnom tuberkulozom. Kada postoji rezistencija, lečenje se sprovodi u specijalnim bolnicama sa lekovima protiv tuberkuloze drugog reda kao što su: aminoglikozidi, tioamidi, fluorohinoloni, cikloserini, paraaminosalicilna kiselina. Ishod lečenja je neizvestan i kod više od ½ bolesnika neuspešan.

U periodu od 1997/2001 godine na odel-

Tabela 2.

Ukupan broj lečenih na odeljenju u periodu 1997-2001	Broj lečenih od TBC pluća	%	Broj lečenih od kavernoze TBC	%	Sputum pozitivni	%
1896	177	9.33	57	3.0	51	2.6

Tabela 3.

Broj lečenih od TBC pluća	Poboljšan	%	Pogoršan	%	Umro	%
177	166	93.80	7	3.95	4	2.25

jenju pneumoftizilogije ZC-Pirot, lečeno je ukupno 1896 bolesnika, a od toga 177 obolelih od tuberkuloze pluća ili 9.33%. Podaci su tabelarno prikazani. (Tabela 2 i 3.)

ZAKLJUČAK

Prepoznavanje i lečenje tuberkuloznih bolesnika ključ je za dobru kontrolu bolesti i najbolji način za prevenciju u društvu. Pravilno lečenje treba da spreči pojavu sekundarne rezistencije na lek, pa je multimedikamentna terapija obavezna. Kontrola tuberkuloze mora biti opšta usled činjenice da povećana komu-

nikacija među zemljama onemogućuje isko-renjavanje bolesti samo u razvijenom svetu.

LITERATURA

1. Popovac D.: Bolesti pluća, 5. izdanje, Beograd 1999.: 277-356
2. Đurić O.: Tuberkuloza, Savremena administracija, Beograd 1996.
3. Živković Đ.: Hronična bronhogena tuberkuloza, Punta, Niš 2000.
4. World Health Organisation. Guidelines for The Management of Drugresistent Tuberculosis, WHO 1997.

Dr Snežana Jotić, pneumoftiziolog
Grudno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b.; 18300 Pirot



GUANIN NUKLEOTID REGULATORMI PROTEIN (G protein); tkivna distribucija, struktura i funkcija

Dušica Marković

Odeljenje neurologije, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: *G proteini su specifični transmembranski proteini koji imaju centralnu ulogu u komunikaciji između receptora smeštenih na površini ćelijske membrane i efektoru u ćeliji. Prenos informacija uključuje u interakciju tri membranska proteina koji čine adenil ciklizni sistem: receptor, G protein i adenil ciklaza. Strukturalno slični, članovi porodice G proteina daju najrazličitije rezultate svojom aktivnošću. Kloniranje nove porodice G proteina je najbliži korak novim saznanjima.*

KLJUČNE REČI: *G protein, adenil ciklaza.*

SUMMARY: *G Proteins are a specific transmembran protein which has a central part in communication between the respetors placed on the surface of the membrane cell and the effect in the cell. Assignment information turns up into three membrans protein which makes an adenil cyclic system: Receptor, G protein and adenil cyclic. They are structuraly similar, members of the G protein gives diffrent results with it's activity. Cloning new familles of G protein is the closes step of new knowledge.*

KEY WORDS: *G proteins, adenil cyclic system.*

UVOD

G proteini (GTP vezujući proteini, Guanine nucleotide binding proteins ili Guanin nukleotid regulatorni proteini) su specifični transmembranski proteini koji imaju centralnu ulogu u komunikaciji između receptora smeštenih na površini ćelijske membrane i efektoru u ćeliji. Svaki G protein određuje protok informacija od specifične grupe receptora do slično specifičnih i obično manjih grupa efektornih molekula. G protein selektivno interaguje sa aktiviranim receptorom ignorišući brojne strukturno slične ali funkcionalno nepodesne receptore prisutne u plazma membrani. G proteini se ističu kao virtuozi u klasi-

fikaciji i intenziviranju transmembranskih signala u odnosu na ostale signalne vezujuće proteine. (HR Bourne., 1990).

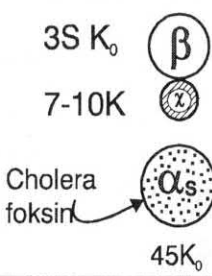
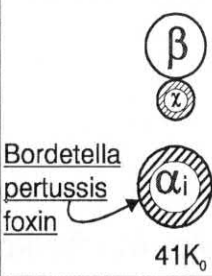
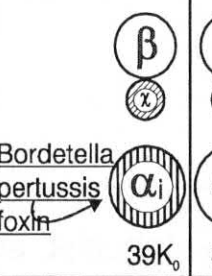
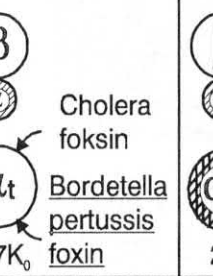
TKIVNA DISTRIBUCIJA G PROTEINA

Život višecelijskih organizama u visokom stepenu je određen sposobnošću njihovih ćelija za izmenu poruka što rezultira koordinacijom metaboličkih i deobnih funkcija. Najvažnije intercelularne komunikacije se odvijaju preko hormona, neurotransmitera i faktora rasta. Ako ćelijsku membranu shvatimo kao dinamički fenomen uključujući receptore, ligande sa posebnim afinitetima i različitim dužinama delovanja na receptore, postaje

Medicus

jasno da se obična funkcija prenosa signala kroz ćelijsku membranu modifikuje i usložnjava obezbeđujući mnoge procese u

komplementarna DNAs dešifrujući pet dodatnih α lanaca čije ćelijske funkcije još nisu poznate. (HR Bourne., 1990). Na α subjedinici

Gs	Gi	Go	Transducin	Gp
				
Adenylate cyclase activation	Adenylate cyclase inhibition	?	Phototransduction	?
FUNCTION				

Slika 1. Vrsta G proteina, struktura i funkcija (Bockaert et al., 1987)

živom organizmu. Izgleda da je za funkciju same ćelije manje važan hemijski sastav liganda a mnogo su važnije biohemijske karakteristike receptora.

Porodica G proteina se proširuje zahvaljujući molekularnoj genetici i imunologiji. Od do sada izdvojenih G proteina opisani su: Gs proteini koji vezuju stimulatorne receptore za adenil ciklazu, Gi proteini koji vezuju inhibitorne receptore za adenil ciklazu, Gt (transducin) uključen u proces fotoeksitacije, Go protein lokalizovan u nervnom tkivu i Gp protein izolovan iz placente i trombocita. Molekularno kloniranje dešifruje nove članove porodice G proteina još nedovoljno ispitane.

G proteini su strukturalno i funkcionalno slični ali je očigledna razlika ćelijskih funkcija u koje su umešani: modulacija adenil ciklaze fotosprovodjenje, mobilizacija ćelijskog Ca, otvaranje i zatvaranje K kanala i dr.

STRUKTURA G PROTEINA

G proteini su heterotrimeri i sastoje se od tri subjedinice: α , β , γ , koje su označene po opadajućoj molekularnoj masi (α lanac 45-52 kDa, β lanac 35-36 kDa, γ lanac 8 kDa) (Gilman, 1989). Strukturalne i funkcionalne razlike biohemijski definisanih G proteina pripadaju prvenstveno razlikama α lanaca, β i γ lanci koji su do sada identifikovani izgleda da su najvećim delom funkcionalno ekvivalentni. Molekularnim kloniranjem je identifikovana

nalazi se mesto za vezivanje GTP i GDP i ona poseduje GTP - aznu aktivnost, a subjedinica G proteina pripada familiji GTP vezujućih proteina u koje spadaju brojni faktori koji kontrolišu sintezu proteina (npr. Faktore elongacije), produkti ras gena - ras p21 i mnogi drugi proteini molekulske mase od 20 do 25 kDa koji mogu ispolje onkogenu aktivnost (Boothroyd et al., 1995).

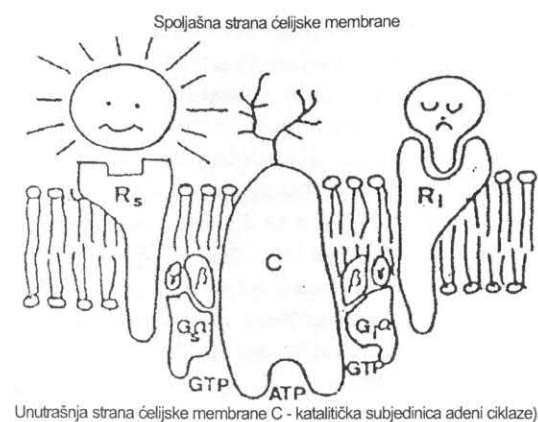
FUNKCIJA G PROTEINA

Receptori na površini ćelijske membrane i efektori ne komuniciraju međusobno direktno već posredstvom G proteina. Sa izuzetkom steroidnih hormona većina liganda su hidrosolubilni i ne prodiru u ćeliju. Poruke prepoznaju receptori smešteni u ćelijskoj membrani pretvarajući ih u različite strukturalne i hemijske ćelijske modifikacije (otvaranje i zatvaranje kanala, sinteza drugih glasnika, aktivacija kinaza). (Backaert et al., 1987).

Najveći broj hidrosolubilnih hormona svoje efekte ispoljavaju posredstvom cikličnog 3', 5' - adenzin - monofosfata (c-AMP-a), koji nastaje razgradnjom adenzin trifosfata (ATP-a) dejstvom adenil ciklaze locirane u ćelijskoj membrani.

ADENIL CIKLAZNI SISTEM

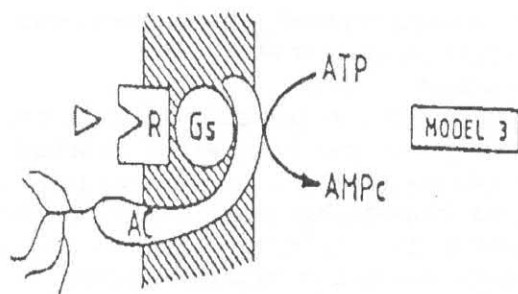
Regulaciju adenil ciklaze aktivnosti vrše tri međusobno povezana proteinska sis-



Slika 2. Chematski prikaz adenil ciklaznog sistema (Bjelaković, 1996).

tema unutar ćelijske membrane: specifični hormonski receptori, G proteini i adenil ciklaza, koji zajedno čine adenil ciklazni sistem.

Aktiviranje adenil ciklaze počinje vezivanjem hormona za receptore. Receptori i katalitička jedinica adenil ciklaze su dva različita molekula vezana transduktivnim sistemom. Mogu biti fizički razdvojeni i da katalitička jedinica nije specifična za dati receptor. G protein je neophodan za hormonsku aktivaciju katalitičke jedinice adenil ciklaze, omogućavajući na taj način komunikaciju između receptora i katalitičke jedinice adenil ciklaze. (Slika 3.)



Slika 3. Stimulacija adenil ciklaze od strane regulatornog proteina (Bockaert et al., 1987.)

Adenil ciklaza je veliki kompleksan molekul iz grupe transmembranskih proteina koji ima početni N kraj (NH₂ kraj) i terminalnih C deo (COOH) u unutrašnjosti ćelije. Polipeptidni lanac ovog enzima broji 1134 aminokiseline pri čemu on 12 puta naizmenično prolazi kroz ćelijsku membranu. C terminalni deo adenil ciklaze ispoljava katalitičku aktivnost i na unutrašnjoj strani ćelijske membrane razlaže ATP na c AMP i pirofosfat.

Reakcija je blago endergona pa sintezu cikličnog AMP-a omogućava hidroliza fosfata koja sledi. Reakcija je ireverzibilna zato što se proizvedeni pirofosfat odmah i ireverzibilno razgrađuje na dva fosfata (Bjelaković, 1996).

Gs PROTEIN

U inaktivnom obliku Gs protein (stimulatorni regulator adenil ciklaze) na αs subjedinici ima vezan GDP ($\beta\gamma\alpha s$ GDP). Vezivanjem liganda za receptor na površini ćelijske membrane nastaje LRs kompleks, pri čemu se menja konformacija receptorskog molekula i otkriva mesto za vezivanje Gs proteina na LRs kompleks. Vezivanjem za to mesto Gs protein se aktivira pokretanjem disocijacije GDP od G proteina i vezivanjem GTP za αs subjedinicu što dalje uslovljava disocijaciju $\alpha\beta\gamma$ kompleksa od receptora i odvajanje α GTP od $\beta\gamma$ kompleksa, αs GTP se vezuje za katalitičku jedinicu adenil ciklaze pri čemu je aktivira. Adenil ciklaza proizvodi cAMP iz ATP-a dokle god je aktivna, odnosno vezana za αs GTP (10-15 sek.). GTP-azna aktivnost αs podjedinice hidrolizira GTP na GDP i αs subjedinica se odvaja od adenil ciklaze i inaktivira je. Inaktivna adenil ciklaza udružuje se sa oslobođenim $\beta\gamma$ dimerom i inaktivni trimer koji ulazi u novi ciklus.

U adenil ciklaznom sistemu svaki hormon - receptorni kompleks je kratkovečan, traje manje od jedne sekunde ali proizvodi jednu ili više αs GTP subjedinicu koja ostaje aktivna 10 ili više sekundi. Amplifikacija signala zavisi od sposobnosti vezanog GTP-a da natera a lanac da "zapamti" svoju aktivaciju i posle odvajanja od receptora (HR Bourne, 1990).

Aktivacija adenil ciklaznog sistema uslovljava u ćeliji stvaranje c-AMP-a iz ATP-a, a on je sekundarni glasnik koji prenoseći poruku od hormona uslovljava biohemijske procese sa različitim metaboličkim efektima.

Po stvaranju c-AMP difunduje kroz ćeliju i vezuje se na vezna mesta raznih enzima izazivajući u njima konformacione promene i na taj način ih aktivira. Enzimi na koje deluje c-AMP poznate su kao c-AMP zavisne protein kinaze (protein kinaza A, protein kinaza C i dr.) Protein kinaza A dalje vrši fosforilisanje raznih intracelularnih enzima prevodeći ih iz neaktivnog u aktivni ili iz aktivnog u neaktivni. Da bis e ovo ostvarilo, c-AMP zavisne protein kinaze najpre vrše fosforilisanje

raznih neaktivnih protein kinaza prevodeći ih u aktivne forme iza čega sledi fosforilisanje konkretnih enzima. Sve ove fosforilizacije se vrše na račun ATP-a pri čemu se najčešće prebacuje terminalni fosfat sa ATP-a na hidroksilne grupe terminalnog serina ili treonina.

Fosforilisanjem pored aktivacije i inaktivacije enzima, može se aktivirati transkripcija gena za somatostatin ili uticati na otvaranje i zatvaranje presinaptičkih i postsinaptičkih kanala ili započeti razgradnja triglicerida fosforilisanjem neaktivne hormon senzitivne lipaze, tri acil glicerol lipaze. Protein kinaza A vrši fosforilisanje enzima ili sprečava i njihovu defosforilaciju proteinfosfatazom (Pokrajac, 1991). Fosforilisanjem inhibicijskog proteina koji postaje aktivan i vezivanjem za proteinfosfatazu čime je inaktivira.

Gi PROTEIN

Inhibirajući regulator adenil ciklaze inhibira adenil ciklazu i smanjuje proizvodnju cAMP-a. Gi protein je heterotrimer sa identičnom β i γ subjedinicom kao u Gs proteinu dok α subjedinica ima molekulsku masu 41kDa. Interakcija receptora sa Gi proteinom ma identičan tok sa Gs proteinom ali, aktivirana α subjedinica vezivanjem za katalitičku jedinicu adenil ciklaze direktno je inhibira, a oslobođeni $\beta\gamma$ dimer indirektno jer se veže za aktivne α s subjednice a time sprečava aktivaciju adenil ciklaze. Postojanje različitih receptora uslovljava da isti ligand u ćeliji može dati ekscitatorni ili inhibitorni efekat zavisno od receptora za koji se veže. Noradrenalin vezan za β adrenergički receptor aktivira adenil ciklazu uz Gs protein, a vezan za α adrenergički receptor inhibira adenil ciklazu uz Gi protein.

Inhibitorni učinak se završava hidrolizom GTP-a na GDP i pirofosfat a subjednice Gi proteina dejstvom GTP-aze.

Gt PROTEIN (TRANSDUCIN)

Receptori sa površine ćelija u retini aktivirani dejstvom fotona daju fotoizomerizaciju rodopsina, a svaki fotorodopsin stvara nekoliko α t GTP subjedinica za manje od 0,5 sek. Svaki aktivirani α t traje u aktivnom stanju dovoljno dugo da bi aktivirao cGMP fosfodiesterazu izazivajući tako snižavanje koncen-

tracije cGMP-a. Sniženje nivoa cGMP-a rezultuje zatvaranjem katjon specifičnih kanala u membrani štapića, a to zatvaranje daje hiperpolarizaciju i nervni impuls. Hidrolizom α t GTP se završava ciklus. (Gordeladze et al. 1994).

Transducin je heterotrimer sastavljen iz $\alpha\beta\gamma$ subjedinica. Gt α ima 39 kDa, Gt β 35 kDa, Gt γ 8kDa. β lanac je identičan sa lancem u Gi i Gs i čvrsto vezan za γ lanac koji je rezličit u odnosu na Gs i Gi protein. Za razliku od Gs i Gi proteina transducin nije u dodiru sa ćelijskom membranom.

G PROTEINI PLACENTE I TROMBOCITA

Gp protein je izdvojen iz trombocitnih i placentalnih membrana, β i γ subjednice Gp proteina se ne razlikuju od onih u Gi i Go proteinu, a uz njih sadrži guanin nukleotid vezujući subjedinicu od 21 kDa. Trombin je veoma snažan prirodni aktivator trombocita. Delovanje trombina na trombocite ima karakteristike hormon-receptorske aktivnosti i to stimulacijom fosfolipaze C ili preko cAMP-a.

Trombin inhibira produkciju cAMP-a posredstvom Gi proteina uz GTP-aznu aktivnost koja se može aktivirati uticajem tripsina. Eksperimentalnim istraživanjima je utvrđeno da se u membrani trombocita nalaze najmanje dve vrste GTP-aza: jedna je Gi protein, a druga G protein povezan sa sistemom inozitol-fosfatida (Tan et al., 1955).

Go protein

Go protein posreduje u funkcijama nervnog tkiva, In vitro Go kao i Gi ima sposobnost da reaguje sa muskarinskim receptorima ili da funkcionalno vezuju f-Met-Leu-Phe receptor za fosfolipazu C posle njegove blokade IAP-om u humanim leukemijskim ćelijama HL-60. Poslednji eksperimenti upućuju na dalje pravce istraživanja onkogene uloge mutacije Go proteina (Quilliam et al., 1955).

G PROTEINI I JONSKI TRANSPORT

U literaturi su prisutna saopštenja o ulozi i uticaju G proteina na homeostazu i transport pojedinih jona (Ca, K) (Wayman et al., 1995).

U stanju mirovanja koncentracija Ca^{++} intraćelijski je za 10000 puta manja u odnosu na ekstraćelijsku koncentraciju što se održava aktivnim transportom Ca^{++} iz citoplazme u ekstracelularnu tečnost i endoplazmatični

retikulum. Kada se ćelija nadraži u njoj se naglo koncentracija Ca^{++} poveća oko 50 puta zato što se otvore Ca - kanali u ćelijskoj membrani pod kontrolom napona (U-kanali), pod kontrolom liganda (L -kanali) ili se otvore kanali u membrani endoplazmatičnog retikuluma (I -kanali) koje otvara inozitol-trifosfat (Insp3). Insp3 nastaje zajedno sa diacil-glicerolom (DAG) usled aktivacije fosfolipaze C putem Gp proteina. DAG povećava afinitet protein kinaze C za kompleks kalmodulin- Ca i na taj način aktivira protein kinazu C. Usled vezivanja Ca^{++} ustvari se menja konformacija kalmodulina i kompleks kalmodulin- Ca se vezuje za protein kinazu C i aktivira je. C kinaze pod kontrolom Ca^{++} kao i A kinaze fosforiliraju serinske ili treoninske OH ostatke u molekulu proteina. Konačan efekat Ca^{++} zavisi od toga koji je ciljani protein fosforiliran C kinazom i vrlo je različit od vrste do vrste ćelije. Porast koncentracije Ca^{++} u ćeliji i aktivnosti protein kinaze C je kratkog veka jer odmah nakon prestanka proizvodnje Insp3 ATP-aze brzo ispumpaju Ca^{++} iz ćelije (Kimura et al., 1995).

Novija istraživanja dokazuju da Ca^{++} kao drugi glasnik u ćeliji učestvuje kao pokretač neuronalnih ošteta u razvoju ishemičnog CVI, a usled otkazivanja Ca -ATP-aze u uslovi- ma nedostataka energije. (Vojinović, 1996).

UTICAJ TOKSINA NA G PROTEINE

Na aktivnost G proteina utiču hormoni ali i druge proteinske supstance. Utvrđeno je da aktiviranje α subjedinice u Gs proteinu se vrši dejstvom toksina vibriona kolere. Ovaj toksin vrši ADP-ribozilaciju α subjedinice čime se inhibira GTP-azna aktivnost i GTP se u dužem periodu nalazi vezan za α subjedinicu pri čemu je ona stalno aktivirana i stalno produkuje cAMP-a. Zato se u ćelijama intestinalne sluzokože menja permeabilitet uz prevelik gubitak vode i elektrolita.

Pertusis toksin vrši ADP-ribozilaciju α subjedinici u Gi proteinu i GTP se ne razlaže dok je α subjedinica aktivna čime se smanjuje produkcija cAMP-a. (Bjelaković, 1996).

LEKOVI U INTERAKCIJI SA α SUBJEDINICAMA G PROTEINA

Jedinjenja koja reaguju direktno sa G proteinom mogu da imitiraju receptor-G protein

interakciju ili mogu da blokiraju aktivaciju G proteina LRs kompleksom. Postoje nekoliko vezivnih položaja na α subjedinici koji mogu biti iskorišćeni za stvaranje sintetičkih stimulatornih ili inhibitornih liganda. Vezivni položaj je regulisan endogenim proteinima i izgleda da je on meta za selektivne egzogene ligande, GTP vezivni položaj predstavlja veliku homologiju unutar porodice G proteina. Položaj mesta za vezivanje G proteina treba smatrati kao potencijalne mete lekova. Lekovi koji konkurišu za ovaj položaj kao mastoparan i povezani peptidi, GPant-2 i suramin su vodeća jedinjenja u stvaranju selektivnih G protein-antagonista. Benzalkonijum hlorid i methoctramine imaju svojstva agonista ili antagonista u zavisnosti od G protein podtipova. Ovakva jedinjenja bila bi veoma korisna u određivanju funkcija G proteina i G protein vezujućih receptora da bi se razumeli neki sporedni efekti lekova koji se koriste u terapiji i da bi se razvili novi terapijski uinci (Chadi et al., 1998).

Grupa japanskih autora na čelu sa Yoshida-om (1995). objavila je istraživanje o efektima antiaritmjskih lekova na indukciju cAMP od strane TSH. Oni zaključuju da 1a grupa antiaritmika (kinidin, prokainamid, dizopiramid) je bez efekta dok, 1b grupa (lidokain, aprindin, maksiletin) stimuliše indukciju cAMP-a kao odgovor na toksin kolere, a ne inhibišu noseći TSH receptor niti direktno deluje na cAMP. Oni direktno inhibišu tireoidni G protein što dovodi do sniženja indukcije cAMP od strane TSH. Grupa 1a antiaritmika nema efekta na aktivaciju K kanala od strane TSH i cAMP. Grupa 1b antiaritmika stimuliše aktivaciju K kanala od strane TSH i cAMP. Mehanizam supresije je direktna supresija K kanala a ne inhibicija TSH receptora. Najnovijim istraživanjima (Yacoub et Dubaubo., 1998) GTP-azne aktivnosti kod povrede pluća ukazuju da totalna GTP-azna aktivnost u funkciji Gi, Gs i Go podgrupa pokazuje jak porast prvog dana nakon povrede što se poklapa sa vremenom brzog ćelijskog razmnožavanja i proteinske sinteze. Delovanje α subjedinice bilo je snažnije i konstantnije u fazi ozdravljenja (14-ti dan od povrede). Ovo ukazuje na upliv G proteina naročito Gs u regulaciji ćelijske funkcije kod

povrede pluća.

Kloniranje ljudske Cdna koja kodira protein palmitoil tioesterazu otkriva sličnost ovog enzima I α subjedinice G proteina. Pokazalo se da su mutacije protein palmitoil tioesteraze odgovorne za infatilnu neuronalnu ceroidnu lipofuscinozu koja je redak moždani poremećaj koji karakteriše gubljenje moždane funkcije i rana smrt.

Mutacija G α subjedinice čije je predilekcio mesto oštećenje GTP-azne aktivnosti opisana je kod tumora.

Z A K L J U Č A K

Otkrićem G proteina napravljen je ključni korak u razumevanju prenosnih mehanizama u ćelijskoj membrani. Prenos informacija i njihova obrada uključuje u interakciju tri membranska proteina koji čine adenil ciklazni sistem: Specifični receptor, G protein i adenil ciklaza. Uključivanjem sekundarnih glasnika informacija se prevodi u najrazličitije strukturalne i hemijske ćelijske modifikacije.

Otkrivanjem novih vrsta G proteina danas govorimo o velikoj porodici G proteina od kojih su neki sa nedovoljno poznatom funkcijom. Strukturalno slični daju najrazličitije rezultate svojom aktivnošću. Zadatak budućih istraživanja biće da uz pomoć molekularne genetike i imunologije preciznije odgovori na pitanja o strukturi, vrsti i funkciji G proteina. Kloniranje nove porodice G proteina je najbliži korak novim saznanjima.

L I T E R A T U R A

1. Bockaert, J., Honburger, V. and Rouot B.(1987), GTP binding proteins: a key role in cellular communication Biochemie, 69,329-338.

2. Bourne, H.R., Sanders, D.A., and Cormick, F.Mc.(1990)The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. Nature 348:125-131.

3. Boothroyd C.V., Grimmond, S.M.Cameron, D.P.and Hayward, N.K. (1995). G protein mutations in tumours of the pituitary, parathyroid and endocrine pancreas. Biochem.Biophys. Res.Comm., 211, 1036-1070.

4. Chahdy, A., Daefler, L.Gies, J.P. and Landru Q.(1998).

Drugs interacting with G protein alpha subunits:selectivity and perspectives. Fundam-Clin-

Pharmacol.1998.,12(2):121-32.

5. Crews, C.M., W.S.and Schreiber, S.L.(1996). Didemnin binds to the proteinpalmitoyl thioesterase responsible for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Proc-Nati-Acad-Sci-U-S-A. 1996. apr30.,93(9);4316-9

6. Gilman A.G.(1989). G proteins and regulation of adenylyl cyclase. Jama, 262,1819-1825

7. Gordeladze, J.D., Johansen, P.W., Paulsen, R.H., Paulsen, E.J. and Gautik, K.M.(1994). G-proteins: implication for pathophysiology and disease. Eur.J.Endocrinol., 131,557-574

8. Kimura, I., Okajima, F., Cho, K. Kobayashi, I.and Kondo Y. (1995).

Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL - 5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3'5' mono phosphate, but by Ca⁺⁺ signaling followed by phospholipase - A2 activation and potentiated by an adenosine derivative. Endocrinology, 136,116-123.

9. Kpračević, D., Bjelaković, G., Đorđević, V., Nikolić, J., Pavlović, D. i Kocić G. (1996). Mehanizmi delovanja hidrosolubilnih hormona, Biohemija. Savremena administracija Beograd, 716-729.

10. Quilliam, L.A., Zhong, S.,Babun, K.M.,Carpeuter, J.W., South, T.L., Der, C.J. and Campbell-Burk, S. (1995). Biological and structural characterization of a Ras transforming mutation at the phenylalanine-156 residue, which is conserved in all members of the Ras superfamily. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 92, 1272-1276.

11. Ransja, M., Lerner, V.H. and Lyunssren, O. (1994). Sholera toxin-stimulated bone resorption in cultured mouse calvarial bones not inhibited by calcitonin: a possible interaction at the stimulatory G protein. J.Bone Miner.Res., 9,1927-1934.

12. Tan.C.M., Henouyannis, S. and Feldman, R.D. (1995). Oxidant stress enhances adenylyl cyclase activation. Circ.Res., 77,710-717.

13. Pokrajac, N. Vrhovac, B. i sar. (1991). Fiziologija metabolizma, interna medicina Zagreb, 48-51.

14. Vojinović, D. (1996). Vaskularna oboljenja DNS, Klinička neurološka dijagnostika, Prosveta Niš, 215-228.

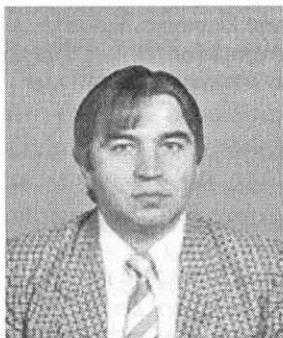
15. Wayman, G.A., Impey, S. and Storm, D.R. (1995). Da⁺⁺ inhibition of Tupe III adenylyl cyclase in vivo.J.Biol.Chem.,270,1480-1486.

Yashida, A., Hisatome, I., Kotake, H., Hirai S.,

Taniguchi, S. Oyaizu, M., Sato, R., Kauchi, T., Veta, Y. et al (1995). Antiarrhythmic drugs inhibit the G-protein and K⁺ channels thyroid cells line. J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 702-708.

16. Yacoub, G.S., and Dubaybo, B.A (1998). G-protein activation and expression in lung injury/ Res-Commun-Mal-Pathol-Pharmacol. 1998 Mar., 99(3):345-60.

Dr Dušica Marković neurolog
Neurološko odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b. 18300 Pirot



RETROSPEKTIVNA PROCENA USPEŠNOSTI METABOLIČKE KONTROLE DIJABETES MELITUSA I BUDUĆA STRATEGIJA DIJABETOLOŠKE ZAŠTITE U SAVETOVALIŠTU ZA DIJABETES DOMA ZDRAVLJA U PIROTU

Dimitar Zlatkov¹, Roza Aleksić¹, Filip Pejčić², Jasmina Živković-Ćirić³, Mile Nikolić⁴

1. Služba opšte medicine, 2. Interno odeljenje, 3. Dečije odeljenje, Zdravstvenog centra Pirota, 4. Dom zdravlja Babušnica

SAŽETAK: *Dijabetes melitus (DM) je hronično nezarazno oboljenje progresivnog toka, a karakterišu ga hiperglikemija različitog intenziteta sa poremećajima metabolizma glukoze, masti i belančevina, mnoge akutne i hronične komplikacije i sve veća učestalost ispoljavanja. Cilj rada je da saznamo, retrospektivnom analizom, kakav je bio prosek glikemije u periodu od jedne godine kod osoba obolelih od Diabetes mellitus-a na pirotskom području, a tako indirektno zaključimo o stepenu metaboličke kontrole njihove bolesti. Istraživanjem je obuhvaćeno 750 dijabetičara, 310 muškaraca i 440 žena (41,33% : 58,67%). Prosečna starost ispitanika je 62±10 godina. Po kriterijumima uspešnosti metaboličke kontrole dijabetesa za glikemiju na tašte, saznajemo da je kod naših ispitanika glikemija loše regulisana (>10 mmol/l) u 20,3% slučajeva i nikako nije utešan podatak osrednje regulisanosti (7,9 - 10 mmol/l) koja dominira (51,1%), a veoma je daleko od dobre glikoregulacije (4,4 - 6,7 mmol/l). Step en glikoregulacije u definisanoj populaciji ne zadovoljava u dovoljnoj meri kriterijume dobre metaboličke kontrole. Redovno treba pratiti što veći broj relevantnih biohemijskih parametara metaboličke kontrole kod svih dijabetičara. Napraviti i sprovoditi program edukacije za pacijente uz mogućnost evaluacije postignutih rezultata pomoću računara. Sprovesti edukaciju zdravstvenih timova opšte medicine iz dijabetologije, razviti savetovališni metod rada u opštoj medicini i tako stvoriti uslove za prestanak rada Savetovališta za dijabetes kao posebne institucije u domu zdravlja.*

KLJUČNE REČI: *diabetes mellitus, step en glikoregulacije, program edukacije*

SUMMARY: *Diabetes Mellitus (DM) is a chronic non-infectious disease of the progressive stream and it is characterized by hyperglycemia of various intensity with the disorders of the metabolism of glucose, fats and proteins, many acute and chronic complications and increasingly greater frequency of appearing. The aim of the average of glycemia in the period of one year at the people suffered from, Diabetes mellitus in the Pirota region, and this to conclude indirectly examination 750 diabetics, 310 men and 440 women (41,33% : 58,67%) were included. The average age of the examined ones is 62± 10. According to the criteria of success of the metabolic control of diabetes for glycemia in early morning hours, we find out that at our examined ones, glycemia is badly regulated (>10mmol/l) in 20,3% cases and it is not at all a cursing fact of average regulation (7,9 - 10mmol/l) which dominated (51,1%) and it is very far from good glu-*

coregulation (4,4 - 6,7mmol/l). The degree of glucoregulation in the defined population does not satisfy to the sufficient measure the criteria of good metabolic control. The most possible number of relevant biochemical parameters of metabolic control should be followed at all diabetics. To make and put into effect the program of the education for patients along side with the help of computers. To put into effect the education of the health teams of general practice for diabetology, to develop the counseling method of work at general practice and in that way to make the conditions for counseling office for diabetes as a special institution in Health center to stop working.

KEY WORDS: *diabetes mellitus, the degree of glucoregulation, the programme of education*

UVOD

Dijabetes melitus (DM) je hronično nezarazno oboljenje progresivnog toka, a karakterišu ga hiperglikemija različitog intenziteta sa poremećajima metabolizma glukoze, masti i belančevina, mnoge akutne i hronične komplikacije i sve veća učestalost ispoljavanja. Ova složena metabolička bolest zahteva multidisciplinarnu pažnju tokom dijagnostikovanja, lečenja i rehabilitacije.

Znanja jednog dijabetologa, koliko ona bila široka i temeljita, ne mogu biti dovoljna za uspešno praćenje bolesnika sa Diabetes mellitus-om, lečenje svih metaboličkih poremećaja i njegovih brojnih komplikacija. Ali dobra edukacija iz dijabetologije, kako zdravstvenih radnika koji sprovode i prate lečenje dijabetskih bolesnika tako i samih bolesnika i članova njihovih porodica, može biti od velike koristi za postizanje konačnih ciljeva: primarne, sekundarne i tercijarne prevencije komplikacija ove bolesti.

Rasprostranjenost oba tipa, insulin zavisnog dijabetes melitusa (tip 1, DM1) i insulin nezavisnog dijabetes melitusa (tip 2, DM2) sve više dobija epidemijski karakter u civilizovanom svetu pa zbog toga i zdravstvena služba treba da se organizuje na ozbiljan i na naučnim saznanjima baziran način.

Dijabetes ne predstavlja problem samo pojedinca već svojom značajnom učestalošću i stepenom poremećaja zdravlja obolelih postaje sve veći socijalno-medicinski problem i zbog toga zasluhuje značajnu pažnju ne samo zdravstvenih radnika već i društvene zajednice.

CILJ RADA

Saznati, retrospektivnom analizom, kakav je bio prosek glikemije (jednog od parametara metaboličke kontrole) u periodu od

jedne godine kod osoba obolelih od Diabetes mellitus-a na pirotskom području, a tako indirektno zaključiti o stepenu metaboličke kontrole njihove bolesti.

Na osnovu ovih i drugih dostupnih podataka i stečenih saznanja tokom istraživanja, predložiti strategiju za budući način sprovođenja zdravstvene zaštite dijabetskih bolesnika na našem području.

METOD RADA

Istraživanje je sprovedeno u Savetovalištu za dijabetes Doma zdravlja u Pirotu na osnovu podataka iz zdravstvenih kartona dijabetičara, a u izvođenju zaključaka smo koristili i saznanja do kojih smo dolazili u toku redovnog rada.

Analizirani su podaci proseka glikemije, pulsa i krvnog pritiska za period januar-decembar 2000. godine, kao i podaci o strukturi bolesnika po polu, uzrastu, mestu stanovanja, po tipu dijabetosa i vrsti terapijskog pristupa, o uzrastu u kome je dijagnostikovano oboljenje i koliko godina traje, a da li i u kom stepenu su ovi bolesnici izloženi povećanom riziku od udruženog delovanja povišenog krvnog pritiska i dijabetes melitusa.

Podaci su sređeni, statistički obrađeni, prikazani tabelarno i grafički.

Kao mera disperzije korišćena je standardna devijacija i koeficijent varijacije aritmetičke sredine.

REZULTATI I DISKUSIJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 750 dijabetičara, 310 muškaraca i 440 žena (41.33% :58.67%). Prosečna starost ispitanika je 62 ± 10 godina, 27.4% osoba živi u selu i 72.6% u gradu.

Distribucija ispitanika po polu i starosnim grupama prikazana je na tabeli 1.

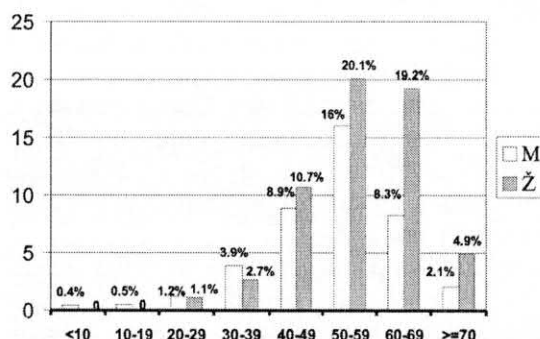
Tabela 1. Distribucija ispitanika po polu i uzrastu (N=750)

Uzrast	Pol	Broj	%
20-29	M	5	0,7
	Ž	1	0,1
30-39	M	10	1,3
	Ž	7	0,9
40-49	M	37	4,9
	Ž	24	3,2
50-59	M	62	8,3
	Ž	93	12,4
60-69	M	133	17,7
	Ž	205	27,3
70-79	M	57	7,6
	Ž	101	13,5
80-89	M	6	0,8
	Ž	9	1,2
Ukupno		750	100,0

Najviše ispitanika je bilo u starosnoj grupi od 60 do 69 godina.

Distribucija ispitanika po polu i uzrastu u kome je ispoljena bolest prikazana je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija po polu i uzrastu u kome je ispoljena bolest (N=750)



Bolest je najčešće dijagnostikovana u šestoj deceniji kod muškaraca, a kod žena u šestoj i sedmoj deceniji života, skoro sa istom učestalošću.

Trajanje dijabetesa više od 20 godina je zabeleženo kod 7.5% ispitanika.

Analizirani parametri prikazani su na tabeli 2.

Tabela 2. Prosečne vrednosti osnovnih parametara (N=750)

Parametri	Rezultati ($\bar{X} \pm S$)
Godine starosti	62±10
Glikemija našte (mmol/l)	8,8±2,2
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	153±19
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	89±9
Frekvencija srca (otkucaja/min)	84±14
Dužina trajanja bolesti (godine)	8±7

Nismo bili u mogućnosti da analiziramo antropometrijske (BMI, W/H) i druge biohemijske parametre (lipidni status, fibrinogen, kreatinin, urea ...) koji bi nam više rekli o stepenu metaboličke kontrole, niti prisutne komplikaci-

je, jer su takvi podaci bili evidentirani samo u malom broju zdravstvenih kartona, a neke nismo mogli ni očekivati (HbA1C, C-peptid) jer se ne određuju u našoj laboratoriji.

Distribucija glikemije po kriterijumima rizika* za bolesnike prikazana je na tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija glikemije dijabetičara po kriterijumima rizika (N=750)

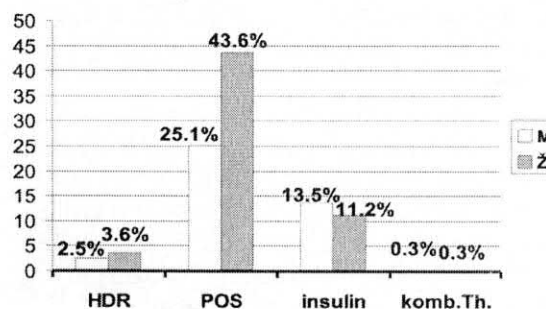
Kriterijum (glikemija mmol/l)	Broj	%	Vrednost ($\bar{X} \pm S$)	KV*
Normalno (3.8-6.1)	91	12,13	5,6±0,37	6,60%
Umeren rizik (6.2-7.8)	124	16,53	7,0±0,2	0,28%
Visok rizik (>7.8)	535	71,33	9,8±0,01	0,01%

* koeficijent varijacije

Koeficijent varijacije glikemije dijabetičara u grupi visokog rizika je veoma mali (0.10%), a još i zastupljenost bolesnika sa ovim vrednostima je veoma visoka (71.33%), što govori da su one visoke homogenosti i veoma malo variraju oko proseka (9.8±0.01 mmol/l) pa se može zaključiti da je glikoregulacija, a indirektno i ukupna metabolička kontrola, kod većine dijabetičara nedovoljna. DM1 je zastupljen sa 5.2%, a DM2 sa 94.8% kod žena i mušaraca zajedno.

Distribucija dijabetičara po polu i vrsti terapijskog pristupa prikazana je na grafikonu 2.

Grafikon 2. Distribucija dijabetičara po polu i vrsti terapije (N=750)



HDR-higijensko dijetetski režim

POS-peroralna sredstva

Insulin zavisni dijabetes melitus u osnovi je zastupljen sa 1/20 od ukupnog broja ispitanika, a svi bolesnici koji se leče insulinom (insulin zavisni u osnovi (DM1) i oni sa sekundarnom insulinskom zavisnošću (sec. IZDM2) čine 25%, što odgovara i podacima iz literature gde se kaže da za lečenje oko 25% dijabetičara treba pored dijetete uključiti i insulin, sledećih 25% treba lečiti dijetom i oralnim hipoglikemijским sredstvima, a 50% obolelih od dijabetesa može se uspešno lečiti dobro planiranim

dijetetskim režimom 1.

Od peroralnih antidijabetika najčešće su primenjivani gliklazid i glibenklamid, manji broj bolesnika je koristio i metformin, a samo jedna osoba akarbozu. Zapazili smo da je često propisivan glibenklamid umesto gliklazida i obrnuto i onim osobama čija je glikoregulacija bila dobra sa prethodnim lekom.

To je verovatno posledica nedostatka lekova na tržištu što je sigurno uticalo na lošiju glikoregulaciju kod svih dijabetičara, zbog česte promene leka ili prekida terapije u izvesnom periodu.

Po rezultatima našeg istraživanja u definisanoj populaciji značajna je zastupljenost dijabetičara koji se leče peroralnim hipoglikemijskim sredstvima (68.7%) pa se može zaključiti da se verovatno radi o primeni lakšeg terapijskog pristupa tabletama koji oslobađa, u izvesnoj meri, od primene dijetetskog režima (6.1%), što prikazuje grafikon 2.

Za osobe koje se ne pridržavaju striktno preporučene dijetete ili je ne shvataju kao deo terapije, hiperglikemija neće jedina biti povećana već, verovatno, i postprandijalne lipemije, koje su takođe od izuzetnog značaja za aterogenezu².

Sekundarni neuspeh oralne terapije progresivno raste sa dužinom trajanja bolesti pa nakon 10 godina može se javiti sekundarna insulinska zavisnost i potreba za davanjem insulina u terapiji insulin nezavisnih dijabetičara³.

Primena kombinovane terapije je indikovana nakon što je glikemija u dužem vremenskom periodu >10 mmol/l, da je deo endogene sekrecije insulina očuvan ili bolesnik gubi telesnu težinu, a što se objektivno može dokazati sniženim vrednostima C-peptida.

Rezultatima ovog istraživanja saznajemo da je zastupljenost kombinovane terapije peroralnim sredstvima i insulinom oko 1%. Zastupljenost kombinovane terapije, po našoj proceni, treba da bude veća i verovatno bi pružila veće manipulativne mogućnosti za uspešniju glikoregulaciju u toku sekundarnog neuspeha oralne terapije.

ada je reč o primeni insulina u terapiji DM2 treba voditi računa o tome da posle završetka lečenja nekih akutnih oboljenja ili stanja, tokom kojih je trebalo uvesti intermitentnu terapiju insulinom (uvek davati humani insulin-HM)⁴, ne zaboraviti da je treba ukinuti ukoliko bolesnik ima produkciju endogenog

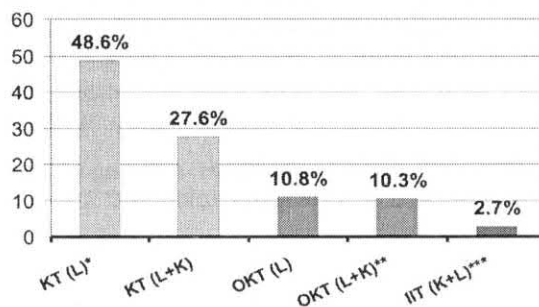
insulina i ponovo ga vratiti na lečenje peroralnim sredstvima i dijetom, jer se smatra pogrešnim ako se nastavi sa davanjem insulina³.

Uvidom u zdravstvene kartone i anamnestičkim podacima u toku istraživanja, po našoj proceni, bilo je bolesnika koji su definisani kao sec. IZDM2, a mogli bi se, verovatno, vratiti na pređašnji terapijski režim dijetom, fizičkom aktivnošću i peroralnim hipoglikemijskim sredstvima ali, s obzirom da nemamo mogućnost za procenu endogene sekrecije insulina (određivanje C-peptida), još uvek ne možemo planirati uspešno rešavanje ovog problema.

Zbog toga će mo preporučiti (ukoliko nije previše skupo) određivanje C-peptida za objektivniju procenu stepena sekundarne insulinske zavisnosti u praksi naše laboratorije ili liberalniji odnos za upućivanjem bolesnika u najbližu kliniku za endokrinologiju u slučaju postojanja indikacija.

Distribucija režima davanja insulina kod bolesnika na insulinskoj terapiji prikazana je na grafikonu 3.

Grafikon 3. Distribucija ispitanika na insulinu po režimu davanja insulina (n=185)



* konvencionalna terapija-Lente Insulin

** optimalizovana konvencionalna terapija-Insulin Lente + Kristalni Insulin

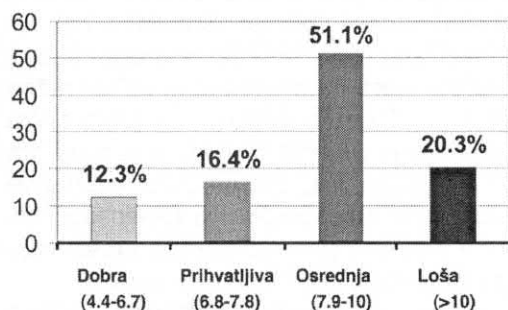
*** intenzificirana insulinska terapija-Kristalni Insulin + Lente Insulin

Prema režimu davanja insulina kod naših ispitanika (n=185) na konvencionalnoj terapiji (primenom jedne doze insulina) bilo je 76.2%, na optimalizovanoj konvencionalnoj terapiji (primenom dve doze insulina) je 21.1% i na intenzificiranoj insulinskoj terapiji (primenom više dnevnih doza insulina PEN brizgalicom) je 2.7%.

Tokom terapije dijabetesa poželjno je postići glikemiju naštinu do 6.0 mmol/l, a 2 sata posle obroka do 8.0 mmol/l ili što bliže vrednosti normoglikemiji⁴.

Stepen glikoregulacije naših ispitanika po prihvaćenim kriterijumima prikazan je na grafikonu 4.

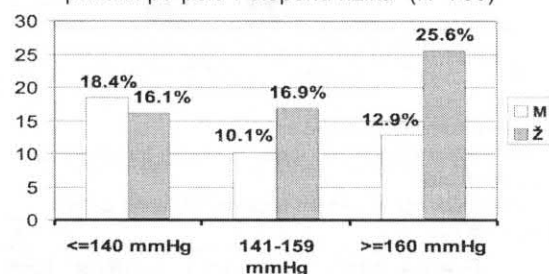
Grafikon 4. Step en glikoregulacije (mmol/l) (N=750)



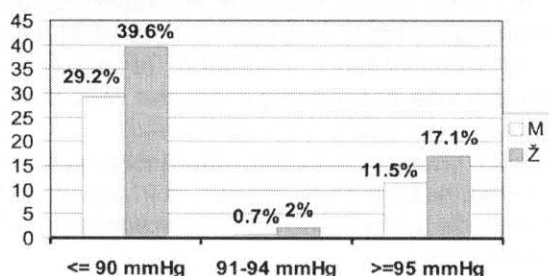
Po kriterijumima uspešnosti metaboličke kontrole dijabetesa za glikemiju na tašte, saznajemo da je kod naših ispitanika glikemija loše regulisana (>10 mmol/l) u 20.3% slučajeva i nikako nije utešan podatak osrednje regulisanosti (7.9 - 10 mmol/l) koja dominira (51.1%), a veoma je daleko od dobre glikoregulacije (4.4 - 6.7 mmol/l).

Udruženo delovanje povišenog krvnog pritiska i dijabetesa je nepovoljno za bolesnike jer brže dovodi do strukturnih promena u krvnim sudovima, a one do smanjenja perfuzionog pritiska i lošije prognoze⁵. Distribucija sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitanika po polu i stepenu rizika za bolesnike prikazana je na grafikonima 5 i 6.

Grafikon 5. Distribucija učestalosti sistolnog krvnog pritiska po polu i stepenu rizika (N=750)



Grafikon 6. Distribucija učestalosti dijastolnog krvnog pritiska po polu i stepenu rizika (N=750)

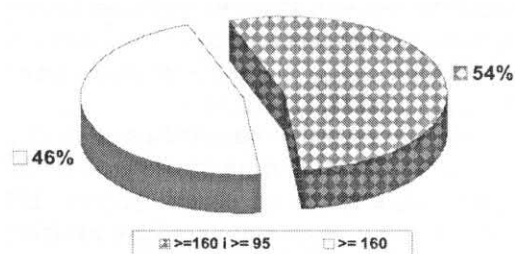


Sistolni krvni pritisak visokog stepena rizika (≥ 160 mmHg) zastupljen je sa 38.5%, a dijastolni krvni pritisak visokog stepena rizika (≥ 95 mmHg) sa 28.6%.

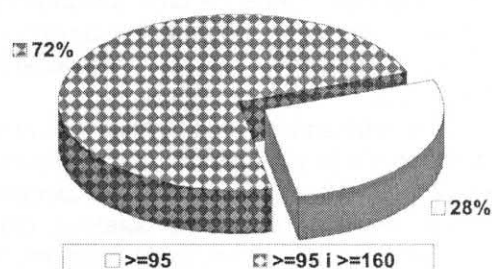
Mi smo prikazali kakav je odnos vrednosti krvnog pritiska po stepenima rizika za zdrave osobe i graničnim vrednostima za dijabetičare, dok ciljni krvni pritisak kod dijabetičara treba da bude 130/80 mmHg, a onih i sa proteinurijom 125/75 mmHg.

Na grafikonima 7 i 8 prikazana je učestalost udruženog delovanja povišenog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska sa vrednostima visokog rizika.

Grafikon 7. Zastupljenost osoba sa s-TA ≥ 160 mmHg koje imaju d-TA ≥ 95 mmHg (n=288)



Grafikon 8. Zastupljenost osoba sa d-TA ≥ 95 mmHg koje imaju s-TA ≥ 160 mmHg (n=214)



U istraživanoj populaciji od ispitanika koji imaju sistolni pritisak ≥ 160 mmHg (38.5%) više od polovine ima i dijastolni pritisak ≥ 95 mmHg, a oni koji imaju dijastolni pritisak ≥ 95 mmHg (28.6%) više od 2/3 ima i povišen sistolni krvni pritisak visokog rizika.

Regulacijom svih relevantnih parametara u prihvaćenim okvirima dobre metaboličke kontrole dijabetesnih bolesnika, sa akcentom na dobru glikoregulaciju, kao jednog od najvažnijih ciljeva, dajemo značajan doprinos primarnoj prevenciji (sprečavanju pojave) i sekundarnoj prevenciji (usporavanju toka) mnogobrojnim hroničnim komplikacijama ove bolesti, kao i bolestima u čijoj etiopatolo-

genezi DM predstavlja samostalni faktor rizika za njihovu manifestaciju (koronarna bolest, infarkt miokarda, iznenadna smrt, moždani udar, periferna arterijska bolest)².

Rešavanje zdravstvenih problema dijabetičara ne sprovodi se samo u zdravstvenim ustanovama. Od velikog značaja je adekvatan kontakt zdravstvenih radnika i bolesnika sa porodicom i strukturama uže društvene zajednice.

Sa stanovišta primarne zdravstvene zaštite sadašnje sprovođenje zdravstvene zaštite na primarnom nivou takav kontakt ne omogućava na najbolji način, jer se najčešće sprovodi kao primarna medicinska zaštita i sa tendencijom fragmentacije. Predlažemo da lekari koji rade u Savetovalištu za dijabetes imaju obavezu permanentno da prenose savremene doktrinarne stavove iz dijabetologije i organizovanom edukacijeom pripreme svoje kolege iz opšte medicine za uspešno lečenje i pravilno praćenje zdravstvenog stanja dijabetičara i tako omogućiti realizaciju reintegracije zdravstvene zaštite na primarnom nivou, uz razvijanje savetovališnog metoda rada u opštoj medicini¹ i stvaranje uslova za prestanak rada savetovališta kao samostalne institucije, a afirmisati timove opšte medicine kao mala savetovališta za sva hronična nezarazna oboljenja.

Takvu misiju lekari opšte medicine mogu ostvariti ne samo planiranom edukacijom već i dobrom evidencijom onoga što rade i evaluacijom rezultata koje postižu svojim radom.

Ovaj cilj se može ostvariti samo uz ozbiljan stručni rad i primenom dispanzerskog metoda rada podržanog računarskom opremom.

ZAKLJUČAK

Stepen glikoregulacije u definisanoj populaciji ne zadovoljava u dovoljnoj meri kriterijume dobre metaboličke kontrole.

Za bolji monitoring dijabetičara bolesnika obavezno pratiti i vrednosti HbA1C.

Radi blagovremenog uvođenja terapije insulinom kod bolesnika sa DM2, nakon sekundarnog neuspeha oralne terapije, razmotriti mogućnosti za određivanjem C-peptida u našoj laboratoriji.

Redovno pratiti što veći broj relevantnih biohemijskih parametara metaboličke kontrole

kod svih dijabetičara.

Napraviti i sprovoditi program edukacije za pacijente uz mogućnost evaluacije postignutih rezultata pomoću računara.

Sprovesti edukaciju zdravstvenih timova opšte medicine iz dijabetologije, razviti savetovališni metod rada u opštoj medicini i tako stvoriti uslove za prestanak rada Savetovališta za dijabetes kao posebne institucije u domu zdravlja.

LITERATURA

1. Žigić D. i sar.: Opšta medicina, Srpsko lekarsko društvo, Sekcija opšte medicine, Beograd, 1992.
2. Đorđević P.B., Đurić D. i sar.: Lipanor (ciprofibrat) u terapiji hiperlipoproteinemija, Sanofi-synthelabo-ZORKA Pharma, Beograd, 2000.
3. Medić-Zamaklar M.: Šećerna bolest, šta je potrebno da znaju oboleli od šećerne bolesti da bi živeli dobro i dugo, ISNGalenika, Beograd, 1995.
4. Đorđević P.B.: Savremena insulinska terapija, ICN Galenika za medicinu, farmaciju i stomatologiju, 1994; broj 5: 12-21.
5. Žigić D., Konstantinović D., Akulov D., Ivanković D., Đorđević A.: Arterijska hipertenzija i arterijska hipotenzija, Srpsko lekarsko društvo, Sekcija opšte medicine, Beograd, 1994.
6. Đorđević P.B. i saradnici.: Diabetes mellitus: Inovacije znanja I-III, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1996.
7. Medić-Zamaklar M.: Diabetes mellitus: Odabrana poglavlja I, Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd 1993.

Prim. dr Dimitar Zlatkov, spec. opšte medicine
Savetovalište za dijabetes, Z. C. Pirot
Ul. Lava Tolstoja b.b. 18300 Pirot

- PRIPREMILI SMO ZA VAS -

(pregled iz strane literature)

Priredio: Velimir Colić**BRZ RENTGENSKI TEST OTKRIVA OBOLELE KRVNE SUDOVE****(Journal of the American College of Cardiology 1988;32:1173-1178)**

Brz rentgenski test označen kao EBCT (elektron beam computed tomography - kompjuterska tomografija elektronskim snopom) precizno otkriva aterosklerotične koronarne arterije kod pacijenata merenjem količine kalcijuma u koronarnim arterijama.

Tim dr Brusa Brandidža iz Harbor - UCLA Medical Center Torrance, California, saopštava da je količina izmerenog kalcijuma u koronarnim arterijama pokazatelj koronarne opstrukcije. Tako, pacijenti koji nemaju kalcijuma u koronarnim arterijama praktično nemaju koronarnu opstrukciju i obrnuto, oni koji imaju mnogo kalcijuma, sigurno imaju koronarnu opstrukciju, koja je odgovorna za srčanu insuficijenciju. Problem se u tom slučaju rešava koronarnim by-pass-om.

Proučavanje je sprovedeno kod 125 pacijenata sa srčanom insuficijencijom, uzrasta od 23 do 74 god. Svi oni su bili pregledani

pomoću EBCT i pomoću koronarografije, 3 meseca pre ili nakon EBCT. Koronarografija pokazuje da 72 pacijenta imaju koronarnu opstrukciju, dok EBCT otkriva značajnu količinu kalcijuma u koronarnim arterijama kod istih pacijenata, a njihov broj je 71. Obrnuto, koronarografija je pokazala da kod preostalih 53 pacijenta ne postoji koronarna opstrukcija, i da kod 44 od ovih pacijenata EBCT pokazuje da u njihovim koronarnim arterijama ne postoji kalcijum.

Zaključak: EBCT sa sigurnošću od 99% postavlja dijagnozu koronarne opstrukcije, a istu isključuje sa sigurnošću od 83%, dok je EBCT bila korektna u 92% u diferencijalnoj dijagnozi koronarne opstrukcije prema drugim uzrocima srčane insuficijencije. Tim dr Brandidža zaključuje da je EBCT dostigla značajan stepen standardizacije i da se očekuje njena šira primena.

LEK PROTIV SIDE U PERIODU PROUČAVANJA**(Nature medicine - University Alabama, Birnigem)**

Lek nazvan T-20 je peptid koji kod obolelih od side smanjuje nivo virusa u krvi nakon 2 nedelje od početka lečenja.

Lek T-20 blokira gp4 - protein na površini virusa uzročnika side. Na taj način otežava se, odnosno sprečava stapanje virusa HIV (fusion inhibitor) sa ćelijskom membranom. Tako se smanjuje virusna replikacija za 50%.

Ispitano je 16 inficiranih pacijenata na univerzitetu u Alabami (Birnigem) i Severnoj Karolini. Eksperimentisalo se na čoveku -prvim inhibitorom spajanja- (fusion inhibitor). Lek T-

20 davan je intravenski u trajanju od dve nedelje, pokazao se bezopasnim, ali moćnim inhibitorom HIV replikacije u poređenju sa dosadašnjim odobrenim antiretrovirusnim shemama.

Zbog peptidne strukture malo je verovatno da će biti stvorena peroralna forma T-20, jer bi lek bio razložen u digestivnom traktu, tako da je svakodnevna upotreba zbog intravenskog davanja otežana, ali svakako sledi dalje ispitivanje leka kako bi se odredilo dejstvo u kombinaciji s drugim lekovima i njegova dugoročna perspektiva.

RAK USNE DUPLJE SE DOVODI U VEZU SA PAPILOMAVIRUSOM**(Journal of the Nacional Cancer Institute, Seattle, Washington)**

Humani papilomavirus (HPV), koji se prenosi seksualnim putem i koji je u bliskoj vezi sa etiologijom kondilomata akuminata i karcinoma grlića materice (HPV tip 16), može da bude uzrok kod malog broja nastalih karcinoma usne duplje. Glavni predisponirajući faktori nastanka karcinoma usne duplje ostaju i dalje pušenje i konzumiranje alkohola.

Proučavanje je sprovedeno u Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Vashington, kod 284 pacijenta (uzrast od 18 do 65 godine) kod kojih je postavljena dijagnoza karcinoma usne duplje, u poređenju sa 477 ljudi istog pola i uzrasta.

Ispitivanja su pokazala da pacijenti koji

imaju karcinom usne duplje u 51% pokazuju znake infekcije s HPV virusom (svaki drugi), u poređenju s 35% istih koji nemaju rak, da 26% tumora usne duplje sadrže DNK na HPV i 16,5% na HPV tip 16. Ovi poslednji bili su skloni da 1,7 puta češće razviju rak usne duplje. Kod pušača se 3,2 puta češće razvija rak usne duplje, dok kod pušača inficiranih sa HPV 16 osam puta češće.

Rizik za nastanak karcinoma usne duplje se povećava kod muškaraca koji su imali veći broj partnera, ranije počinjali s polnim odnosom i u anamnezi imali kondilomata akuminata.

- PRIPREMILI SMO ZA VAS -

KONSENZUS PANEL

Priredio: Jovica Janković

Konsenzus panel je trodnevni skup koji organizuje Američki zavod za primenu medicinskih istraživanja, i koji ima zadatak da ponudi konsenzualnu izjavu o razmatranom medicinskom problemu. Ove izjave se smatraju za važeću doktrinu o odgovarajućem pitanju, jer su plod konsenzusa više desetina najuglednijih eksperata, odabranih prema obradivanoj temi. Preko sto konsenzus izjava mogu se naći na internetu, na adresi <http://text.nlm.nih.gov/ftsr/pick?collect=nih&cc=1&ftsrK=62366&t=882979902>

Za ovaj broj Medicusa priredili smo :

Novembar u istoriji medicine

11. novembar 1785. godine rodio se Viljem Bomon, vojni lekar koji je 1822. godine imao pacijenta sa teškom ranom abdomena. Čovek je preživio, a na trbušnom zidu mu je ostala fistula iz koje se direktno ulazilo u želudac. To je omogućilo Bomonu da izvede seriju danas klasičnih eksperimenata o želudačnoj sekreciji.

13. novembar 1893. godine rodio se Eduard Doisi, biohemičar koji je, proučavajući mehanizam koagulacije, otkrio strukturu vitamina K i način za njegovu sintezu, čime je spasio život velikom broju pacijenata sa hemoragijom. Za to otkriće dobio je Nobelovu nagradu 1943. godine. Doisi je takodje izolovao estron, estriol i estradiol, ženske hormone koje obično nazivamo skupnim imenom estrogen.

14. novembra 1666. godine Ričard Lauer iz Kraljevskog medicinskog društva izvršio je prvu transfuziju u istoriji medicine, iz arterije jednog psa u venu drugog. Lauer je tako dokazao teoriju Viljema Harvija o cirkulaciji krvi iz 1628. godine, do tada odbacivanu jer je bila u suprotnosti sa učenjem Galena i Hipokrita.

20. novembar 1939. godine. Hauard Flori, patolog, i Ernst Čein, biohemičar, dobili su od Rokfelerove fondacije novac da prouče način masovne proizvodnje penicilina. Njihov rad je omogućio da masovna proizvodnja počne 1944. godine, na vreme da mnogi ranjeni vojnici Drugog svetskog rata dobiju spasonosnu terapiju. Zajedno sa Aleksandrom Flemingom, pronalazačem penicilina, oni su 1945. godine podelili Nobelovu nagradu.

22. novembar 1917. godine. Rodio se Endrju Haksli, koji je sa Alanom Hodžkinom izvršio pionirski rad na merenju prolaska električnih impulsa kroz nervno vlakno. Oni su uspeli da izmere razlike potencijala unutar i izvan membrane neurona i da pokažu ulogu jona natrijuma i kalijuma. Haksli, koji je studirao fiziku pre nego se okrenuo neurofiziologiji, dao je i jednačine koje predstavljaju jonsku teriju nervnog impulsa. Sa Hodžkinom je za taj rad podelio Nobelovu nagradu 1963. godine, ali je Hodžkin svoje ime ovekovečio proučavanjem bolesti koja se danas zove po njemu.

- NAGRADE -

Nagradu Podružnice srpskog lekarskog društva "Zaslužni doktor medicine i stomatologije" za 2002. godinu dobio je dr Dragoslav Aleksić.

Dr Dragoslav Aleksić je rođen 1960. god. u Paraćinu. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Pirotu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1984. god. Radio je kao lekar opšte prakse u Službi hitne medicinske pomoći i Službi kućnog lečenja i medicinske nege Zdravstvenog centra Pirot. Specijalistički ispit iz radiologije položio je 1992. god. u Nišu. Učestvovao je u radu nekoliko Kongresa radiologa Jugoslavije kao autor stručnih radova, kao i Kongresa radiologa Bugarske sa međunarodnim učešćem u Varni 1995. god.

U Gracu je 1998. god pohađao kurs za mlade radiologe u organizaciji Evropskog udruženja radiologa. Učestvovao je u uvođenju dijagnostičkih metoda: mamografije i kolor dopler sonografije, na Rentdgen odeljenju Z.C. Pirot.

Medicus

- INFO -

ZAPOSŁJENI LEKARI U 2002. GODINI

1. Dr Toško Ljubenov - Prijemno odeljenje
2. Dr Dejan Veličković - Prijemno odeljenje

LEKARI KOJI SU ZAVRŠILI SPECIJALISTIČKE STUDIJE U 2002. GODINI

1. Dr Marija Milošević - Antić - Interna medicina
2. Dr Aca Cvetković - Epidemiologija
3. Dr Nevenka Zoroe-Panić - Urgentna medicina
4. Dr Goran Petrović - Urologija
5. Dr Biljana Živković - Interna Medicina
6. Dr Ivica Pijanec - ORL
7. Dr Bojana Tošev - Opšta medicina
8. Dr Vesna Colić - Opšta medicina
9. Dr Marija Pejčić - Imunologija
10. Dr Zorica Pešić - Ginekologija i akušerstvo

LEKARI KOJI SU DOKTORIRALI U 2002. GODINI

1. Dr Suzana Stanković

Dr sc. med. Suzana Stanković rođena je 23.08.1961.god. u Kavadarcima a 1984/85.god završila je Medicinski fakultet u Nišu.

Od 1985. god. zapošljena je u Zdravstvenom centru Pirot u Službi opšte medicine gde se i sada nalazi na poslovima i radnim zadacima rukovodilaca preventivne i zdravstvene delatnosti na nivou doma zdravlja.

Specijalizaciju iz opšte medicine završila je 1998.god., a 2000 god. odbranila je magistarsku tezu pod nazivom " Faktori rizika za arterijsku hipertenziju u populaciji Pirota ".

Od 1994.god. aktivno je učestvovala u naučno istraživačkim projektima organizovanih na području Pirota i na teritoriji cele Srbije od strane SLD sekcije opšte medicine i Katedre opšte medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu. Bila je jedan od istraživača studije "Zdravstvene i socijalne potrebe starih lica" 1994/95.god., kao i koordinator istraživanja MCS studije 1995/96.god. na pirotskom području i "Studije supresije i otklanjanja faktora rizika za hronična masovna nezarazna oboljenja Pirotskog područja" koja je započeta 1996.god. i još traje. Član je Odbora za praćenje napredne navedene studije na nivou Srbije, član predsedništva SLD Sekcije opšte medicine, član naučnog odbora SLD Sekcije opšte medicine, član izdavačkog saveta časopisa "Opšta medicina" i član uređivačkog odbora časopisa "Medicus". Za aktivno učešće u radu, doprinosu razvoja opšte medicine i stručnom usavršavanju 1999.god. Medicinski fakultet u Beogradu dodelio je Suzani Stanković plaketu a nosilac je i diplome SLD 1997god. i diplome (1995), plakete (1997) i povelje (2000) SLD sekcije opšte medicine a dobitnik je i nagrade "Dr. Dane Žigić" za 2000.godinu.

Jedan je od urednika "Studije prevalencije faktora rizika hroničnih masovnih nezaraznih oboljenja pirotskog područja" i "Interventne studije supresije i otklanjanja faktora rizika za hronična masovna nezarazna oboljenja pirotskog područja", koje su štampane kao suplement zbornika XIX i XX stručne konferencije opšte medicine sa međunarodnim učešćem. Bila je učesnik brojnih naučnih i stručnih skupova. Autor je 20 i kooautor 47 stručnih radova objavljenih u periodu od 1994-2002.god.

Doktorsku disertaciju pod nazivom "UTICAJ MODIFIKACIJE FAKTORA RIZIKA NA REDUKCIJU ARTERIJSKOG KRVNOG PRITISKA" odbranila je 09. 09. 2002 god. pred komisijom: Prof. dr Živka Kostić, predsednik komisije; Prof. dr Velizar Stanišić, mentor i član; Prof. dr Branivoj Timotić, član, sa Medicinskog fakulteta u Kragujevcu.

- uputstvo saradnicima -

Medicus objavljuje radove koji ranije nisu objavljivi ili su objavljivi delimično. Prihvaćeni radovi se objavljuju po redosledu koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu treba dostaviti i: 1. izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; 2. potpise svih koautora; 3. ime, tačnu adresu, broj telefona za kontakt i žiro račun prvog autora. Za objavljene radove, Medicus zadržava autorsko pravo.

Radove slati na adresu: Zdravstveni centar Piroć, ul. Vojvode Momčila bb, 18300 Piroć sa naznakom "za Medicus", ili na e-mail: zcpiroć@ptt.yu.

U Medicusu se objavljuju uvodnici, naučni i stručni članci, prethodna ili kratka saopštenja, revijski radovi tipa opšteg pregleda, aktuelne teme ili analize, kazuistika, članci iz istorije medicine, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne stručne literature i drugi prilozi. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa apstraktom na srpskom i engleskom. Izuzetni članci (posebno naučni) se objavljuju na engleskom jeziku sa opširnijim apstraktom na srpskom.

Rukopisi treba da budu pregledni: tekst u dvoredu, font 10 pt, štampani u dva primerka na laserskom štampaču na formatu papira A4 i levom marginom 4 cm.

Dostaviti rad na disketi 3,5". Rad treba da bude kucan u Wordu, font Arial 10pt, latinica, line spacing: single, višeznačka podrška: Slovenian tastatura. Ne uređivati tekst: kucati samo znake interpunkcije, velika i mala slova i novi pasus (paragraf). Izbegavati BOLD i ITALIC. Dostaviti kao *.txt file. Tabele i grafikone dostaviti kao zasebne fajlove sa naznačenim redosledom pojavljivanja u tekstu. Vodite računa da budu pregledni u crno-belom varijanti. Radovi se štampaju u jednoj boji. Prispeli radovi anonimno podležu uređivačkoj obradi i recenziji. Primedbe i sugestije urednika i recenzenta se dostavljaju autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka se šalje autoru na korekturu koju treba uraditi čitko, olovkom u boji, i vratiti u roku od 5 dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

Priprema rada

Delovi rada su: naslovna strana, apstrakt sa ključnim rečima, tekst i literatura.

1. Naslovna strana

- naslov treba da bude kratak, jasan i informativan i da odgovara sadržaju rada. Podnaslove treba izbegavati.
- ispisuju se puna imena i prezimena autora sa navođenjem najviših naučnih i stručnih znanja.
- navode se puni nazivi ustanove i odeljenja u kojim je rad obavljen i mesta u kojima se ustovne nalaze.

2. Sažetak i ključne reči

Na drugoj stranici se nalazi sažetak, do 150 reči za naučne i stručne članke (250 za struktuirani apstrakt) i do 100 reči za kazuistiku, koji se piše na srpskom i engleskom jeziku. Ispod sažetka sa podnaslovom "ključne reči", dati 3-10 ključnih reči ili kratkih izraza.

3. Tekst članka

Tekst sadrži sledeća poglavlja: uvod, metode, rezultate i diskusiju. Zaključak može da bude posebno poglavlje ili se iznese u poslednjem pasusu diskusije.

U uvodu navesti cilj rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne podatke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada. Ne iznositi podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

Metode. Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili eksperimentalne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresa proizvođača u zagradi) i proceduru dovoljno detaljno da se omogući reprodukcija rezultata od strane drugih autora. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene

lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja.

Rezultate prikazati logičkim redosledom u tekstu, tabelama i ilustracijama. U tekstu naglasiti ili sumirati samo zanačajna zapažanja.

U diskusiji naglasiti nove i značajne aspekte studije i zaključke koji iz njih slede. Posmatranja dovesti u vezu sa drugim relevantnim studijama. Povezati zaključke sa ciljevima rada, ali izbegavati nesumljive tvrdnje i zaključke koje podaci iz rada ne podržavaju u potpunosti.

Literatura. Literatura se popisuje rednim brojevima pod kojima se citat pojavljuje u tekstu. Navode se svi autori ali ako broj prelazi 6, navodi se 6 i dodaje. et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Autor je obavezan da citirani rad sravnji sa originalom. Ne prihvata se citiranje apstrakta, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, nepublikovanih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu ali još nisu objavljeni navode se uz dodatak "u štampi". Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao "neobjavljeni podaci" (u zagradi).

Primeri oblika referenci:

- Stanković N, Petrović M, Ignjatović, Jevtić M, Kovacević I. Komplikacije posle primarnog hirurškog zbrinjavanja ratnih povreda kolona i rektuma. Vojnosanit Pregl 1977; 54(3): 203-8.
- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Alban (NZ): Delmar Publishers; 1966.
- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.
- Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics, 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland, 1992. p. 1561-5.

Tabele. Sve tabele se rade u Wordu na posebnom fajlu, najveće širine do 14cm, font Arial 12, line spacing single. Obeležavaju se arapskim brojevima, redosledom pojavljivanja u desnom uglu (tabela 1) a svakoj se daje poseban naslov. Objašnjenja se daju u fusnoti. Za fusnotu koristiti simbol *, **, ***... Svaka tabela mora da se navede u tekstu. Ako se koriste tuđi podaci, obavezno ih navesti kao i svaki drugi podatak iz literature.

Ilustracije. Slike (crteži, grafikoni, dijagrami, šeme) se predaju u 2(+1 na disketi) primerka, a fotografije u jednom. Fotografije treba da budu crno-bele, oštre, na glatkom papiru, formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da budu jasni i ujednačeni, a dovoljne veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poledini, tankom olovkom, označiti broj slike, ime prvog autora, gornji kraj slike i broj pod kojim se navodi u tekstu (sl.1; sl.2 itd). Ukoliko je slika već negde objavljena, treba citirati izvor.

Legenda. Za ilustraciju se pišu na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjavanje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrografije navesti unutrašnju skalu i metod bojenja.

Skraćenice i simboli. Koristiti samo standardne skraćenice. Izbegavati ih u naslovu i rezimeu. Pun naziv sa skraćenicom u zagradi treba dati kod prvog pominjanja u tekstu.

Detaljno uputstvo se može dobiti u redakciji.

010/331-571, 333-101

e-mail: medicuspi@ptt.yu

Medicus

Sadržaj:

STRUČNI ČLANCI

str. 4) B. Ćirić- Vacić

Lekovi i dojenje

str. 11) V. Jocić

Razvijenost artikulacije glasova prevremeno rođene dece starosti pet godina

str. 18) A. Ćirić

Prekanceroze i karcinomi orofacijalne regije u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji

str. 21) A. Vacić

Klinički značaj određivanja postiktalnih vrednosti prolaktina kod dece sa paroksizmalnim poremećajima svesti

str. 25) A. Cvetković

Primer sagledavanja postvaccinalnog imuniteta protiv vakcinabilnih zaraznih bolesti na terenu

str. 29) M. Marković

Laparoskopska intraluminalna (intragastrična) hirurgija - nov koncept u laparoskopskoj hirurgiji

str. 34) B. Manić

Supkutana mastektomija kod muškaraca- da ili ne? da svakako

str. 39) N. Đorđević

Akutte opstrukcije perifernih arterija

str. 44) M. Živić

Plućna tromboembolija

str. 50) S. Jotić

Tuberkuloza pluća, novi aspekt stare bolesti

str. 56) D. Marković

Guanin nukleotid regulatorni protein

str. 62) D. Zlatkov

Retrospektivna procena uspešnosti metaboličke kontrole dijabetes melitusa i buduća strategija dijabetološke zaštite u savetovalištu za dijabetes Doma zdravlja Pirot

Contents:

EXSPERT ARTICLES

page 4) B. Ćirić-Vacić

Medication and breast feeding

page 11) V. Jocić

Developed articulation fames in prematurely born children in age of five

page 18) A. Ćirić

Pricancerosis and cancerosis in orofacial area for patient on immunosupresive therapy

page 21) A. Vacić

The clinical importance of determining postical values of prolactine at children suffered from paroximal disturbance of consiousnes

page 25) A. Cvetkovic

An example of postvaccine immunity against contagious vaccinated disease on field work

page 29) M. Markovic

Laparoscopic intraluminal (intragastric) surgery- a new concept in laparoscopic surgery

page 34) B. Manić

Subcutaneous mastectomy in Male population Yes or no?

page 39) N. Djordjevic

Acute obstruction periphery artery

page 44) M. Zivic

Lung tromboembolia

page 50) S. Jotic

Lung tuberculosis, new aspects old disease

page 56) D. Markovic

Guanine nukleotide binding proteins

page 62) D. Zlatkov

The retrospective evaluation of the succes of metabolical control diabetes mellitus and the future strategy of diabetical protection in conseling office for diabetes in Health center Pirot



OMIS

K O M E R C

18300 Pirot, Ul.Prvi maj 41.; Tel.: ++381 10 333 742, ++381 10 311 254; e-mail: pakan@ptt.yu

