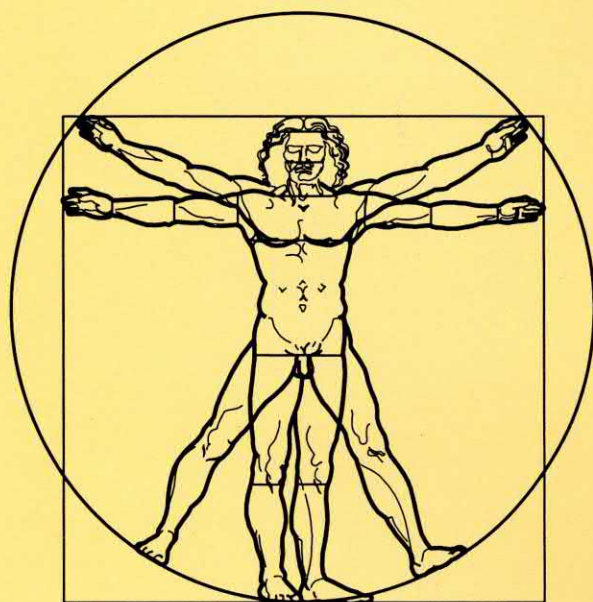


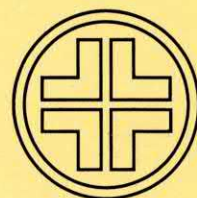
Medicus

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

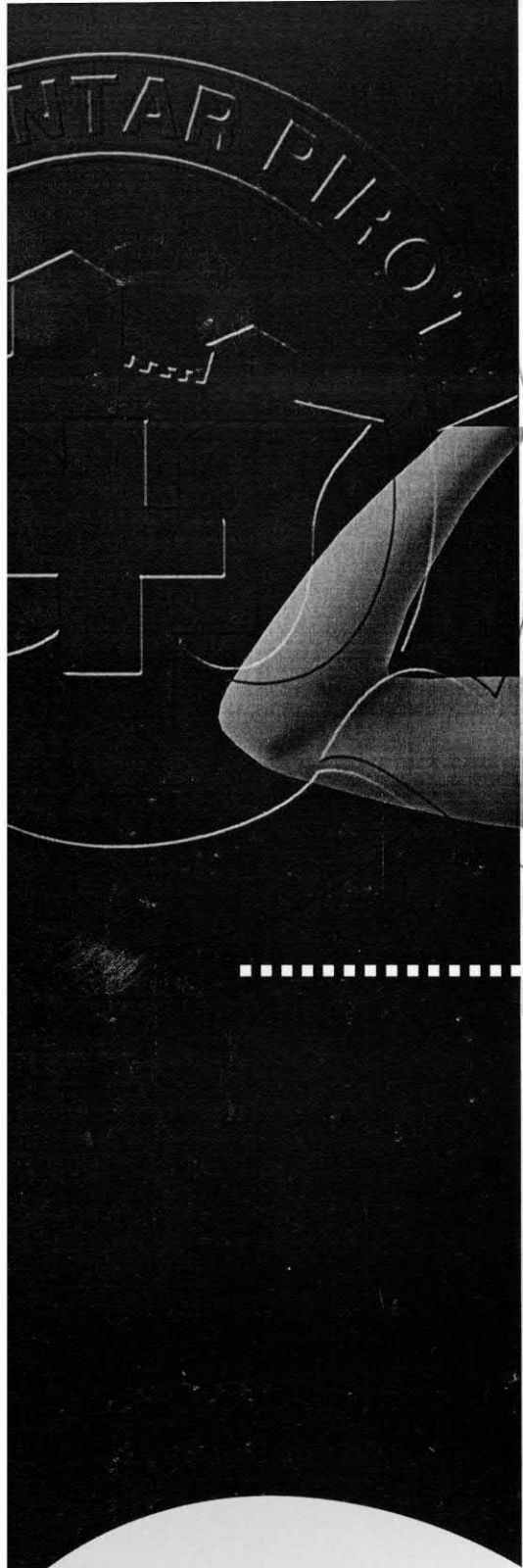
Broj 18
Decembar 2005



ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU



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



ZDRAVSTVENI CENTAR PIROT



..... Znanje i zdravlje su resursi novog milenijuma



www.zcpirot.co.yu

Medicus

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



Mr sci. med. dr. A. Lilić

Reč
glavnog
urednika

Poštovane kolegice i kolege

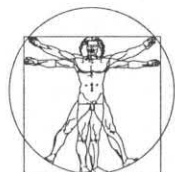
U svakom pozivu, pa i ovom našem, lekarskom, ima, neka mi bude dozvoljena sledeća metafora - cvrčaka i mrava. Cvrčaka koji olako i bezbrižno odgude svoju improvizaciju, ne razmišljajući dovoljno o posledicama, koje su, usuđujem se da kažem, uglavnom proizvod neodgovornosti. I mrava, upornih, savesnih poslenika koji tiho, sa znanjem i odgovornošću u svakodnevnom radu, ostavljaju za sobom čvrstu zgradu rezultata. U vremenu koje je pred nama sve će manje biti mesta za cvrčke, a sve više prostora za mrave. Licence, sertifikati, nove tehnologije ne pripadaju futuru drugom, već sadašnjem vremenu. Već danas, lekar može biti samo čovek koji je po svojoj duhovnoj anatomiji trodimenzionalan: čovek profesije, čovek zanata i čovek etike.

U godini koja je za nama bilo je teških trenutaka koje bi smo da što pre zaboravimo. Ali to nije rešenje. U godini koja je pred nama trudićemo se da se oni ne ponove i da ih bude što manje. Takođe je bilo i blistavih trenutaka na koje smo ponosni i naš začetak je da učinimo da ih u narednoj godini bude što više.

Nаша dužnost je da pamtimo uvek i iznova da medicina nije samo nauka veći veština uspostavljanja uzajamnog delovanja bića lekara sa bićem pacijenata. Zato medicina nikada ne sme postati unosna profesija, jer ona je uzvišena profesija.

Sa željom i nadom da ćemo u vremenu pred nama znanjem, humanošću i poštovanjem vratiti uzvišenost profesiji na dobrobit i zadovoljstvo svih vas i nas, srdačno vas pozdravljam i želim vam dobro zdravlje i ličnu sreću u ime zapošljenih u Zdravstvenom Centru Pirot.

Srdačno vaš
Aleksandar Lilić



ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU

Broj 18, decembar 2005. godine
Godina izlaza IX

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 Ćirić-Vacić
Dr Vesna Janković
Dr Jovica Janković
Dr Branimir Haviža-Lilić
Dr Bogoljub S. Manić
Dr Aca Vacić

Izdavački odbor:

Dr Radovan Ilić
Dr Grana Rančić
Dr Toško Ljubenov
Dr Milan Živić
Dr Mile Nikolić

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

Prevod:
Emilija Krstić

Naslovna strana:
Dr Aleksandar Lilić
Milan Mitković

Fotografije:
Siniša Jelenkov

štampa: "Albomina" Pirot

Tiraž: 500
YU ISSN: 0354-8902

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

tel/fax: (010) 333-101

GIST (GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORI) PRIKAZ SLUČAJA: LAPAROSKOPSKA RESEKCIJA GIST-a TANKOG CREVA

Dj.Teodorović, G.Ivić, M.Kendrišić
Služba za hirurgijske bolesti, Z.C. S.Mitrovica

UVOD

Stromalni tumori gastrointestinalnog trakta su retki tumori i čine <1% svih maligniteta GI trakta 6. Makroskopski se čini da nastaju od muskularog sloja šupljih organa GIT-a sa predominacijom želuca i tankog creva. Pretpostavljeno poreklo je dovelo do imena kao što su lejomiosblastomi i epiteloidni lejomiosarkomi. Nažalost tačno poreklo ovih tumora nije do kraja razjašnjeno, a samim tim zbog nerazjašnjene histopatogeneze i teškoća u određivanju malignog potencijala imenuju se nespecifičnim izrazom GIST (gastrointestinalni stromalni tumori). Imunohistohemijske studije pokazuju da do 94% GIST pokazuju ekspresiju CD117 (produkt c-kit gena), a Cajal-ova intersticijalna ćelija koja se imunohistohemijski indentifikuje sa CD117 i koja ima ultrastrukturne karakteristike glatkih mišića i neuroćelija, danas se smatra ćelijom iz koje potiču ovi tumori. Pokazatelj maligniteta je broj mitoza, a danas se zna da mutacija c-kit gena označava lošu prognozu kod ovih tumora.

Većina pacijenata je u dobi od 50 do 70 godina, većina studija pokazuje da nema predominacije među polovima 1-5. Ne zna se prava incidencija ali se smatra da se godišnje u SAD dijagnostikuje oko 150 novih slučajeva 6. Ovi tumori čine manje od 1% maligniteta jednaka, želuca, kolona i rektuma 6, dok u tankom crevu gde su karcinomi mnogo ređi čine do 20% neoplazmi. GIST se mogu javiti celom dužinom

GIT-a a želudac je najčešće mesto sa 52%, zatim tanko crevo 25%, potom debelo crevo 11% i ezofagus 5%. Do dve trećine ovih tumora je maligno, osim u jednaku gde su praktično svi otkriveni tumori bili benigni. U eksperimentima na životinjama aplikacijom nitrozamida izazvani su želudačni sarkomi kod pacova 7, ali faktori rizika u ljudskoj populaciji su i dalje neodređeni.

Maligni GIST obično daju simptomatologiju dok se benigni koji su po pravilu manji otkrivaju slučajno u toku pregleda (palpabilni tumor prilikom rektalnog tušea), operacije, radioloških ispitivanja i endoskopskih pregleda. Ispoljavanje simptoma zavisi od veličine tumora, lokalizacije i načina rasta. Najčešći simptomi su krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (zbog mukozne ulceracije) i bol. Mogu se javiti i gubitak apetita, disfagija, opstrukcija, perforacija i groznica 8,9,10. Ukoliko su lokalizovani u duodenumu mogu dovesti do obstruktivne žutice.

GIST pokazuju razne stepene i vrste diferencijacije tumora i ispoljavaju se kao potpuno diferencijovani mišićni (lejomiona, lejomiosarkoma), nervni (švanoma) ili tumori ganglionskog fenotipa (ganglioneurinoma), a mogu se javiti i kao mešani oblici, oblici sa inkompletnom diferencijacijom, kao i nediferencijovani oblici. Tip i stepen diferencijacije se određuje mikroskopskom i imunohemijskom analizom. Unutar istooga tumora mogu postojati

jati oblasti oblasti sa malignim i benignim karakteristikama te je neophodan detaljan pregled. Preporučuje se minimum jedna sekcija po centimetru tumorskog dijametra, kao i posebno ispitivanje makroskopski drugačijih oblasti tumora, drugačije konzistencije kao i onih oblasti koje pokazuju nekrozu i hemoragiju. Veličine tumora varira od nekoliko milimetara do preko 30 cm 11. U principu maligni tumori su veći, ali sama veličina nije pouzdani prediktor za ponašanje tumora. Makroskopski to su sivo-beličaste glatke promene, dobro ograničene i poseduju pseudokapsulu. Mogu rasti ka lumenu creva i dovesti do opstrukcije, kao i nekroze sluznice iznad tumora što dovodi do krvarenja. Ako rastu ka spolja izgledaju kao izrasline na zidu zahvaćenog organa koja pomera okolne strukture. Postojanje invazije u okolne organe, prisustvo satelitskih tumora i metastaza samo po sebi govori za malignu prirodu bolesti.

Poreklo GIST-a je i danas predmet debate. U doba pre imunohistohemije lokalizacija tumora u predelu muskularis propria je i prisustvo vretenastih ćelija navodile su na zaključak da se radi o tumorima porekla glatko-mišićnih ćelija, ali se u doba imunohistohemije i elektronske mikroskopije ovakvi nalazi moraju smatrati neadekvatnim. GIST pokazuje razne stepene ultrastrukturne diferencijacije koje poseduju mišićne, nervne i ganglionske karakteristike i često se svi oblici mogu videti u istom tumoru 12. Ali većina ovih tumora pokazuje da ne postoje specifične ultrastrukturne karakteristike ćelija tako da ih možemo krstiti kao primitivne stromalne ćelije 13.

Dominiraju dve osnovne vrste ćelija vretenaste i epitelioidne tj. okruglasti ćelijski tip. Obe vrste mogu pokazivati benigne ili maligne citološke karakteristike u smislu nuklearne polimorfije, hiperhromazije i naglašenog nukleolusa. Inflamatorni odgovor može biti različitog stepena, mononuklearnog tipa sa eozinofilnom komponentom.

Rani imunohistohejski nalazi su pokazali protivrečne podatke, što pokazuje da postoji čitav spektrom različito diferentovanih oblika unutar same grupe GIST-a. Imunoreaktivnost sa antitelima za aktin, desmin ili specifični mišićni aktin (HHF-35) pokazuje mišićnu diferencijaciju, dok S-100 imunoreaktivnost pokazuje neurodiferencijaciju. Nediferentovani tumori pokazuju samo vimentin i CD34 (humani ćelijski progenitor antigen) imunoreaktivnost. Ovi

imunohistohemijski profili pokazuju i prognostičku važnost.

Do 94% GIST-a pokazuju izraženu reaktivnost CD117 antitelo (c-kit protein), membranski receptor sa unutrašnjom komponentom koja pokazuje aktivnost tirozin kinaze 14-17. Interesantno je da se sa CD117 indentifikuju i Cajal-ove ćelije koje učestvuju u regulaciji peristaltike digestivnog trakta 18 i mogu se naći u mienteričnom pleksusu, submozi i u muskularis propria mukoze.

Ponašanje gastrointestinalnih stromalnih tumora i njihov maligni potencijal mogu se odrediti samo sa velikom verovatnoćom a ne postoji prihvaćeni stejdžing sistem.

U tabeli 1 navedeni su prognostički faktori za GIST, a nijedan faktor pojedinačno nije apsolutni pokazatelj benignog ponašanja.

Tabela 1. Prognostički faktori za GIST

	Benigni	Maligni
Veličina	< 5cm	> 5cm
Celularnost	Niska	Visoka
Nuklearni pleomorfizam	Bez ili minimalan	Može biti izražen
Nekroza	Odsutna	Prisutna
Mitoza	< 0-1 na 30-50 polja	>1-5 ili više na 10 polja
Infiltrativni rast	Odsutan	Može biti prisutan
Metastaze	Odsutne	Prisutne
c-kit mutacija	Odsutna	Često prisutna

Veličina i broj mitozu su najpouzdanije karakteristike za predviđanje malignog ponašanja. U studiji Appleman-a i Helwig-a 19 tumori manji od 6 cm imali su manje od 20% metastaza, dok su veći od 6 cm imali oko 85%. I druge studije potvrđuju lošiju prognozu ako je veličina tumora > 5cm 4,9,20,21. Nekroza u tumoru takođe je pokazatelj loše prognoze 3,4,21,22. Ipak najpouzdaniji prognostički faktor je broj mitozu, te se danas smatra da > 1-5 mitozu na 10 polja visokog uvećanja predstavlja pokazatelj malignog potencijala i slonosti ka metastaziranju. Dalje se mogu podeliti na tumore niskog malignog potencijala (<10 mitozu/10 polja) i viskog malignog potencijala (>10mitozu/10 polja). Benigni tumori imaju 0-1 mitozu/10 polja.

Mogućnost da se pouzdano dokažu GIST sa malignim potencijalom je od velike praktične važnosti. Tainguchi et al 15 su sprovedi studiju na 124 slučaja gde su ispitivali korelaciju između c-kit mutacije i prognoze i našli da je u većini slučajeva (89%) postojala ekspresija c-kit proteina (CD117), a mutacija (exon11) je

nađena u 57%. Pacijenti sa mutacijom su pokazali veću sklonost ka recidivima i viši mortalitet u odnosu na one bez tih promena.

Dijagnostička evaluacija je slična kao i kod drugih maligniteta GIT-a. Radiološka ispitivanja prikazuju glatki defekt u punjenju sa jasnim granicama, dok se endoskopski vidi protruzija zida creva sa intaktnom mukozom ili sa znakovima ulceracije i krvarenja. Endoskopska ultrasonografija je od velike pomoći pri dijagnozi jer može u nekim slučajevima diferencirati maligne od benignih lezija 23 zahvaljujući morfološkim karakteristikama. Biopsiju treba pokušati iako je većina tumora smeštena submukozno, osim u jednaku gde ako je sluznica intaktna ne treba raditi istu jer je rizik od perforacije (intraoperativne) povećan 24. CT i NMR mogu se koristiti radi preciznije evaluacije i da bi se isključile ili pokazale metastaze.

Kompletna hirurška ekscizija promene predstavlja najbolji tretman ovih lezija. Kad se tumor nalazi u jednaku preporučuje se videoasistirana torakoskopija i enukleacija zbog benigne prirode ovih lezija. Potrebno je uraditi ex tempore dijagnostiku promene kad je to moguće, da bi se eventualno isključili adenokarcinom i limfom. Ako se dokaže GIST treba ga tretirati kao malignu promenu. Pošto ne postoji prava kapsula, enukleacija nije dovoljna, ali obično tumor ne zahvata druge slojeve organa pa nije potrebna široka ekscizija. Ako prodiere u okolno tkivo potrebna je en block resekcija. Retko se javljaju limfne metastaze (<10%), te je ekstenzivna limfadenektomija nepotrebna. Posebnu pažnju treba obratiti na rupturu i intrabdominalno rasejavanje tumora jer je povezano sa povećanim rizikom od peritonealnog recidiva 22. Laparoskopska resekcija je tehnički moguća i opisana 25 ali za sada nije široko prihvaćena zbog sumnji u radikalnost same intervencije.

Petogodišnje preživljavanje kreće se od 21% do 88% u raznim studijama u zavisnosti od osobina samog tumora i radikalnosti hirurškog zahvata 26-29.

Zbog tendencije ovih tumora da daju kasne metastaze, većina se javlja u prvih dve godine, ali tumori sa niskim mitotičkim indeksom mogu dati metastaze i posle 10 godina, preporučuju se česte kontrole ovih pacijenata i dugotrajno praćenje 30.

U studiji koju je sproveo DeMatteo i sar. 31 razmatra se grupa od 200 pacijenata u periodu od 16 godina i navode se vrednosti od 52% i 67% za lokalne i udaljene recidive.

Podaci i studije koji govore o svrsishodnosti resekcije recidiva su malobrojni ali ako stanje pacijenta to dopušta i postoje simptomi, ne postoje razlozi da se operacija ne uradi, što poboljšava preživljavanje pacijenata sa tumorima koji imaju niski stepen maligniteta, a preživljavanje je neizmenjeno kod onih sa visokim stepenom maligniteta. Smatra se da je interval bez pojave recidiva duži od 12 meseci povoljan prognostički faktor i treba pokušati agresivnu metastazektomiju 32,33.

O delotvornosti i primeni hemoradioterapije takođe ima malo podataka³⁴, sa retrospektivnim serijama i malim brojem pacijenata i različitim protokolima. Najčešće je korišten Adriamycin, ali ne postoje podaci koji bi potvrđivali delotvornost hemioterapije, kao ni kontrolisane studije o tome 33.

Intraperitonealna hemoterapija je istraživana u radovima Karakousis-a 35 i Sugarbaker-a 36, a petogodišnje stope preživljavanja su iznosile 7% i 12%.

Radioterapija je još veća nedoumica uzevši u obzir njen efekat na okolna tkiva. Neki autori preporučuju intraoperativno zračenje 37.

Do 2000. godine hirurgija je bila jedini efikasan tretman, a tada je prvi pacijent tretiran Glivec-om - Gleevec®, Novartis (imatinib mesylat) 38, a u narednim godinama više od 2000 pacijenata je uključeno u prospektivne studije o efikasnosti ovoga leka koje su ustanovile da je bolest zaustavljena u 80% do 90% pacijenata sa samo 10%-15% pacijenata koji su umrli prve godine po pojavi metastaza, dok je prosečno preživljavanje uz ranije tretmane bilo manje od 12 meseci 39. Imatinib (STI571 = Glivec) je analog fenilaminopirimidina koji se može uzimati oralno, a mehanizam akcije sastoji se u kompetitivnom vezivanju za ATP receptor specifičnih tirozin kinaza tj za produkte c-kit gena (CD 117 pozitivni), inhibirajući njihovu aktivnost i na taj način ostvarujući antitumorski efekat.

Ovi rezultati terapije imatinibom su svakako zadivljujući i ohrabrujuća ali je potrebno dalje kliničko ispitivanje i procena, a treba napomenuti da postoje izveštaji o razvijanju rezistencije na lek 40.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent K.J. u dobi od 75 godina primljen je zbog elektivne laparoskopske holecistektomije. Glavne tegobe pacijenta su bolovi u pre-

delu ispod desnog rebarnog luka koji su izraženi posle obroka. Laboratorijske vrednosti su bile u granicama normale, UZ abdomena pokazuje hronični kalkulozni holecistitis, RTG pluća osim umerenog proširenja srčane senke ne pokazuje patološke nalaze. Od ostalih oboljenja postoji hronična hipertenzivna kardiomiopatija koja je redovno kontrolisana i lečena, uz saglasnost kardiologa za predstojeći operativni zahvat.

Laparoskopska holecistektomija je izvedena na klasičan način bez ikakvih problema, ali se pri eksploraciji trbušne duplje zapaža tumefakt koji je priraslicama povezan za prednji trbušni zid u desnom ingvinalnom predelu. Optika je premeštena na gornji port a umbilikalni i jedan od desnih portova iskorišteni kao radni, uz postavljanje pacijenta u Trndelenburgov položaj te se učini disekcija peritonealnih priraslica između tumora i prednjeg trbušnog zida, i liberalizuje promena koja pripada tankom crevu, veličine oko 5 cm u prečniku, sivoružičaste boje i zahvata oko polovine cirkumferencije. Nije postojalo urastanje promene u peritoneum nego su u pitanju bile samo priraslice koje su rešene oštrom disekcijom uz prethodnu elektrokauterizaciju. Potom se hvatanjem za makroskopski nepromenjeni zid creva u neposrednoj blizini promene, eksteriorizira deo tankog creva sa tumorom u predelu umbilikusa gde je proširen otvor oko porta. Učini se resekcija tankog creva sa T-T anastomozom, postavi dren u Duglasov prostor, potom desulfacija i sutura otvora na prednjem trbušnom zidu. Trajanje operacije je bilo 80 minuta, bez intraoperativnih, ni neposrednih postoperativnih komplikacija, peristaltika uspostavljena trećeg postoperativnog dana kada je započet unos per os, a pacijentkinja je otpuštena na kućno lečenje sedmog postoperativnog dana.

Patohistološki nalaz opisuje tumor promera 7 x 5 x 3,5 cm, težine 90 gr sa poljima krvarenja i 1 MF/10 HPF, histološki u najvećem delu građen kao gltkomišićni tumor sa fokalnom čelijskom atipijom. Zaključak: GIST tankog creva naverovatnije niskog malignog potencijala.

Učinjen je CT abdomena mesec dana po operaciji koji ne pokazuje patološke promene. Kontrola ponovo posle šest meseci sa laboratorijskim nalazima, UZ abdomena i RTG pluća koji su u granicama normale, a kontrolni CT posle godinu dana ne pokazuje patološke promene.

ZAKLJUČAK

Uprkos modernim tehnikama u patologiji, GIST i dalje predstavljaju nedoumicu u pogledu

dijagnoze, klasifikacije i prognoze. Za sada ne postoji precizan stejdžing sistem.

CD117 je specifični marker za GIST koji može pomoći kod dijagnostičkih dilema, a broj mitotičkih ostaje najpouzdaniji faktor za određivanje malignog potencijala. Agresivni hirurški tretman je najbolji terapijski pristup, a terapija imatinibom (Gleevec®) i pored fantastičnih početnih rezultata zahteva dalja ispitivanja u vezi dugoročnog ishoda, doziranja, tolerancije i rezistencije na lek, kao i daljeg tretmana kod pacijenata koji imaju pokazuju progresiju bolesti i pored terapije. Pošto mnogi tumori sa niskim malignim potencijalom mogu da metastaziraju posle više godina dugoročno praćenje i česte kontrole su neophodne.

LITERATURA

1. Spiliotis J, Scopa CD, Kyriakopoulou D, Pitsis A. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a 10 year experience. *Eur J Surg Oncol* 1992;17:580-4.
2. Ng E-H, Pollack RE, Romshdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1991;69:1334-41.
3. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-187.
4. Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996; 119:171-7.
5. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a study of 56 cases for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56: 2242-50.
6. Licht JD, Weissmann LB, Antman K. Gastrointestinal sarcomas. *Semin Oncol* 1988;15:181- 8.
7. Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. *Cancer* 1984;53:1088-92.
8. He LJ, Wang BS, Chen CC. Smooth muscle tumors of the digestive tract: report of 160 cases. *Br J Surg* 1988;75:184-6.
9. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1991;214:569 -74.
10. Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors. *Prob Gen Surg* 1999; 16:107-13
11. Myerson RJ, Michalski JM. Gastrointestinal stromal tumors. In: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, and Therapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:575- 84.
12. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diag Pathol* 1996;13:297-313.
13. Appelman H. Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make a difference? In: Goldman H, Appelamn H, Kaufman N, eds. *Gastrointestinal Pathology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990:220-46.
14. Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implications of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases?

Adv Anat Pathol 1999;6:19-40.

15. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59: 4297-300.

16. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577- 80.

17. Seidel T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 1999;34: 416-24.

18. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Roddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:377-89.

19. Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.

20. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.

21. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-7.

22. Ng E-H, Pollack RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal sarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68 -77.

23. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468 -73.

24. Bonavina L, Segalin A, Rosati R, Pavanello M, Peracchia A. Surgical therapy of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg* 1995; 181:257- 62.

25. Aogi K, Hirai T, Mukaida H, Toge T, Haruma K, Kajiyama G. Laparoscopic resection of submucosal gastric tumors. *Jpn J Surg* 1999;29:102- 6.

26. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long-term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* 2003, 92:195-199.

27. Liberati G, Lucchetta MC, Petraccia L, Nocchi S, Rosentzweig R, De Matteis A, Grassi M. Meta-analytical study of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Clin Ter* 2003, 154:85-91.

28. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002, 20:3898-3905.

29. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J,

O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001, 8:50-59.

30. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002, 10:81-89.

31. DeMatteo RP, Lewsi JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51- 8.

32. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; 88:66 -74.

33. Pidhorechly I, Cheney RT, Lraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.

34. Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma (GIST): a review of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:297-305.

35. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Intraperitoneal chemotherapy in disseminated abdominal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:496-8.

36. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61.

37. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcoma of the gastrointestinal tract: separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg* 1991;214:569 -74.

38. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344:1052-1056.

39. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology (Switzerland)* 2003, 65(3) p 187-97.

40. Miyake M, Takeda Y, Hasuike Y, et al. A case of metastatic gastrointestinal stromal tumor developing a resistance to STI571 (imatinib mesylate). *Gan To Kagaku Ryoho* (Japan), Oct 2004, 31(11) p1791-4.



PROMENA AKTIVNOSTI NEKIH ENZIMA ANTIOKSIDATIVNOG SISTEMA U KRVI OBOLELIH OD EHINOKOKE JETRE

Mr sc med dr Aleksandar Lilić, hirurško odeljenje bolnice Piroć

Puk.prof.dr Nebojša Stanković, Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju VMA Beograd

Dr Zorica Saičić, Institut za biološka istraživanja " Siniša Stanković " Beograd

SAŽETAK: Ehinokokna bolest jetre je parazitaro oboljenje čoveka, nastalo prodorom i razvojem larvene forme pseće pantljičare u jetri čoveka. Tom prilikom nastaje snažna imuna reakcija domaćina koji se brani od nepoznatog infektivnog agensa, pre svega aktivacijom sistema komplementa i komplement zavisnim imunim odgovorom. Ipak, neke forme embriona heksakanta prežive i razviju se u larveni oblik sa svim mogućim fatalnim posledicama po organizam čoveka. Mehanizmi te odbrane još nisu do kraja razjašnjeni, ali se već zna da postoji nekoliko mehanizama na cističnom zidu koji inaktiviraju sistem komplementa. Mi smo pretpostavili da se parazit brani i blokiranjem oštećenja koja izazivaju slobodni radikali oslobođeni iz efektorskih ćelija imune odbrane, pre svega makrofaga. U tom smislu smo ispitivali da li postoji promena aktivnosti dva enzima antioksidativnog zaštitnog sistema u serumu obolelih od ehinokokne bolesti: glutation peroksidaze i glutation transferaze - selen zavisnih enzima. Za njih smo se odlučili s obzirom na činjenicu da je Ozen (1992) konstatovao pad koncentracije selena u krvi obolelih od ove bolesti. Mi smo takodje dokazali pad koncentracije ovog elementa u serumu naših ispitanika, ali i došli do novog podatka: da postoji i značajan pad aktivnosti enzima glutation-peroksidaze koji je zavistan od selena. Blokiranjem aktivnosti ovog enzima " jedenjem selena", larva ehinokoka onemogućava proces lipidne peroksidacije, a samim tim i oštećenja svojih membranskih lipida i drugih ciljeva u ćeliji. Time smo pokazali da postoji još jedan, nov način kako ona uspeva da preživi imuni odgovor domaćina. Ovo istraživanje je pokazalo i da aktivnost glutation reduktaze nije statistički značajno promenjena.

KLJUČNE REČI: echinococcus granulosus, jetra, glutation-peroksidaza, glutation reduktaza, antioksidativni sistem (AOS).

SUMMARY: Echinococcus liver disease is a parasite disease that affects a human. It appeared by developing of a dog tapeworm in the form of larva in a human liver. In that case the strong immune reaction appears in a host defending him self from unknown infective agents, first of all by activating the system of complement and the complement of dependent immune response. However, some forms of embryos of hexacant survived and developed into larva with fatal consequences to a human organism. The way how to protect and defense against it has not completely explained yet. But, it is know that there are some mechanisms of defense against it on the cystic wall that activates the system a complement. We assumed that the parasite defenses itself by blocking the damages appeared by the free radicals released from effectors cells of and immune defense, first of all from macrofage.

Therefore, we examined if there is a change of activity of to enzymes of anti oxidative protective system in the serum to those who are affected from echinococcus disease: glutation peroxidasa and glutation tansferasa - selenium of dependent enzymes. We have decided for them taking into the consideration the lower values of selenium in blood to someone who suffered that disease.

We also proved a lower concentration of that element in the serum of the examined patients. Also, we got to the fact that there is a significant decrease in activity of a serum glutation peroxidasa which is independent of selenium. Blocking the activity of that serum by "destroying" the selenium, larva ehinococca makes impossible the process of lipid peroxidation, and in that way caused the damaging of its lipid membrane and other aims in the cell. By that we have presented that there is another way how it succeeds to overcome the immune response of a hosts. This research presented that the activities glutation reductasa statistically hasn't changed a lot.

KEY WORDS: *echinococcus granulosus, liver, glutation peroxidasa, glutation reductasa, anti oxidative system (AOS).*

UVOD

Humana ehinokoza je parazitarna, cistična bolest čoveka koja nastaje invazijom i razvojem larvene forme Teniae Echinococcus u organizmu čoveka. Početkom osamdesetih godina prošlog veka, razvijene (naročito zapadnoevropske) zemlje praktično su eradicirale ovu bolest na svojim teritorijama. Tako se njena distribucija svela na prostor južnog dela balkanskog poluostrva (gde spada i naša zemlja), oko Mediterana, bliskog istoka, Australije, Kine i Južne Amerike, dakle na područja sa umerenom klimom i razvijenim stočarstvom t.j. ovčarstvom (El Mufti 1989, Stanković 1991). U godinama s kraja dvadesetog veka, usled pojave ratova i izbeglica sa ovih prostora u evropske zemlje, one su se ponovo srele sa problemom Ehinokokoze, koja je tako iznova aktualizovana praktično u svetskim razmerama.

Incidenca humane infekcije je oko 2 obolela na 1000 stanovnika, ali je sigurno i veća u ruralnim područjima najpogodjenijih regiona. (Petrović 1989).

Echinococcus granulosus je mala glista iz roda Cestoda, koja kao parazit živi fiksirana u crevu životinja koje su glavni i definitivni domaćini: pas, vuk, lisica... Ona je najmanja od svih poznatih pantljičara i dostiže veličinu od 3 do 9 mm. Sastoji se od glave (scolex-a) i tri segmenta (proglotis-a). Na vrhu glave je mišićni rostelum sa dva venca hitinskih kukica iz kojih su četiri pijavke. Proglotide su hermafroditske gradje, tako da se u poslednjoj, gravidnoj proglotidi nalazi od 400 do 1000 zrelih jaja koja sadrže onkosferu (embrion heksakant). U crevu psa može biti i do 30.000 crva (El Mufti, 1989). Preko fecesa psa, jaja dospevaju u spoljašnju sredinu, a zatim u digestivni trakt prelaznog domaćina: čoveka, medveda, ovce, svinje, koze, govečeta, zeca, veverice... Pod uticajem

HCl i duodenalnog soka onkosfera gubi opnu i oslobadja se heksakantni embrion. On će kapilarnom mrežom tankog creva dospeti u sistem vene porte i jetru gde će se najverovatnije zadržati. Vreme njegove pojave u lobulusu jetre je oko 12 časova. Mesec dana kasnije u parenhimu jetre se može videti vezikularni nodus veličine oko 1mm koji sadrži Echinococcus u promeru 250 do 300 um i on predstavlja larvu. U drugom mesecu larva je dvostruko veće zapremine, vodenasta je i ima kutikularnu i germinativnu membranu (Brumpt, 1949). U narednih 3 do 5 meseci mnoge ciste idu u regresiju i bivaju zamenjene fibroznim nodusom sa kasnijim taloženjem kalcijumovih soli. To dokazuje da imuni sistem preko eozinofila (fagocitoza) i sistema komplementa ima ulogu u savladjivanju parazitarne larve. U slučaju da ehinocista preživi odbrambenu reakciju domaćina, ona vremenom raste i bolest ulazi u asimptomatsku fazu koja može trajati i više godina od početne infekcije. Potpuno formirana ehinokokna cista se sastoji iz kutikularne membrane, germinativne membrane, vezikula proligrere sa protoskoleksima, hidatidne tečnosti i membrane adventicije.

Imuni odgovor domaćina stimulišu larveni antigeni (onkosfere, germinativna i hidatidna membrana i protoskoleksi). U toku rane infekcije parazit aktivira komplement i komplement zavisni imuni odgovor. Prilikom diferencijacije u hidatidnu cistu, cistični zid aktivira domaćinov komplement. Međutim, reakcija nije jaka zbog mehanizma na cističnom zidu koji inhibiraju aktivaciju komplementa (Ferreira, 2000). Bolesnici sa ehinokokom imaju povišene vrednosti IgG i IgM za specifične antigene ciste. Hirurška intervencija dovodi do povećanja količine antitela sa maksimumom od druge do šeste nedelje postoperativno, a nakon 6 do 12 meseci nivo antitela se vraća na normalu, ako je egzereza bila kompletna.

Antioksidativni zaštitni sistem

U kasnom prekambrijumu, pre oko 2×10^8 godina, u atmosferi se pojavio molekularni kiseonik u onoj količini koja je pokrenula novu etapu u razvoju živog sveta, a to je aerobna evolucija. I ako je neophodan za aerobni oblik života, kiseonik može biti i toksičan. To je u svojim radovima prvi konstatovao Luj Paster (Saičić 1991). Kod viših organizama i čoveka najosetljivija na razaranje kiseonikom su pluća i oči, a zatim i centralni nervni sistem. Visoka koncentracija kiseonika može da izazove reakcije opšteg stresa "kod životinja, kao i stimulaciju većine endokrinih žlezda (Fridovich, 1974).

Za vreme metaboličkih procesa u ćelijama aerobnih organizama najveći deo molekularnog kiseonika se redukuje do vode, tako što se na svaki molekul kiseonika vezuju četiri elektrona. Ta reakcija se odvija na unutrašnjoj strani mitohondrijalne membrane, kada nastaju dva molekula vode. Pokazano je da je aerobni način života povezan sa produkcijom slobodnih radikala kiseonika, koji mogu da oštete žive organizme (Packer, 1990). Ako se molekularni kiseonik redukuje manjim brojem elektrona nastaju delimično redukovana i toksični međuproizvodi metabolizma, koji se još nazivaju i slobodni radikali kiseonika. U koliko se molekularni kiseonik redukuje jednim elektronom nastaje superoksid anjon radikal $O_2^{\cdot -}$. Divalentnom redukcijom kiseonika nastaje vodonik peroksid H_2O_2 koji nema nesporene elektrone i nije radikal, ali može da učestvuje u stvaranju veoma toksičnog hidroksil radikala OH. Zbog relativno slabe kovalentne veze H_2O_2 se razgrađuje i dovodi do stvaranja OH koji može da nastane i troelektronskom redukcijom molekulskog kiseonika. Neke reaktivne vrste kiseonika mogu da nastanu ne samo redukcijom, već i dovodjenjem energije molekulskom kiseoniku. Tako nastaje singlet kiseonik koji nema nesporene elektrone i nije radikal, ali je izuzetno toksičan.

Slobodni radikali i druge reaktivne vrste kiseonika, najvećim delom nastaju u mitohondrijama ćelija, ali i u ćelijskim membranama, peroksidomima, mikrozomima, inflamatornim ćelijama i fagocitima i odgovorni su za nastanak mnogih oštećenja u ćeliji. Postoje tri mehanizma koji dovode do toga: interakcija slobodnih radikala sa biološkim strukturama, pri čemu nastaju kovalentne modifikacije makromoleku-

la, a prvenstveno proteina i nukleinskih kiselina, razaranje membranskih lipida u procesu lipidne peroksidacije i na kraju formiranje neradikalnih produkata koji specifično napadaju različite ciljeve u ćeliji. Pored neorganskih, u ćelijama mogu nastati i organski radikali.

Kako bi se sprečila, ograničila i popravila oštećenja nastala delovanjem slobodnih radikala kiseonika, tokom evolucije aerobnih organizama razvio se antioksidativni zaštitni sistem, koji obuhvata primarnu i sekundarnu antioksidativnu zaštitu. Primarna antioksidativna zaštita obuhvata enzimске i neenzimске komponente (Cadena, 1989). U enzimске komponente antioksidativne zaštite uključeni su enzimi: superoksid - dismutaza (SOD), katalaza (CAT), glutation peroksidaza (GSH-Px), glutation-S-transferaza (GST), glutation reduktaza (GR), kao i neki drugi enzimi. Neenzimске komponente sistema čine supstance rastvorljive u mastima (vitamin E, vitamin A i bilirubin) i supstance rastvorljive u vodi (vitamin C, mokraćna kiselina, albumin, taurin, cistein, glutation, ceruloplazmin, transferin, glukoza, flavonoidi, rutin i kvarcetin).

Sekundarnu antioksidacionu zaštitu čine protein-specifične oksidoreduktaze, protein-ADP-ribozil transferaze i ATP i Ca^{++} nezavisne proteaze.

U normalnoj ćeliji postoji ravnoteža između produkcije slobodnih radikala i njihove eliminacije. Međutim, svaka povećana produkcija ili samnjena antioksidaciona zaštita ćelije izaziva antioksidacioni stres koji može biti indukovano različitim faktorima spoljašnje sredine (UV zračenje, mikroorganizmi, malnutricija, stres i sl.) (Ray, 2002). Ćelije koje su jako osetljive na antioksidacioni stres su eritrociti. Oni zbog stvaranja hidroksil radikala i njime izazvane peroksidacije membranskih lipida smanjuju membransku propustljivost kao jednu od glavnih funkcija membrane, a što posledično ometa prenos kiseonika tkivima sa svim konsekvencama koje iz toga mogu proizići.

CILJ RADA

Polazeći od činjenice da se ingestija parazita dešava u mnogo slučajeva, te da (zahvaljujući dejstvu imunog sistema domaćina tokom trećeg do petog meseca od infestacije) mnoge larve ne prežive, postavljen je cilj ovog rada: da se utvrdi da li razvoj živog (preživelog) larvenog oblika *Echinococcus granulosus*-a u

jetri ima uticaj na aktivnost pojedinih enzima antioksidacionog zaštitnog sistema u krvi obolelih, odnosno da li postoji zavisnost promena aktivnosti pojedinih enzima antioksidacionog sistema sa pojavom ehinokokne bolesti jetre. U tu svrhu određivana je aktivnost glutathion-peroksidaze (GSH-Px) i glutathion reduktaze (GR).

MATERIJAL I METODE

Tokom izrade rada korišćena je krv dobijena od pacijenata obolelih od ehinokokne bolesti jetre koja je klinički, EHO sonografski, CT-om i serološki potvrđena. Uzorci su dobijani sa hirurškog odeljenja Zdravstvenog Centra Piroć, kao i sa Klinike za opštu i vaskularnu hirurgiju Vojnomedicinske Akademije u Beogradu.

Svi pacijenti su podeljeni u tri grupe: 1. grupa je bila kontrolna sa ukupno 18 pacijenata, 2. grupu su činili oboleli od ehinokokoze pre operacije i imala je 8 pacijenata, 3. grupu su činili oboleli od ehinokokoze nakon operacije i imala je 10 pacijenata.

Centrifugiranjem krvi na 5000 rpm u trajanju od 15 minuta odvajana je plazma od eritrocita. Zatim su oni ispirani tri puta sa po 2ml fiziološkog rastvora držanog na sobnoj temperaturi i centrifugirani tri puta po 10 minuta na 5000 rpm. Jenom mililitru ispranih eritrocita davano je tri mililitra hladne destilovane vode, a zatim su uzorci ostavljani da liziraju na ledu (0°C) uz povremeno mućkanje (Mc Cord i Fridovich, 1969). U ovako pripremljenom lizatu određivana je količina hemoglobina i na osnovu te količine lizat je razblaživan do količine hemoglobina od 5 g%. To razblaženje je dalje korišćeno za određivanje aktivnosti enzima glutathion - peroksidaze (GSH-Px). U lizatu su određivane i aktivnosti enzima glutathion reduktaze (GR).

Određivanje količine hemoglobina u lizatu eritrocita

Količina hemoglobina (Hb) u lizatu eritrocita određivana je cijanmethemoglobinskom metodom (Drabkin i Austin, 1935). Princip metode sastoji se u tome što se hemoglobin oksiduje fericijanidom u methemoglobin koji reaguje sa KCN iz reagensa pri čemu nastaje stabilan obojeni kompleks cijanmethemoglobina. Rastvori: Drabkin-ov reagens: 330 mg Kalijumheksacijanoferata, 326 mg Kalijum cijanida, 50 ml Fosfatnog pufera pH 7.0 i dopuniti do 250 ml destilovanom vodom. Rastvor je postojan

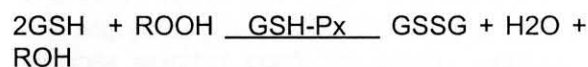
u tamnoj boci na sobnoj temperaturi.

Aparati: Analitička vaga ("Mettler" Switzerland), Tehnička vaga ("Preciza", Switzerland), Elektrovibrator ("Heidolf", Germany), Spektrofotometar ("Shimatzu" UV - 160, Japan) i pH - metar ("WTW", Germany).

Eksperimentalni postupak: u 5ml Drapkin-ovog reagensa dodaje se 20 uL lizata eritrocita. Rastvor se posle mućkanja inkubira 15 minuta u mraku na sobnoj temperaturi. Apsorbanca se meri spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 545 nm prema slepoj probi (destilovana voda). Količina hemoglobina izražena u g% izračunava se prema formuli: $Hb (g\%) / 100 \text{ ml krvi} = Abs \times 36.77$. Količina hemoglobina izražena u mM/L krvi izračunava se prema sledećoj formuli: $Hb (mM/L) = (Hb g\% \times 10) / 16.11$

Određivanje aktivnosti glutathion - peroksidaze (GSH-Px)

Aktivnost glutathion peroksidaze (GSH-Px) u lizatu eritrocita određivana je metodom Marala (1977) koja predstavlja modifikovanu metodu Gunzler-a (1972). Aktivnost GSH-Px se određuje u uzorcima koji sadrže 5 g% hemoglobina, tako da se u lizatu eritrocita prvo odredi količina hemoglobina, a onda se lizat razblažuje destilovanom vodom do pomenute koncentracije od 5 g%. Princip metode se sastoji u osobini GSH-Px da katalizuje oksidaciju redukovanog glutathiona (GSH) u oksidovani glutathion (GSSG) uz redukciju velikog broja hidroperoksida:



Redukciju GSSG u GSH katalizuje enzim glutathion reduktaza (GR) uz oksidaciju nikotinamadenindinukleotid fosfata (NADPH) kao koenzima:



Aktivnost enzima GSH-Px određuje se spektrofotometrijski praćenjem oksidacije NADPH u NADP uz prisustvo glutathion reduktaze na talasnoj dužini od 340 nm.

Rastvori: 0,5 M fosfatni pufer pH 7,0, 0,2 mM NADPH u 1% NaHCO₃, 1 mM GSH, 0,03 M t-butil hidroperoksida i GR tip III iz pekarskog kvasca, specifične aktivnosti od 150 jed./mg proteina.

Aparati: Analitička vaga ("Mettler", Switzerland), tehnička vaga ("Precisa", Switzerland), elektrovi-brator ("Heidolf", Germany), UV/VIS spektrofotometar ("Shimadzu", UV-160 Japan) i pH metar ("WTW", Germany).

Eksperimentalni postupak: u kvarcnu kivetu za analizu dodaje se oko 0,05 mL uzorka lizata eritrocita koncentracije hemoglobina od 5 g% 0,05 mL Drabkin-ovog reagensa, 1,6 mL destilovane vode, 0,6 mL rastvora NADPH, 0,3 mL fosfatnog pufera, 0,3 mL rastvora GSH, 0,1 mL t-butil hidroperoksida, a reakcija počinje dodavanjem 5 uL GR ili oko tri jedinice. Drabkin-ov reagens se dodaje u reakcionu smešu kako bi se sav hemoglobin preveo u stabilan cijanmethemoglobin i tako sprečio peroksidativni efekat hemoglobina. Apsorbanca se očitava na temperaturi od 25 stepeni C na talasnoj dužini od 340 nm u periodu od dva minuta. Aktivnost GSH-Px u lizatu eritrocita izražava se u nanomolima oksidovanog NADPH u minutu na miligram hemoglobina (n mol NADPH/min/g Hb).

Odredjivanje aktivnosti glutathion-reduktaze (GR)

Lizat eritrocita

Aktivnost enzima glutathion transferaze u lizatu eritrocita odredjivana je po metodi koju su opisali Glatzale i sar. 1974. Metoda se zasniva na sposobnosti GR da katalizuje redukciju oksidovanog glutathiona (GSSG) sa NADPH do redukovanog glutathiona (GSH) uz istovremenu oksidaciju NADPH do NADP⁺.



Oksidacija NADPH prati se spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 340 nm.

Rastvori : 0.5 M fosfatni pufer pH 7,4, 0.5 mM EDTA, 2 mM GSSG i 0.1 mM NADPH

Aparati: Analitička vaga ("Mettler", Switzerland), tehnička vaga ("Precisa", Switzerland), elektrovi-brator ("Heidolf", Germany), UV/VIS spektrofotometar ("Shimadzu", UV.160, Japan) i pH metar ("WTW", Germany).

Eksperimentalni postupak: u kvarcnu kivetu sipa se 2mL destilovane vode, 0.1 mL EDTA, 0.6 mL fosfatnog pufera (držati kivetu na ledu), odredjena količina uzorka, zavisno od aktivnosti GR 0.1 mL GSSG i reakcija započinje

dodatkom 0.1 mL NADPH. Apsorbanca je praćena spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 340 nm prema slepoj probi (dodaju se svi rastvori osim uzorka) na temperaturi od 25 stepeni celzijusa svakih 30 sekundi tokom 3 minuta. Aktivnost GR se izražava u um NADPH oksidovanih u minutu na gram hemoglobina)umol NADPH/min/g Hb) u lizatu eritrocita.

Statistička obrada rezultata : rezultati u ovom radu na grafikonima i tabelama prikazani su kao srednja vrednost (X) + standardna greška (SG), a statistička značajnost i ostali statistički testovi su uradjeni prema Hinkle-u i sar. (1994.) i Manley-u (1986).

Rezultati i diskusija

Nakon prodora heksakantičnog embriona u zid tankog creva, ulaska u portnu cirkulaciju i lociranja u lobulusi jetre, kod čoveka se aktivira imunološki sistem odbrane. Efektorski mehanizmi uključuju oslobađanje toksičnih molekula iz granula imflamatornih ćelija i produkciju slobodnih radikala kiseonika i azota. Citotoksični proteini koje sekretuju efektorske ćelije imunog sistema oštećuju membrane parazita, dok radikali kiseonika i azota mogu direktno inaktivirati ili uzrokovati denaturaciju intracelularnih proteina, degradaciju nukleinskih kiselina, peroksidaciju membranskih lipida (Chalar, 1999).

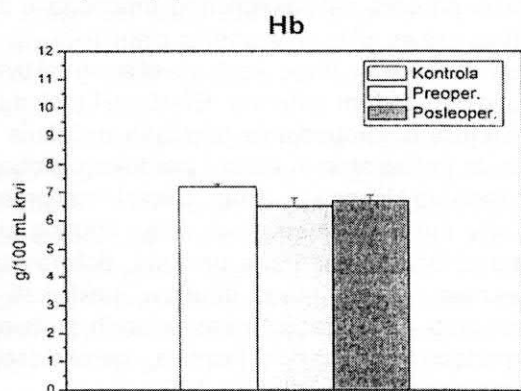
Echinococcus granulosus se adaptirao na oksidativni stres kako bi se odbranio, što se može zaključiti po povećanju sinteze antioksidacionih enzima koje protoskoleksi izlučuju u cistični zid i hidatidni fluid, kao i u sintezi enzima tioredoksin-peroksidaze (TPx), za koji se smatra da ima ključnu ulogu u detoksikaciji H₂O₂. U citosolu protoskoleksa uočena je aktivnost glutathion S transferaze čija je uloga u detoksikaciji elektrofila (Fernandez, 2000), kao i tioredoksina (TRX), koji obezbeđuje ćelijsku zaštitu reaktiviranjem denaturisanih proteina koji sadrže pogrešno sparene disulfidne veze ili uklanja ROS (naročito H₂O₂ i OH).

U ovom radu odredjivana je koncentracija hemoglobina u krvi (g/100mL krvi) i aktivnost enzima zaštite od oksidativnog oštećenja : GSH-Px i GR u krvi. Očekivana je zavisnost promene aktivnosti ovih enzima AOS sistema od ehinokone bolesti jetre, s obzirom na aktivaciju imunološke odbrane domaćina od strane larve parazita.

TABELA 1.

parametar	ANOVA	kontrole	pre operacije	posle operacije
Hb	N.S.	7.2 ± 0.7	6.5 ± 0.6	6.7 ± 0.5
CuZn SOD	N.S.	4421 ± 616	4117 ± 1118	4219 ± 746
CAT po Hb	N.S.	12.7 ± 1.9	12.8 ± 3.1	13.6 ± 2
CAT po mL	N.S.	90 ± 12	80 ± 19	91 ± 15
GSH-Px	*** p < 0.001	17.8 ± 5.4 a	9.5 ± 1.8 b	13.3 ± 6.7 ab
GST	*p < 0.05	4.8 ± 1.4 a	5.9 ± 2.7 ab	7.3 ± 2.2 b
GR	N.S.	4.1 ± 0.7	3.8 ± 0.4	4.2 ± 0.9

U tabeli se mogu videti vrednosti za hemoglobin i enzime iz sastava AOS sistema, a rezultati su prikazani srednjom vrednošću. Analizom se može konstatovati da se količina hemoglobina (Hb) statistički značajno ne menja ni u jednoj ispitivanoj grupi (kontrolna, preoperativna i grupa nakon operacije). Grafikon 1.

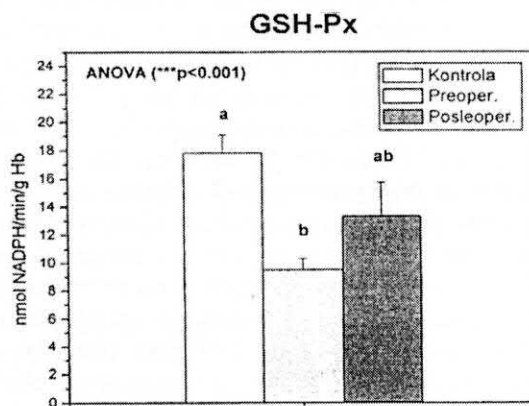


U krvi kontrolne grupe koncentracija hemoglobina iznosi 7.2 + 0.7, u krvi obolelih od ehinokokoze pre operacije 6.5 + 0.6, a u krvi obolelih od ehinokokoze posle operacije 6.7 + 0.5 g/100mL krvi.

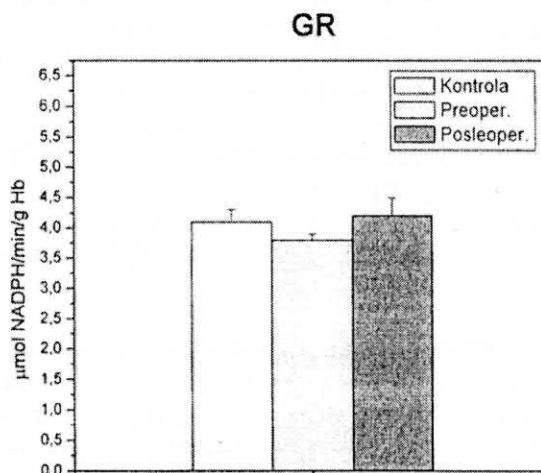
Aktivnost glutation-peroksidaze (GSH-Px) Aktivnost glutation-peroksidaze (grafikon 2.) kao enzima koji " eliminiše" vodonik peroksid i lipidne peroksida je statistički značajno smanjena kod obolelih od ehinokokozne bolesti jetre pre operacije (p = 0.001) u odnosu na kontrole. Posle operacije, u krvi obolelih od ehinokokoze dolazi do povećanja aktivnosti GSH-Px, tako da je izvestan uticaj ehinokokne ciste na aktivnost ovog enzima u krvi.

Ozen i sar. (1992) su utvrdili da postoji smanjenje koncentracije selen u serumu sa hidatidnom cistom u odnosu na koncentraciju selen u serumu zdravih osoba (60.24 + 1.96 ug/L u serumu zdravih a 41.30 + 1.94 ug/L u

serumu obolelih) što s obzirom da je GSH-Px selen zavistan enzim, može biti uzrok smanjenja njene aktivnosti, odnosno smanjanje koncentracije Se u serumu pacijenta može se povezati sa smanjenjem aktivnosti glutation-peroksidaze. Kod visceralne lajšmanije Sen i sar. (2001), takodje ukazuju na smanjenje aktivnosti GSH-Px. Grafikon 2.



Aktivnost glutation-reduktaze (GR) Glutation-reduktaza održava ravnotežu između redukovanog i oksidovanog glutationa. Na grafikonu 3. se može zapaziti da ne dolazi do statistički značajne promene aktivnosti GR u zavisnosti od prisustva larvenog oblika *Echinococcus granulosus*-a i da je aktivnost ovog enzima u sve tri grupe ispitanika nepromenjena. Sies i sar. (1985) je ukazao na čestu promenu aktivnosti GR sa promenom GSH-Px, a lopet-Torres i sar. (1993) su takodje ukazali na promene Gr-a sa promenama u aktivnosti SOD. Kod visceralne lajšmanijaze Sen i sar. (2001) ukazuju na smanjenu aktivnost GR. GRAFIKON3.



ZAKLJUČAK

Na osnovu dobivenih rezultata možemo konstatovati da postoji zavisnost promene aktivnosti enzima glutation-peroksidaze (GSH-Px) u krvi pacijenata obolelih od ehinokokne bolesti jetre, ali da ne postoji statistički značajna promena u aktivnosti enzima glutation-reduktaze (GR) kao ni hemoglobina. Sa statistički značajnim smanjenjem aktivnosti GSH-Px kod obolelih od ehinokokoze preoperativno, može da se poveže i statistički značajno smanjenje koncentracije selen (Se) u serumu bolesnika sa ehinokoknom bolesti jetre, što je i Ozen (1992) takođe konstatovao. U citosolu eritrocita se nalazi selen zavisna GSH-Px kao i fosfolipid hiperoksid GSH-Px, koja akatalizuje redukciju fosfolipida uz obavezno prisustvo fizioloških koncentracija vitamina E i u aktivnom centru sadrži selenocistein. Evidentno je da postoji povezanost između smanjenja koncentracije Se u serumu obolelih i smanjenja aktivnosti GSH-Px u njihovom serumu. To ide u prilog našoj pretpostavci da prisustvo larve parazita *Echinococcus granulosus*-a kod čoveka dovodi do smanjenja koncentracije selen u serumu obolelih ("cista jede selen") kao i smanjenja aktivnosti GSH-Px u lizatu eritrocita čime se tumači slabljenje efekata imunog odgovora, i što može biti novi pokazatelj tipa markera (pored seroloških) za prisustvo ehinokokne ciste i jetri.

LITERATURA

1. Bisvas, T., Ghosh, D.K., Murherjee, N. and Ghosal, J. (1997): Lipid peroxidation of erythrocytes in visceral leishmaniasis *J.Parasitolog.*,83, 151-152.
2. Chalar, C., Martinez, C., Agorio, A., Salinas, G., Soto, J., (1999): Molecular cloning and characterisation of a thioredoxin gene from *Echinococcus granulosus*. *Biochem. Biophys. Research Communications*, 262, 302-307.
3. Eroglu, A., Kurkcoglu, C., Karaoglanoglu, N., Kaynar, H., and Onbas, O., (2002): Primary hidatid cysts of the mediastinum. *Eur.J.Cardiothorac. Surgery.*, 22, 599-601.
4. Ferreira, A.M., Irigoing, F., Breijo, M., Sim, R.B. and Diaz, A. (2000): How *Echinococcus granulosus* deals with complement. *Parasitol.Today*,16,168-172.
5. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., (1999): In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford University, Press Inc. New York.
6. Kappus, H. (1995): Lipid peroxidation: mechanisms analysis, enzymology and biological relevance. In: "Oxidative stress", ed. (H.SIES), Academic Press, New York, p.p. 273-310.
7. Nikolić, L.A., (1996): Zaštita od oksidativnih oštećenja u krvi ljudi sa neurodegenerativnim oboljenjima. Magistarski rad, Univerzitet u Beogradu, Hemojski fakultet, str. 1-63.
8. Saičić, S.Z. (1991): Prilog proučavanju delovanja hormona na antioksidativni sistem u nekim tkivima pacova. Doktorska disertacija, Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, str. 1-306.
9. Sies, H. (1995): Oxidative stress: Introductory remarks. In: *Oxidative stress* ed. (H.SIES), Academic Press, New York.
10. Stanković, N., (1992): Novi prilaz u hirurškom lečenju ehinokokne bolesti jetre. Doktorska disertacija, Vojnomedicinska Akademija, Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju, Beograd, str. 1-103.
11. Žikić, R., Štajn, A.Š., Saičić, Z.S., Spasić, M.B. and Milovanović, S.R. (2000): Toksikološki značaj zaštite od oksidativnih oštećenja. Monografija, str. 1-150.

Mr.sc. med. dr Aleksandar Lilić, hirurg

Zdravstveni centar Pirot, Hirurško odeljenje

V. Momčila b.b.; 18300 Pirot

Tel: 010/305-256, 333-101

e-mail: drlilic@hotmail.com



SAVREMENI ANTIBIOTICI I PRIMENA ANTIBIOTIKA U TERAPIJI HOSPITALNIH INFEKCIJA I INFEKCIJE TRBUŠNE DUPLJE

Velimir Colić, Služba anestezije i intenzivne nege, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: Od otkrića penicilina (Fleming, 1928) pa do razvoja veoma moćnih i skupih antibiotika zadnjih decenija menjaju se stavovi o primeni antibakterijskih lekova.

Tako na primer, sulfonamidi kao prvi antimikrobni lekovi koji su uvedeni u klinicku praksu (1935) danas su skoro potpuno napušteni u terapiji zbog toksičnosti, pojave rezistencije, odnosno zbog neefikasnosti. Aminoglikozidi u razvijenim zemljama zbog poznate oto, nefro i neuro toksičnosti ustupaju mesto novim penicilinima, cefalosporinima i fluorohinolonom.

Tetraciklini koji su u upotrebi više od 50 godina (otkriveni 1952.) postali su rezistentni na mnoge mikroorganizme, a opstali su kao lekovi izbora za hlamidije, mikoplazme pneumonije, brucele, spirohete i riketije.

Hloramfenikol, prvi antibiotik širokog spektra za oralnu upotrebu, danas je skoro potpuno napušten u terapiji i ima ograničenu upotrebu kod nekih infekcija opasnih po život (trbušni tifus).

Cefalosporini su najmanje toksični antibiotici, imaju širi spektar dejstva od penicilina, otporni su na beta laktamazu, izvanredno su korisni, a od nus pojava pokazuju samo preosetljivost.

U radu su tabelarno prikazane grupe antibiotika (anti stafilokokni, anti pseudomonasni, anaerobni, rezervni), njihovo doziranje i profilaktička upotreba.

KLJUČNE REČI: antibiotici, antibiogram, infekcija

SUMMARY: The discovery of penicillin (Fleming 1928) and further development of very powerful and expensive antibiotic in the last decades means that the attitudes have to be changed about the applying of antibacterial medicines. For example, sulphonamides as the first antimicrobial remedy introduced in clinical practice (1935.) today are almost completely out of use in the therapy for its toxic influence, for becoming resistance, that is, for its inefficiency.

Aminoglycoside in the developed countries because of the well-known oto-, nephro-and neuro toxic retreat before the new penicillin, cephalosporin and fluoroquinolone.

Tetracyclines which have been using for more than 50 years (discovered) in 1952.) became resistant to many microorganisms and survived as a remedy for chlamidia, micro-plasma of pneumonia, brucella, spirocheta and ricketia.

Chloramphenicol, the first antibiotic with complete performing for oral use, is almost out of use in therapy nowadays and has limited usage to some infections dangerous to life (abdominal typhus).

Cephalosporines are the least toxic antibiotics. They have wider performing in use than a penicilline. They are resistant to beta lactamase, extremely useful and their overly sensitive is the only unwanted effect.

In this essay, the group of antibiotics are presented in tables (anti staphylococcus, anti pseudomonas, anaerobic, reserved), their dosage and preventive use.

KEY WORDS. antibiotics, antibiogram, infection.

UVOD

Zbog neracionalne primene antibiotika vremenom su nastali veoma virulentni i multi-rezistentni sojevi bakterija na koje ne deluje ni jedan antibiotik. Otuda potreba za racionalnom primenom antibiotika kako bi se njihovo dejstvo (klinički život) produžio, u protivnom treba tragati za novim antibioticima, što je daleko teži zadatak.

Racionalna upotreba antibiotika podrazumeva primenu pravog leka u pravo vreme, na pravi način (oralno, parenteralno...) u dozi i trajanju imajući u vidu svakog bolesnika posebno. To znači da lekar mora imati tačnu dijagnozu i da dobro poznaje osobine leka. Podsećamo da su osnovni principi racionalne terapije: uzimanje brisa i određivanje antibiograma pre početka antibiotske terapije, izbor antibiotika kao i profilaktičku upotrebu zasni- vana na poznavanju najverovatnijeg uzročnika infekcije, antibiotik dati samo ako se očekuje klinički efekat, antibiotik obustaviti (ili uvesti nov) ukoliko u prvih 72 h izostane efekat, po pravilu dati jedan antibiotik (sa najužim spek- trom) u odgovarajućoj dozi i trajanju prilagođeno individualno prema svakom bolesniku.

Principi antibakterijske terapije u novije vreme sprovode se na osnovu svetskih prih- vaćenih smernica (doktrina i normi), kojih se autor ovog rada striktno pridržava.

CILJ RADA

Ukazivanje na značaj antibiotika u svetlu novih doktrinarnih saznanja.

ANTIBIOTICI

Antibiotici su jedna od najvažnijih farmakoloških grupa zbog njihove velike efikasnosti i najčešće propisivanja i korišćena grupa lekova. Jedno od najvećih dostignuća u medicini 20. veka.

ISTORIJAT

- 1862 - Luj Paster dokazuje postojanje "uzročnika"

- 1928 - Aleksandar Fleming otkriva peni- cilin
- 1935 - uvedeni sulfonamidi u kliničku praksu
- 1941 - uvodi se penicilin u klinička ispi- tivanja
- 1950 - uvedeni penicilaza rezistentni antibiotici
- 1960 - 1980 - uvedeni cefalosporini i aminoglikozidi

KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA - PREGLED PO GRUPAMA

Najpouzdanija klasifikacija antibiotika je na osnovu njihove hemijske strukture:

- Beta laktamski antibiotici
- Makrolidi i slični antibiotici
- Aminoglikozidni antibiotici
- Tetraciklini i hloramfenikol
- Glikopeptidni antibiotici
- Sulfonamidi
- Hinoloni
- Oksazolidini i streptogramini
- Antituberkultici

BETA LAKTAMSKI ANTIBIOTICI

Beta laktamski antibiotici su najbrojnija grupa. Nosilac njihovog antibakterijskog delo- vanja je beta laktamski prsten, koji može biti razgrađen od strane enzima beta laktamaze koji luče neke bakterije (na primer Stafilokokus aureus). Ovu grupu antibiotika čine:

- Penicilini,
- Cefalosporini,
- Karbapenemi
- Monobaktami

PENICILINI su derivati 6 - aminopenicilinske kiseline, koja nastaje spajanjem beta laktam- skog i tiazolidinskog prstena. Beta laktamski prsten je odgovoran za antibakterijsko dejstvo, dok je za alergijsko dejstvo odgovorna aminopenicilinska kiselina. Penicilini su naje- fikasniji, najmanje toksični, najjeftiniji i najviše propisivani antibiotici.

Svi beta laktamski antibiotici deluju bak-

tericidno i izlučuju se nepromenjeni preko bubrega. Kod penicilina se anafilaksa javlja u odnosu 1:100 000, a alergičnost na jedan penicilin odnosi se na sve članove penicilinske grupe.

Podela penicilina:

- Prirodni penicilini
- Penicilini otporni na beta laktamaze
- Polusintetski penicilini proširenog spektra dejstva
- Antipseudomonasni penicilin.

I. Prirodni penicilini imaju uzak spektar dejstva, uglavnom na Gram pozitivne bakterije i Naiserije, a razvojem novih penicilina antibakterijski spektar se širi i nastaju antibiotici širokog spektra dejstva.

U prirodne peniciline spadaju:

- benzil penicilin,
- fenoksimetil penicilini
- srodni

Benzil penicilin (Penicilin G, kristalni penicilin) je lek izbora kod infekcija izazvanih streptokokom, pneumokokom, meningokokom, gonokokom, bacilom antraksa, gasne gangrene, tetanusa, difterije i Treponemom palidum. Stafiloške luče enzim beta laktamazu koja razlaže prirodne peniciline i otuda rezistencija na ove antibiotike.

Prokain penicilin (Jugocilin) je vrsta benzilpenicilina koji je slabo rastvorljiv u vodi, daje se i.m. kao depo preparat čija se koncentracija održava 24 h.

Benzatin-benzilpenicilin (Panapen) se resorbuje sporo i nepotpuno i koristi se u profilaktičke svrhe za eradikaciju streptokoka nakon terapije benzil penicilinom.

Fenoksimetil penicilin (Clicil, Oспен, Bimepen) se primenjuje peroralno jer je otporan na želudačnu kiselinu. Indikovano je kod blažih oblika infekcija gornjih respiratornih puteva izazvanih streptokokama i u profilaksi posle reumatske groznice.

II. Penicilini otporni na beta laktamaze - antistafilokokni penicilini.

U vreme kada su otkriveni bili su efikasni protiv rezistentnih stafilokoka. Prvi takav lek bio je meticilin koji je napušten jer su stafilokoke (pre svega *Stafilococcus aureus*) postale rezistentne na njega (MRSA). Rezistencija se javila i na kasnije otkrivene antibiotike iz ove grupe, te i oni bivaju napušteni.

Savremeni antibiotici za terapiju stafilokoknih infekcija

- "kamikaza" lekovi - kombinacija antibiotika i Inhibitora beta laktamaze (klavulonska kiselina, tazobactam i sulbactam) - sprečavaju hidrolizu antibiotika i proširuju spektar antibakterijskog delovanja:

1. Amoksicilin sa klavulonskom kiselinom (Amoxiclav)

2. Piperacilin + tazobactam (Tazocin)

3. Ampicilin + sulbactam = Sultamicilin (Penactam, Unasyn)

- Cefalosporini I generacije - Cefazolin (Galecef) i

- Cefalosporini II generacije - Cefuroksim (Nilacef) - antistafilokokni cefalosporini,

- Vankomicin

- Teikoplanin

- Fusidinska kiselina (Stanicid), u terapiji teške stafilokokne infekcije

III. Polusintetski penicilini proširenog spektra dejstva

- Ampicilin

- Amoksicilin

- Ko-Amoksiklav

Ovi penicilini deluju na Gram pozitivne (kao i prirodni penicilini) i Gram negativne bakterije, ali većina stafilokoka je rezistentna na ove antibiotike. U ovu grupu lekova spadaju:

* Ampicilin (Pentrexyl) je zbog zloupotrebe postao rezistentan na većinu sojeva *E. coli* i *H. influenzae* i nije pogodan za lečenje infekcija (naročito bolničkih) bez antibiograma.

* Amoksicilin (Sinacilin) je derivat ampicilina, koristi se za prevenciju endokardita.

* Ko-Amoksiklav (Amoksiclav) je kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline.

Efikasan je u terapiji stafilokoknih infekcija, najčešće kod infekcija gornjih disajnih puteva, urogenitalnog trakta, abdominalnih infekcija, ujedna životinja, teških infekcija u stomatologiji, celulita.

IV. Antipseudomonasni penicilini

- Ureidopenicilini (piperacilin - Acocil, azlocilin i mezlocilin) su lekovi izbora (u kombinaciji sa aminoglikozidima) protiv Pseudomonas aeruginosa, polirezistentne, Gram negativne bakterije, koja je česti uzročnik teških i fatalnih intrahospitalnih infekcija.

- Piperacilin+tazobactam - Tazocin

Alternativa za terapiju pseudomonasnih infekcija su:

Drugi antipseudomonasni lekovi:

- Cefalosporini III generacije, antipseudomonasni cefalosporini:

1. Ceftazidim (Forcas)

2. Cefperazon (Cefobid)

- Cefalosporini IV generacije

- Karbapenemi:

1. Imipenem sa cilastidinom (Tienam, Conet) deluje na Gram pozitivne, Gram negativne i anaerobne bakterije

2. Meropenem (Meronem) sličnog spektra dejstva kao i imipenem.

- Aztreonam (Azactam) je monobaktam, ne deluje na Gram pozitivne bakterije i na anaerobe.

- Aminoglikozidi

- Hinoloni

Infekcije sa Pseudomonasom treba lečiti kombinacijom dva baktericidna antipseudomonasna antibiotika, npr. beta laktam + aminoglikozid, fluorohinolon + aminoglikozid radi sprečavanja rezistencije.

Problem predstavlja pojava multirezistentnog Pseudomonas aeruginoza.

KARBAPENEMI I MONOBAKTAMI

Karbapenemi se razlikuju od penicilina po strukturi, oko beta laktamskog prstena imaju stereochemijsku strukturu, odgovornu za visok stepen rezistencije prema beta laktamazama. Indikovani su kod veoma teških infekcija (sepsa, abdominalna infekcija, peritonitis, gnojni meningitis, infekcija bolesnika sa febrilnom neutropenijom).

- Imipenem sa cilastidinom (Tienam, Conet) ima vrlo širok spektar dejstva: na Gram pozitivne bakterije (uključujući i Stafilokokus aureus), na Gram negativne bakterije (uključujući i Pseudomonas aeruginoza), na aerobe i anaerobe. Cilastidin je enzim koji inhibiše metabolisanje imipenema u bubregu.

- Meropenem (Meronem) je otporan na enzime u bubregu i ne treba kombinacija sa cilastidinom. Ima isti spektar dejstva kao imipenem.

Monobaktami imaju monobaktamsku strukturu sa beta laktamskim prstenom. Deluju na Gram negativne bakterije (uključujući i Pseudomonas aeruginoza, enterobakterije, Neiserije i Hemofilus influence). Ne deluje na Gram pozitivne bakterije i anaerobe.

- Aztreonam (Azactam) daje se i.v. 1 gr na 8h do 2 gr na 6 h.

CEFALOSPORINI

Cefalosporini su sintetički baktericidni antibiotici (derivati 7-aminocefalosporinske kiseline), po hemijskoj strukturi i mehanizmu dejstva slični penicilinima, ali se od njih razlikuju po širem antibakterijskom dejstvu i povećanoj otpornosti na beta laktamaze. Najmanje su toksični antibiotici, a od nuz pojava najznačajnija je preosetljivost. Poznate su četiri generacije cefalosporina, gde svaka nova generacija proširuje dejstvo u nivou Gram pozitivnih (Stafilokokus aureus) i Gram negativnih bakterija (uključujući Ešerihiju, Proteus i Pseudomonas). Izlučuju se preko bubrega nepromenjeni, dok se neki izlučuju preko žuči (ceftriakson - Longacef, cefaperazon - Cefobid), što treba imati na umu kod oštećenja bubrega ili jetre. Prolaze placentu, te lečenje tokom trudnoće treba izbegavati.

Cefalosporini I i II generacije se nazivaju i anti-stafilokokni cefalosporini, dok su cefalosporini III generacije označavaju kao i antipseudomonasni cefalosporini.

Cefalosporini se dele na

- oralne
- cefaleksin,
- cefahlor,
- cefpodoksim,
- ceftibuten
- parenteralne
- I-IV generacija

Oralni cefalosporini:

Cefaleksin (Palitrex) snažno deluje na Gram pozitivne bakterije, a umereno protiv Gram negativnih. (otitis, sinuzitis, respiratorne, urinarne infekcije, urinarne infekcije kod trudnica kada su alergične na penicilin)

Cefahlor (Alfacet) je efikasan kod infekcija Hemofilus influence i drugih gram negativnih bakterija.

Cefprodoksim (Orbelan) ima nešto širi spektar u odnosu na druge oralne cefalosporine, a primenjuje se u terapiji infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva.

Ceftibuten (Cedax) je sličan cefahloru, spada u III generaciju cefalosporina.

Parenteralni cefalosporini:

Cefalosporini I. generacije - Cefazolin (Galecef), koristi se za antibiotsku profilaksu kao i

Cefalosporini II. generacije - Cefuroksim (Nilacef), to su i antistafilokokni cefalosporini.

Cefalosporini III. generacije, deluju na Gram pozitivne, Gram negativne bakterije i na neke anaerobe i pokazuju otpornost na beta laktamazu. Problem se javlja kada Ešerihija koli i Klebsiela (Gram neg. bakterije) pokazuju rezistentnost na cefalosporine III generacije. Cefalosporini III generacije se dele se na:

- Antipseudomonasne: Ceftazidim (Forcas), Cefperazon (Cefobid) i
- Sa slabijom aktivnošću na Pseudomonas: Cefotaxim (Tolicar), Ceftriakson (Longacef, Azaran, Farcef).
- Cefalosporini IV. generacije: Cefepim (Maxicef*), Cefpirom (Cefrom*) imaju proširen spektar.

MAKROLIDI

Imaju veliku laktonski prsten. Spektar dejstva je kao kod penicilina. Zamena su za peniciline i cefalosporine. Uspešno se koriste u lečenju infekcija gornjih respiratornih puteva, u lečenju hlamidijama (uretritis), boreliozе, a klaritromicin u lečenju Helikobakter pilori.

Eritromicin prolazi placentnu barijeru, ali su koncentracije leka u fetusu veoma niske, pa se smatra bezbednim (i dozvoljenim) lekom tokom cele trudnoće.

Klaritromicin (deluje na Helicobacter pilori).

Azitromicin (Hemomycin), deluje i na brojne Gr. Neg. Bakterije, a lek je izbora za hlamidije u trudnoći.

Roksitromicin (Runac)

LINKOZAMINI

Primenjuju se kod anaerobnih infekcija (Bacteroides fragilis). Predstavnici ove grupe su: Klindamicin

Linkomicin- manje je efikasan i sve više se napušta.

AMINOGLIKOZIDI

Po strukturi su amino šećeri. U razvijenom svetu, zbog toksičnosti, aminoglikozidi se danas zamenjuju novim penicilinima, cefalosporinima i fluorhinolonoima. Poznato je njihovo nefro, oto i neuro toksično dejstvo. U kliničkoj praksi često se viđa neracionalna kombinacija sa furosemidom i nesteroidnim anti-reumaticima što potencira nefrotoksičnost. Izlučuju se putem bubrega.

Spektar dejstva: većina Gram negativnih

bakterija (uključujući i Pseudomonas aeruginosa) kao i neke Gram pozitivne bakterije (uključujući i stafilokoke). Primenjuju se u lečenju sepse, infekcije mokraćnih puteva, donjih disajnih puteva, abdominalnih infekcija.

Gentamicin je najviše korišćen parenteralni aminoglikozid koji se nikad ne daje sam, već u kombinaciji sa beta laktamskim antibioticima ili metronidazolom.

Amikacin je manje toksičan i rezervni antibiotik. Streptomycin je zbog toksičnosti ograničen na neke oblike tuberkuloze, kada drugi antituberkulotici zbog rezistencije nisu delotvorni.

TETRACIKLINI

U upotrebi su više od 50 godina, pa su mnogi mikroorganizmi postali rezistentni na ove antibiotike. Lekovi su izbora za hlamidije (trahom, psitakozu, salpingitis, uretritis), mikoplazme pneumonije, brucele, spirohete, rikcije. Ne daju se deci ispod 12 godina (vezuju se za kalcijum u zubima) i trudnicama. Predstavnici ove grupe su:

- * Doksicilin (Dovicin, Vibramicin),
- * Tetraciklin (Ambracin).

HLORAMFENIKOL

To je prvi antibiotik širokog spektra za oralnu primenu, ali je skoro potpuno napušten zbog toksičnosti (moguća fatalna aplazija koštane srži). Ima ograničenu primenu kod infekcija opasnih po život: trbušni tifus, meningitis, apsces mozga, peritonitis, pneumonija. Deluje na gotovo sve Gram pozitivne i Gram negativne bakterije i neke anaerobe.

GLIKOPEPTIDNI ANTIBIOTICI

Imaju glikopeptidnu strukturu sa velikom molekulskom masom.

Vankomicin (Vancogal) deluje na Gram pozitivne bakterije, uključujući i MRSA (metilicilin rezistentni Stafilokokus aureus), na Gram negativne enterobakterije, na aerobe i anaerobe. Indikovano je u lečenju stafilokoknih infekcija, u terapiji (stafilokokne) sepse u jedinicama intenzivne nege, kod pseudomembranoznog kolita, kod osteomijelita, endokardita, kod bolesnika alergičnih na peniciline i cefalosporine. Danas postaje problem kada se javljaju vankomicin rezistentne enterokoke (VRE). Vankomicin se daje oralno (kod pseudomembranoznog kolita)

i parenteralno.

Teikoplanin (Targocid) je po efikasnosti sličan Vankomicinu.

SULFONAMIDI

Danas su skoro potpuno napušteni u terapiji, zbog toksičnosti, pojave rezistencije i neefikasnosti.

Ko - trimoksazol (Bactrim) daje se na osnovu antibiograma, a indikovani su kod urinarnih infekcija, prostatitisa, toksoplazmoze, infekcije kod *Pneumocystis carni* (kod osoba sa smanjenim imunitetom).

HINOLONI

Dele se u tri grupe, generacije:

1. generacija - uroantiseptici
2. generacija - fluorohinoloni: ciprofloksacin (Ciprocin), ofloksacin (Visiren) ...

3. generacija - imaju proširen spekter dejstva, kod nas još nisu registrovani.

Antibakterijski spekter: Gram pozitivne i Gram negativne bakterije (uključujući i *Pseudomonas*), hlamidije i neke mikobakterije. Ne deluju na anaerobe. Indikovani su kod urinarnih infekcija (naročito kad je u pitanju hlamidija), respiratornih, septikemije, abdominalnih infekcija. Stafilokeke brzo razvijaju rezistenciju, pa treba ispitati osetljivost

ANTITUBERKULOTICI

Svrstavaju se u tri grupe:

- grupa: Isoniazid i Rifampicin. Najefikasniji su i čine osnov početne i kasnije terapije.

- grupa: Etambutol, Pirazinimid, Streptomycin i Etonamid

- III. Cikloserin, Kanamicin, Kapreomicin, PAS i dr.

STREPTOGRAMINI

To su prirodni ciklični peptidi, efikasni protiv bakterija koje su rezistentne na druge antibiotike. Lekovi su budućnosti.

OKSAZOLIDINI (linezolid)

To su perspektivni antibiotici, naročito protiv rezistentnih enterokoka.

REZERVNI ANTIBIOTICI

Podržani od strane SZO, s ciljem očuvanja efikasnosti novih antibiotika, uvedeni su rezervni antibiotici koji su indikovani kod bolesnika sa teškim infekcijama koje ugrožavaju život, a drugi antibiotici su bili neefikasni.

- Ureidopenicilini (piperacilin, azlocilin, mezlocilin)
- Imipenem sa cilastidinom, meropenem
- Vankomicin, teikoplanin
- Cefalosporini III generacije (ceftriakson, cefotaxim, ceftazidim)
- Cefalosporini IV generacije
- Fluorohinoloni

ANTISTAFILOKOKNI ANTIBIOTICI

- "kamikaza" lekovi - kombinacija antibiotika i Inhibitora beta laktamaze

1. Amoksisilin sa klavulonskom kiselinom (Amoxiclav),

2. Piperacilin + tazobactam (Tazocin),

3. Ampicilin + sulbactam = Sultamicilin (Penactam, Unasyn),

- Cefalosporini I generacije - Cefazolin (Galecef) i

- Cefalosporini II generacije - Cefuroksim (Nilacef) - antistafilokokni cefalosporini,

- Vankomicin,

- Teikoplanin i

- Fusidinska kiselina

- Hinoloni - na njih brzo nastaje rezistencija, pa treba ubrzo ispitati osetljivost.

ANTIBIOTICI ZA ANAEROBNE INFEKCIJE

1. Klindamicin

2. Metronidazol

3. Vankomicin

4. Teikoplanin (Targocid)

5. Karbapenemi: Imipenem sa cilastidinom (Tienam) i meropenem (Meronem)

6. Piperacilin + tazobactam - Tazocin

7. Penicilin u visokim dozama

8. Hloramfenikol.

ANTIPSEUDOMONASNI ANTIBIOTICI:

- Ureidopenicilini (piperacilin - Acocil, azlocilin i mezlocilin) su lekovi izbora (u kombinaciji sa aminoglikozidima) protiv *Pseudomonas aeruginosa*, polirezistentne, Gram negativne bakterije, koja je česti uzročnik teških i fatalnih

intrahospitalnih infekcija.

- Piperacilin + tazobaktam - Tazocin
- Cefalosporini III generacije, antipseudomonasni cefalosporini:

1. Ceftazidim (Forcas),
2. Cefperazon (Cefobid),
- Karbapenemi
1. Imipenem sa cilastidinom (Tienam) deluje na Gram pozitivne, Gram negativne i anaerobne bakterije
2. Meropenem (Meronem) sličnog spektra dejstva kao i imipenem.
- Aztreonam (Azactam) je monobaktam, ne deluje na Gram pozitivne bakterije i na anaerobe.
- Aminoglikozidi
- Hinoloni

HOSPITALNE INFEKCIJE

Nastaju 48 sati nakon prijema u bolnici, a uzročnici su mikroorganizmi visoke virulencije i kontagioznosti.

Najzastupljenije intrahospitalne infekcije u svetu su: infekcija operativne rane, urinarne infekcije i sepsa. Kod nas je nešto drugačije, kao što se vidi na tabeli:

Lokalizacija i zastupljenost hospitalnih infekcija:

- urinarne infekcije 35 %
- infekcija operativne rane 20%
- krvna struja 15%
- respiratorni put 15%
- digestivni sistem, koža, kost, nervni sistem 15%

Ove infekcije najbrojnije su na odeljenju intenzivne nege. U rizičnu grupu spadaju svi bolesnici koji se podvrgavaju invazivnim procedurama u cilju dijagnostike i lečenja, pacijenti kojima je plasiran urinarni kateter, centralni venski i periferni kateter, pacijenti sa smanjenim imunitetom u toku ležanja i boravka u bolnici. Najčešće se javljaju usled propusta nege zbog nepoštovanja postupaka sterilizacije i dezinfekcije medicinskih instrumenata i termolabilne opreme. Takvih pacijenata u svetu je pet do deset posto od svih hospitalizovanih.

Najčešći uzročnik infekcije opera-

tivnog mesta je bakterija *Stafilokokus aureus*. Više od 20 % zdrave populacije je stalni nosilac ove bakterije. *Stafilokok* kao uzročnik vanbolničkih infekcija, nije rezistentan na antibiotike, međutim bolnički *stafilokok* postaje rezistentan na sve ispitivane antibiotike što predstavlja problem u lečenju, a razlog je neracionalna primena antibiotika, odnosno njihovo uzimanje na svoju ruku.

Uzročnici hospitalnih infekcija i njihova zastupljenost u %:

- *Stafilokokus aureus* 12%
- *Ešerihija coli* 12%
- Koagulaza negativna *stafilokoka* 11%
- *Enterokokus* 10%
- *Kandida species* 5%

Postavljanje urinarnog katetera znači infekciju, te nakon 15-30 dana svi kateterizovani bolesnici imaju infekciju urinarnog trakta i osnovno je u prevenciji da (ako je moguće) bolesnik ne nosi kateter duže od dve nedelje. Kod trudnica se urinarne infekcije mogu javiti čak kod 20 % žena, a u terapiji je indikovana najbezbednija grupa lekova u trudnoći i laktaciji (kategorija B) - beta laktamski antibiotici: penicilini i cefalosporini I i II generacije (cefaleksin (Palitrex) u dozi 250-500 mg na 8h. Sa cefalosporinima III i IV generacije nema dovoljno iskustava u humanoj trudnoći. Eritromicin iz grupe makrolida je lek izbora u terapiji urinarnih infekcija kod trudnica izazvanih klamidijama. Kod trudnica je nepoželjna primena sulfonamida i hinolona.

Najčešći uzročnici hirurške infekcije:

- *Stafilokokus aureus*
- Koagulaza negativne *stafilokoke*
- *Enterokokus*
- Gram negativne bakterije (*Enterobacteriaceae*, *Ešerihija*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiela*)
- Anaerobne bakterije (*Klostridijum*, *Bakteroides*)
- *Kandida albicans*

TERAPIJA INFEKCIJE TRBUŠNE DUPLJE:

Terapijski lanac: hirurška terapija, pri-

mena antibiotika i reanimacija

Hirurška terapija

1. otvaranje trbušne duplje (laparatomija)
2. otklanjanje uzroka infekcije iz trbuha
3. toaleta trbušne duplje
 - mehaničko čišćenje
 - debridman (odstranjivanje fibrinskih grupa)
 - intraoperativna lavaža
 - kontinuirana - otvorene i zatvorena
 - laparastomija (pri otvorenom abdomenu preko vijuga creva su omentum i polietilenska folija
 - etapna lavaža (zatvoren abdomen rajfešlusom ili samolepljivom folijom).

Primena antibiotika

Terapijski cilj je da nakon eliminacije izvora infekcije, uzročnik bude eliminisan i iz trbušne duplje i krvi.

Pri izboru antibiotika treba imati u vidu:

- verovatan uzrok infekcije
- antibakterijski spektar antibiotika
- mehanizam dejstva antibiotika, njihov kombinaciju, interakciju, toksičnost i cenu)

Uzročnici u najvećem broju slučajeva su mešovita patogena enteralna Gram negativna i anaerobna flora u kojoj dominiraju Ešerihija koli, Bacteroides fragilis, Enterokokus fekalis. Imajući u obzir ove uzročnike, terapija mora biti urgentna i zasnovana na pretpostavci o mogućem uzročniku, pre dobijanja mikrobiološkog izveštaja. Nakon dobijanja rezultata antibiograma, inicijalna terapija se zamenjuje (ako je potrebno) "ciljanom".

Zbog mešovite flore antibiotska terapija se kombinuje sa dva antibiotika ("dvostruka terapija") i smatra se "zlatnim standardom". Protiv Gram negativnih bakterija primenjuju se cefalosporini III generacije, a protiv anaeroba klindamicin (600 mg na 6-8 h) ili metronidazol (500 mg na 8 h). Ređe se koristi kombinacija III antibiotika ("trostruka terapija"):

Aminoglikozid (amikacin ili gentamicin)+ampicilin+klindamicin ili metronidazol.

Alternativna terapija je primena rezervnih antibiotika (prethodna th

neuspešna ili postoji preosetljivost na antibiotike): cefalosporini IV generacije (cefepim), karbapenemi (imipenem ili meropenem) ili ureido penicilini (piperacilin sa tazobaktamom).

REANIMACIJA

Cilj reanimacije je regeneracija fizioloških funkcija, odnosno redukcija oštećenih vitalnih funkcija. To se postiže korekcijom i održavanjem homeostaze, a efikasnost se meri monitoringom: TA, puls, CVP, diureza, HTC,elektrolitski i acidobazni status.

Sepsa je SIRS udružen sa infekcijom. SIRS je sistemski odgovor organizma sa pojavom zapaljenskih medijatora. Kriterijum za pojavu sepse su: $P > 90/\text{min}$, frekvencija disanja $> 20/\text{min}$, $P_a \text{ CO}_2 < 32$, $T > 38$ < 36 C, $Le > 12\ 000 < 4\ 000$ ili $> 10\%$ nezrele forme.

Izvor sepse je infektivni agens udružen sa:

- imunodeficitarnim stanjem
- hipoksijom, hipovolemijom
- prisustvo hematoma i devitalizovanog tkiva
- odsustvo sterilnih uslova rada
- prisustvo urinarnih katetera, i.v. kanila i katetera, drenova, tubusa
- gruba tehnika rada

Kada se utvrdi izvorno mesto infekcije primarna bakterijemija postaje sekundarna.

Terapija se bazira na hirurškoj obradi fokalnog žarišta i empirijskom određivanju antibiotika do dostupnosti antibiograma.

Polimorfni mikrobi iz trbušne duplje zahtevaju sinergističku kombinaciju (aminoglikozidi + cefalosporini III generacije).

TERAPIJA INFEKCIJE TBUŠNE DUPLJE

Oboljenje	Najverovatniji uzročnik	Terapija izbora	Alternativna terapija
Peritonitis			
primarni	Enterobacteriaceae S. pneumoniae Enterococcus spp. anaerobi	PenicilinG+aminoglikozid Ceftriakson 1-2g/12h. Ampicilin 2g/6h.i.v + amikacin/12h	Piperacilin+tazobactamC efepim Imipenem Meropenem
sekundarni	Enterobacteriaceae anaerobi P. aeruginosa	Cefepim + metronidazol klindamicin+aminoglikoz. Ampicilin 2g/6h.i.v + amikacin 500mg/12h metronidazol 500mg/6h i.v.	Cefepim 2g/12h Imipenem 500mg/6h Meropenem 1g/8h
povezan za hroničnom dijalizom	S. aureus S. epidermidis Gram-negativni bacili P. aeruginosa	Cefazolin 1g/d Ceftazidim 1g/d Vankomicin 2g/7d	Cefazolin + gentamicin vankomicin + rifampicin vankomicin + ceftazidim
Holangitis, holecistitis	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. anaerobi	Ampicilin 2g/6h i.v. + gentamicin 1,7mg/kg/8h± metronidazol 1g/12h i.v	cefalosporin III gen. + klindamicin 600mg/8h metronidazol cefepim 2g/12 ± metronidazol 1g/12h imipenem 500mg/6h
Apsces		Piperacilin + metronidazol	Cefalosporin II + metronidazol
jetre	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Anaerobi	Ampicilin 150mg/kg/di.v. + gentamicin + metronidazol7,5mg/kg/6h Cefal.III + metronidazol	Cefepim ili Imipenem ili meropenem + metronidazol
perirektalni – u trbuhu	Enterobacteriaceae P. aeruginosa anaerobi	Ampicilin i.v. + gentamicin + metronidazol	Cefepim (2g/12h) + metronidaz (7,5mg/kg/6h) Imipenem 500mg/8h Meropenem500mg/8h
Divertikulitis	Enterobacteriaceae anaerobi	Metronidazol + gentamicin	ciprofloksacin +metronidazol ampicilin+amikacin +metronidazol
Invazivni gastroenteritis	Shigella, Salmonela, C. Jejuni. E.coli	Ciprofloksacin 500mg/12 p.o. ili kotrimoksazol kod dece	Ako je dijareja nastala posle primene antibiotika: metronidazol 500/8h, p.o

TERAPIJA SEPSE

Oboljenje	Najverovatniji uzročnik	Terapija izbora	Alternativna terapija
Sepsa			
<7 dana starosti	<i>S. agalactiae</i> Enterobacteriaceae <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilin 25mg/kg/6h i.v. + gentamicin 2,5mg/kg/12h i.v.	Ampicilin 25mg/kg/6h i.v. + cefotaksim 50mg/kg/8h/ceftriakson 75mg/kg/d i.v.
1-4 nedelje	stafilokoke koag. neg. Enterobacteriaceae Enterococcus spp.	Cefazolin + amikacin	Vankomicin + amikacin vankomicin + cefalosporin III
deca, bez neutropenije	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> , <i>S. aureus</i>	Cefotaksim 50mg/kg/8h Ceftriakson 100mg/kg	Cefuroksim 50mg/kg/8h i.v.
odrasli, bez neutropenije – nepoznat izvor	Gram-negativni bacili Gram-pozitivne koke drugo	Cefalosporin III+ piperacilin+amikacin	Cefepim 2g/12h Imipenem 500mg/8h meropenem svi, ± vankomicin
iz bilijarnog trakta	Enterococcus spp. Gram-negativni bacili anaerobi	Piperacilin+tazobaktam	cefalosporin III gen. + metronidazol
i.v. narkomanija	<i>S. aureus</i>	Cefazolin	vankomicin
iz abdomena	Gram-negativni bacili anaerobi	kao za sek. peritonitis	
iz urinarnog trakta	Gram-negativni bacili Enterococcus spp.	Amikacin ± Ampicilin i.v. amikacin+piperacilin	hinolon ± ampicilin i.v. ceftazidim ± amikacin
prisustvo urokatetera	Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloksacin/cefal.III+pi peracilin	Cefepim ili Imipenem
prisustvo centralnog venskog katetera	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> Gram-negativni bacili	vankomicin 1g/12h i.v vankomicin + ceftazidim aminogl.+ ceftazidim -eliminacija katetera	Piperacilin+tazobactam Vankomicin+ imipenem, meropenem
imunodeficijencija, neutropenija		amikacin 500mg/12h + ceftazidim 2g/8h i.v meropenem	
Toksični šok	<i>S. aureus</i>	Cefazolin Ili vankomicin	Kotrimoksazol + rifampicin
	streptokok gr. A, B, C i G <i>S. pyogenes</i>	Ceftriakson + klindamicin	penicilin G klindamicin
	Nepoznati uzrok	Vankomicin+ ceftazidim	Cefalosporin III/IV + klindamicin +metronidazol
	<i>Pseudomonas</i>	Aminoglikozidi + piperacilin	Cefepim ili Ceftazidim +Aminoglikozid Imipenem ili meropenem

Profilaktička upotreba antibiotika u hirurgiji

Hirurška procedura	Antibiotici prvog izbora	Alternativni antibiotici i komentar
Kardiovaskularna hirurgija – dokazano je da antibiotska profilaksa ima koristi samo u sledećim procedurama:		
• Rekonstrukcija abdominalne aorte • Svaka vaskularna procedura koja uključuje inserciju proteze/stranog tela • Procedure koje uključuju inciziju u preponskom predelu • Amputacije donjeg ekstremiteta usled ishemije • Operacije na srcu	Cefazolin 1g iv jedna doza ili plus na 8h 1-2 dana	- cefuroksim 1.5g jedna doza ili plus na 12h do 6g - vankomicin 1g iv jedna doza
Gastro i bilijarna hirurgija		
• Gastroduodenalna, uključujući perkutanu endoskopsku gastrostomu (samo visokog rizika) • Bilijarna, uključujući laparoskopsku holecistektomiju (samo visokog rizika)	- Cefazolin 1g ili cefuroksim 1.5g jedna doza (eventualno plus na 12h 2-3 dana) - Gentamicin 80-120mg (u slučaju alergije na beta-laktame)	Visok rizik: gastroduodenalna – gojaznost, obstrukcija, hipoaciditet ili smanjen motilitet; bilijarna: preko 70 godina, akutni holecistitis, afunkcionalna holecista, obstruktivni ikterus ili kalkulus
Perforacija ulkusa	Gentamicin 80-120mg iv + klindamicin 600mg iv ili metronidazol 500mg iv x 3	
ERCP – samo u slučaju obstrukcije	Ciprofloksacin 500mg-1g 2h pre procedure	bez adekvatne drenaže profilaksa bez koristi
Kolorektalna, uključujući apendektomiju		
Elektivna hirurgija	dan pre: polietilen-glikol-elektrolitski rastvor 4l od 13-18h, potom Neomycin 2g + Metronidazol 2g u 19h i 23h po	dan pre: isto, ali u 13, 14 i 22h neomycin 1g + eritromicin 1g po (nema dokaza da je parenteralna profilaksa efikasnija)
Hitna hirurška intervencija	Cefazolin 1-2g iv + metronidazol 500mg iv - jedna doza	
Debelo crevo	Gentamicin 80-120mg iv + klindamicin 600mg ili metronidazol 1g iv	
Herniotomija	Cefazolin 1g iv	
Ruptura visceralnog organa	klindamicin 600mg na 6h + gentamicin 80mg na 8h ≥5 dana	u slučaju peritonitisa, videti u preporuci za terapiju

Profilaktička upotreba antibiotika u hirurgiji - nastavak

Glava i vrat – samo u slučaju kada je zahvaćena oralna/faringealna mukoza (odstranjivanje tumora)	Cefazolin 2g iv u 1 dozi	klindamicin 600-900mg iv ± gentamicin 1.5mg/kg iv (sve u 1 dozi)
Neurohirurgija		
Čista bez implantata, na pr., kraniotomija	Cefazolin 1g iv 1 doza	vankomicin 1g 1 doza
Čista, kontaminirana (kroz sinuse ili nazofarinks)	Klindamicin 900mg iv 1 doza	- amoksisilin/klavulanska kis. 1.2g iv - cefuroksim 1.5g + metronidazol 500mg iv
CST šant	Vankomicin 10mg + gentamicin 3mg intraventrikularno	trimetoprim 160mg + sulfametoksazol 800mg preoperativno + 3 doze na 12h iv
Ginekologija/akušerstvo		
Vaginalna ili abdominalna histerektomija	Cefazolin 1-2g iv 30 min. pre operacije ± metronidazol 500mg x 2	cefoksitin 1-2g ili cefuroksim 1.5g oba 30 min. pre; za duže operacije ponoviti doze na 4-8h
Histerosalpingografija, rekonstrukcija tube	Cefazolin 2g iv	
Sectio cesarea zbog prevremene rupture membrane ili aktivnog porođaja	Cefazolin 2g iv	Primeniti odmah po podvezivanju pupčanika
Abortus (samo uz visok rizik)	1. trimestar: Penicilin G 2 mJ iv ili doksiciklin 300mg po 2. trimestar: Cefazolin 1g	Visok rizik: prethodno PID, gonoreja ili promiskulitet
Ortopedska hirurgija		
Artroplastika kuka	isto kao kardiohirurgija	
Totalna zamena zgloba (osim kuka)	- Cefazolin 1-2g iv preoperativno ± druga doza - Vankomicin 1g iv pre ulaska u salu	Postoperativno: većina autora ne daje dalju profilaksu
Otvoren prelom	Cefazolin 1-2g iv x 3	
Amputacija uda	Cefazolin 1-2g iv + metronidazol 500mg iv ili	klindamicin 600 mg iv
Otvorena redukcija zatvorene frakture sa internom fiksacijom	Ceftriakson 2g iv/im 1 doza	(Lancet 347:1133; 1996)
Urologija		
Samo pacijenti sa preoperativnom bakteriurijom	Cefazolin 1g iv na 8h 1-3 doze	Potom TMP/SMX 10 dana ili do uklanjanja katetera
Transrektalna biopsija prostate	Ciprofloksacin 500mg 12h pre i 12 h po biopsiji	
Ostalo		
Traumatske rane	- Cefazolin 1g na 8h - Ceftriakson 2g na 24h	oba ≥ 5 dana (zavisno od kliničkih znakova)
Mastektomija	cefazolin 1g	vankomicin 1g
Torakalna – lobektomija, pneumonektomija	Cefazolin 1-2g potom 1g na 8h 1-2 dana	
Ugrizne rane (ljudi i životinja)	amoksisilin + klavulanska kis. 625mg x 2 po 3-5 dana	klindamicin 150mg na 6h po 3-5 dana

DOZIRANJE ANTIBIOTIKA

Klasa, agens, generičko (zaštićeno ime)	Uobičajeno dnevno doziranje za odrasle
Prirodni penicilini	
benzatin penicilin G	1.2 mil. - 2.4 mil. ij im
penicilin G	1.6 mil. e 20 mil. ij im
benzatin fenoksimetilpenicilin (Bimepen, Ospen)	500 000 ij 3-4 x per os
feniksimetilpenicilin kalijum (Cliacil)	600 000 - 1.2 mil. ij 3-4 x per os
Penicilinaza-rezistentni penicilini	
kloksacilin (Orbenin)	250 - 500 mg na 6h per os
oksacilin (Prostaphlin)	1-2 g na 4-8h iv im
Aminopenicilini	
amoksicilin (Sinacitin, amoksiculin)	500 mg na 8h per os
amoksicilin + klavulanska kis. (Amoksiklav, Panklav, Augmentin)	875/125 mg na 12h per os 500/125 mg na 8h per os
ampicilin (Pentrexyl)	500 mg na 6h per os 1-2 g na 8h iv
Antipseudomonasni penicilini	
piperacilin (Akocil, Pipril)	3-4 g na 4-6h iv
piperacilin + tazobaktam (Tazocin)	3,375 g na 6h iv
Karbapenemi	
imipenem + cilastatin (Tienam)	500 mg na 6-8h iv
meropenem (Meronem)	500 mg 1 g na 8h iv
Monobaktami	
Aztreonam (Azactam)	1 g na 8h 2 g na 6h iv
Cefalosporini parenteralni	
cefazolin (Galecef, Totacef, Kefzol)	1 g na 8h (250mg na 8h - 1,5 g na 6h) iv im
cefotetan	1 3 g na 12h iv im
cefoksitin (Mefoxin)	1g na 8h 2g na 4h iv im
cefuroksim (Zinacef, Keroxime)	750 mg 1.5g na 8h iv im
cefoperazon (Cefobid)	2 g na 12h 4 g na 6h iv
cefotaksim (Tolycar, Cefapan)	1 g na 8-12h 2 g na 4h iv
ceftazidim (Forcas, Forturn, Kefadim)	1-2 g na 8-12h iv im
ceftriakson (Longacef Azaran, Rocephin, Farcef)	1-2 g na 24h 2 g na 12h iv im
cefepirn (Maxicef, Maxipime)	1-2g na 12h iv im
cefpirom (Cefrom)	1-2g na 12h iv
Cefalosporini oralni	
cefadroksil (Galadrox, Duracef)	1 g na 24h (500 mg - 2g na 12-24h)
cefaleksil (Palitrex)	1g na 12h (500 mg 1g na 8-12h)
cefaklor (Alfacet)	500 mg na 8h
cefaklor ER	375-750 mg na 12h
cefuroksim aksetil (Zinat)	500 mg na 12h
cefprozil (Primacef, Cefzil)	250-500 mg na 12-24h
lorakarbef (Lorabid)	400 mg na 12h
cefiksiksim (Fiksocem)	200-400 mg na 12-24h
cefprozil proksetil (Obrelan)	100-200 mg na 12h
ceftibuten (Cedax)	400 mg na 24h

DOZIRANJE ANTIBIOTIKA - nastavak

Aminoglikozidi	
gentamicin	160 mg na 24h (1.7-2 mg/kg/d.) 80mg na 8h
amikacin	1 g na 24h (15mg/kg/d.)
netilmicin (Netromycin)	2 mg/kg na 8h - 6,5 mg/kg na 24h
tobramicin (Nebcin)	1,7-2 mg/kg na 8h - 5,1 mg/kg na 24h
Glikopeptidi	
vankomicin (Vancocin, Vancoled)	15 mg/kg na 12h iv; 125mg na 6h per os
teikoplanin (Targocid)	12 mg/kg na 24h
Makrolidi	
azitromicin (Hemomicin)	500 mg 1. dana, potom 250 mg/dan 2-5 dana po 500 mg na dan iv
eritromicin	500 mg na 6h per os; 20-40 mg/kg iv
klaritromicin (Klacid)	500 mg na 12h
roksitromicin (Roksimisan, Runac)	150 mg na 12h
Fluorohinoloni	
ciprofloksacin (Ciprocin, Marocen)	250-750 mg 2 x dnevno per os; 200-400 mg na 12h iv
ofloksacin (Visiren)	200-400mg x 2 per os; 200-400 mg na 12h iv
Tetraciklini	
doksiciklin (Dovicin, Vibramycin)	100 mg - 2x100 mg per os; 100mg na 12h iv
oksitetraciklin, tetraciklin (Amracin)	250-500 mg na 6h per os; 500 mg-1 g na 12h iv
Ostali antibiotici	
hloramfenikol	50 mg/kg 1 g per os/iv na 6h
klindamicin	150-450 mg na 6h per os; 600-900 mg na 8h iv im
fucidinska kiselina (Stanicid)	500 mg x 3 iv
metronidazol	500 mg na 6h iv; 500 mg na 24h per os
trimetoprim	100 mg na 12h 200 mg na 24h per os
trimetoprim/sulfametoksazol (Bactrim)	80/400 mg na 6-12h; 15 mg/kg/dan TMP u 3 doze iv

LITERATURA:

1. Grupa autora. Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Medicinski fakultet u Nišu, Klinički centar u Nišu, Niš, 2004: 11-40.

2. Mirović V. Antibiotici i osnovni principi njihove kliničke primene. Cigoja štampa, Beograd, 2003.

3. Ramirez JA. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin Palm Med 1995;2: 327-333.

4. Sanford JP, Gilbert DN, Merie AS. The Sanford guide to

antimicrobial therapy. Vienna. Smith Kline BEEcham Pharmaceuticals, 1997, 29.

Prim dr Velimir Colić, anesteziolog

Služba anestezije i intenzivne nege

Zdravstveni centar Pirot

Telefon: office: (010) 305-259, home (010) 335-101

GSM (063) 83-48-562

Email: drvcolic@ptt.yu

Adresa: Jevrejska 12/4, 18300 Pirot



PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Snežana Jotić

Grudno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Plućna arterijska hipertenzija (PAH) označava porast srednjeg plućnog arterijskog pritiska iznad 25mm Hg u stanju mirovanja ili 30mm Hg pri fizičkom naporu, sa plućnim kapilarnim pritiskom manjim od 15mm Hg. Uobičajeno je klasifikovana kao primarna plućna hipertenzija (idiopatska) i sekundarna, koja je uglavnom komplikacija bolesti pluća i levog srca. Bez obzira na etiologiju PAH je posledica rasta plućnog vaskularnog otpora čiji je, najčešće i početni, uzrok vazokonstrikcija uzrokovana hipoksijom. Dugotrajna PAH dovodi do slabosti desnog srca. Svetska zdravstvena organizacija je preporučila sledeću kliničku klasifikaciju za Plućna hipertenzija: 1) Plućna arterijska hipertenzija, 2) Plućna hipertenzija kod bolesti levog srca, 3) Plućna hipertenzija kod bolesti respiratornog sistema i/ili hipoksije, 4) Plućna hipertenzija kod hronične trombotične i/ili embolijske bolesti, 5) PAH uzrokovana bolestima koje direktno zahvataju plućnu vaskulaturu. Kliničke manifestacije PAH su nespecifične (dispneja, malaksalost, sinkopa, angina pectoris, hemoptizije) kao i znaci (distenzija jugularnih vena, naglašen II ton nad pulmonalnim ušćem, šum nad trikuspidalnim ušćem, hepatomagaliya, periferni edemi). U postavljanju dijagnoze PAH koristi se PA radiogram pluća, EKG, UZ srca, analiza gasova u krvi, testovi plućne funkcije, ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća, kompjuterizovana tomografija i kateterizacija desnog srca. Terapija zavisi od etiologije PAH pa se preko uzroka pokušava lečiti osnovna bolest.

KLJUČNE REČI: plućna arterijska hipertenzija, klasifikacija, dijagnoza

SUMMARY: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a sustained elevation of pulmonary arterial pressure to more than 25mm Hg at rest or to more than 30mm Hg with exercise, with a mean pulmonary-capillary wedge pressure of less than 15mm Hg. It is usually classified as primary (idiopathic) and secondary, as the most frequently complication of lung disease and left-sided heart disease. PAH is a consequence an elevation of pulmonary vascular resistance induced by hypoxic pulmonary vasoconstriction. Longterm PAH induced right heart failure. The World Health Organisation classified PAH as: 1) Pulmonary arterial hypertension, 2) Pulmonary venous hypertension, 3) Pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system and/or hypoxemia, 4) Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease, 5) Pulmonary hypertension due to disorders directly affecting the pulmonary vasculature. Clinical features of PAH include non-specific nature of symptoms (dyspnea, fatigue, syncope and angina, hemoptysis) and nonspecific signs (raised jugular venous pressure, loud pulmonary second sound and tricuspidal sound, hepatic pulsation, swollen ankles). Making a diagnosis of PAH involves chest radiography, electrocardiography, pulmonary function tests, echocardiography, ventilation-perfusion scanning, partial arterial oxygen gradient, computed tomographic, cardiac catheterization. The treatment of underlying causes present treatment of the pulmonary hypertension.

KEY WORDS : pulmonary arterial hypertension, classification, diagnosis

UVOD

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) označava porast srednjeg plućnog arterijskog pritiska iznad 25mm Hg u stanju mirovanja ili 30mm Hg pri fizičkom naporu, sa plućnim kapilarnim pritiskom manjim od 15mm Hg. Uobičajeno je klasifikovana kao primarna plućna hipertenzija (idiopatska) i sekundarna, koja je najčešće komplikacija bolesti pluća i levog srca. Bez obzira na etiologiju PAH je posledica rasta plućnog vaskularnog otpora čiji je, najčešće i početni uzrok vazokonstrikcija uzrokovana hipoksijom. Dugotrajna PAH dovodi do slabosti desnog srca.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je preporučila sledeću kliničku klasifikaciju za PAH:

1) Plućna arterijska hipertenzija:

1.1 Idiopatska (sporadična) PAH

1.2 Familijarna PAH

1.3 Sa kolagenim vaskularnim oboljenjima, kongenitalnim sistemsko-pulmonalnim šantom, potralna hipertenzija, HIV infekcijom, lekovima i toksinima (anorekinojeni, kokain), i dr.

1.4 Udružena sa značajnim promenama u venama i kapilarima

1.5 Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi

2) Plućna arterijska hipertenzija kod bolesti levog srca

3) Plućna hipertenzija kod bolesti respiratornog sistema i/ili hipoksemije

4) Plućna hipertenzija kod hronične trombotičke i/ili embolijske bolesti

5) Drugi uzroci koji zahvataju plućnu vaskulaturu (sarkoidoza, histiocitoza, limfngiomatoza, kompresija na plućnu vaskulaturu)

Klasifikacija funkcionalnog statusa PAH je data od strane Njujorške kardiološke asocijacije (NYHA):

Klasa 1: bez simptoma pri uobičajenoj aktivnosti

Klasa 2: simptomi pri uobičajenoj fizičkoj aktivnosti, lako ograničena aktivnost.

Klasa 3: simptomi pri manjoj od uobičajene aktivnosti, značajno ograničenje aktivnosti.

Klasa 4: simptomi pri bilo kakvoj aktivnosti ili čak i u miru.

PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA PAH

Glavne vaskularne promene u PAH su vazokonstrikcija, proliferacija ćelija glatkih

mišića i ćelija endotela (tzv. remodelovanje zida krvnih sudova) i tromboza. Patogenetski mehanizmi PAH se mogu podeliti na promene ćelija i molekularne mehanizme.

Promene ćelija u PAH su: 1) promena ćelija glatkih mišića i fibroblasta, 2) promene endotelne ćelije, 3) inflamacijske ćelije, 4) trombociti i tromboza.

1) Promene ćelija glatkih mišića i fibroblasta ogledaju se u: "muskularizaciji"-širenju glatkog mišića distalno u male periferne plućne arterije respiratornog acinusa, stvaranju novog sloja-reintime između endotela i unutrašnje lamine i porastu neovaskularizacije u vasa vasorum

2) Promene endotelne ćelije nastaju zbog dezorganizovane proliferacije nastale zbog hipoksemije, inflamacije, lekova ili toksina i uzrokuju stvaranje pleksiformnih lezija.

3) Inflamacijske ćelije makrofazi, limfociti u vidu inflamacijskih infiltrata nalaze se u pleksiformnim lezijama u teškoj PAH.

4) Poremećaj u kaskadi formiranja ugrušaka može pokrenuti trombozu in situ, intravaskularna tromboza je kontinuiran proces u PAH, dok je u plućnom endotelu povećana prokoagulantna aktivnost i fibrinolitička funkcija.

Molekularni mehanizmi su:

1) Disbalans uticaja na krvne sudove: odnosno disbalans normalnog odnosa između vazodilatacije i vazokonstrikcije, faktora inhibicije ćelija rasta i mitogenih faktora i antitrombotičnih i protrombotičnih uticaja. Faktori koji utiču na krvne sudove i čiji disbalans dovodi do PAH su:

-Prostaciklin: potentni vazodilatator, inhibitor aktivacije trombocita i ima antiproliferativne sposobnosti

-Tromboksan A2: potentni vazokonstriktor i agonist trombocita. U PAH disbalans ova dva molekula je na strani tromboksana A2 čiji nivo metabolita raste u odnosu na pad nivoa metabolita prostaglandina u urinu pacijenata sa PAH.

- Endotelin 1: potentni vazokonstriktor koji stimuliše proliferaciju ćelija glatkih mišića plućnih arterija i njegov nivo u plazmi raste kod PAH.

- Azot- monoksid(NO): potentni vazodilatator i inhibitor aktivacije trombocita, inhibitor proliferacije ćelija glatkih mišića i inhibitor proliferacije fibroblasta. Pad nivoa endotelne izoforme NO-sintetaze uočeno je u plućnom tkivu pacijenata sa PAH naročito kod idiopatske

forme.

- Serotonin: vazokonstriktor koji pokreće hiperplaziju i hipertrofiju glatkomišićnih ćelija, porast nivoa serotonina u plazmi i smanjenje nivoa istog u trombocitima je nađen u idiopatskoj PAH i ostaje nakon normalizacije plućnog arterijskog pritiska posle transplantacije pluća.

- Adrenomedulin: dilatira plućne krvne sudove sa povećanjem plućnog krvnog pritiska i sintetiše se u pojedinim ćelijama normalnog pluća.

- Vazoaktivni intestinalni peptid(VIP): potentni sistemski vazodilatator, umanjuje plućni arterijski pritisak i plućni vaskularni otpor, ali inhibira aktivaciju trombocita i proliferaciju ćelija glatkih mišića krvnih sudova.

- Vaskularni endotelni faktor rasta(VEGF): u akutnoj i hroničnoj hipoksiji raste njegova produkcija u plućima, u PAH dolazi do nenormalnog angiogenog odgovora na hipoksiju u pleksiformnim lezijama i ekspanzije endotelnih ćelija van ovih lezija.

2) Pridruženi faktori spoljne sredine:

- Hipoksija: izaziva vazodilataciju u sistemskom krvotoku ali vazokonstrikciju u plućnoj cirkulaciji. Akutna hipoksija uzrokuje revreziбилne promene u vaskularnom tonusu, dok hronična hipoksija uzrokuje strukturno remodelovanje, proliferaciju i migraciju glatkih mišića krvnih sudova i porast depozita u vaskularnom matriksu.

- Anoreksinogeni (lekovi za suzbijanje apetita): aminoreksfumarat, fenfluramin i deksfluramin čijom je upotrebom 1960g. u Evropi zabeležena epidemija PAH, incidenca PAH raste posle 3-4 nedelja korišćenja ovih preperata.

- Stimulansi CNS-a: metamfetamin i kokain povećavaju rizik od PAH.

3) Druga pridružena stanja koja mogu biti udružena sa PAH su: skleroderma, HIV infekcija, infekcija humanim herpes virusom, portna hipertenzija, trombocitoza, hemoglobinopatije i hereditarna hemoragična teleangiektazija.

4) Pridruženi genetski poremećaji: približno 100 porodica u svetu je identifikovano da ima idiopatsku PAH. Porodični oblik je zastupljen u oko 6% svih slučajeva PAH. Grupne analize pokazuju autozomno-dominantno nasleđivanje, ali samo 10-20% slučajeva sa relevantnom mutacijom ima evidentnu PAH. Genetska mutacija pokazuje genetsku suprotnost: u svim narednim generacijama u kojima

se bolest javlja češća je u mlađem uzrastu sa većom učestalošću nego u prethodnim generacijama. Dva gena vezana za TGF β Faktor: bone morphogenetic protein receptor type 2(BMPR-2) i ALK-1 su čvrsto povezani sa familijarnom PAH.

KLINIČKA SLIKA:

Velika prepreka u postavljanju rane kliničke dijagnoze bolesti je nespecifična priroda simptoma i nedostatak znakova kod manje uznapredovale bolesti. Najkraće vreme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze je oko 2 godine, a kod 10% pacijenata dijagnoza nije postavljena ni posle 3 godine od pojave simptoma što značajno umanjuje period preživljavanja obolelih. U kliničkoj slici dominira dispnoja, koja se nalazi u 60% pacijenata sa PAH i kod skoro svih je progresivna. Malaksalost je često rani simptom, a sinkopa i angina pectoris su češće pri naporu i indikacija za umerenu progresiju srčane slabosti. Približno 10% pacijenata, obično žena, prijavljuje simptome Raynoodovog sindroma. Vidljivi klinički znaci su znaci popuštanja desnog srca: distenzija jugularnih vena, naglašen II ton nad pulmonalnom arterijom, sistolni šum nad trikuspidalnim ušćem, hepatomegalija, periferni edemi, ascites.

Vrlo je važno rano postavljanje dijagnoze PAH a to zahteva multidisciplinarni pristup lekara više specijalnosti: reumatologa, imunologa, interniste (gastroenterologa, kardiologa), infektologa i pneumoftiziologa. U dijagnostici se koriste:

1) Analize krvi: rutinske hematološke i biohemijske analize, funkcija štitaste žlezde, sreolški testovi za otkrivanje tkivno povezanih bolesti(ANA, ANCA, anti SCL-70 i RNP, antifosfolipidna antitela), hepatitisa, ACE i HIV.

2) Pregled pulmologa:

- standardna PA radiografija pluća gde se nalazi proširenje a.pulmonalis, prošireno desno srce, i redukovane periferne plućne arteije

- gasne analize u arterijskoj krvi: uvek se nalazi hipoksemija

- testovi plućne funkcije: obično umereni poremećaji

- SaO₂ noćni monitoring: porast SaO₂ noću u miru u odnosu na dnevne vrednosti pri fizičkim aktivnostima

3) Pregled kardiologa:

- EKG: znaci opterećenja desnog srca sa skretanjem osovine udesno

- Test kardiopulmonalnog opterećenja: pokazu-

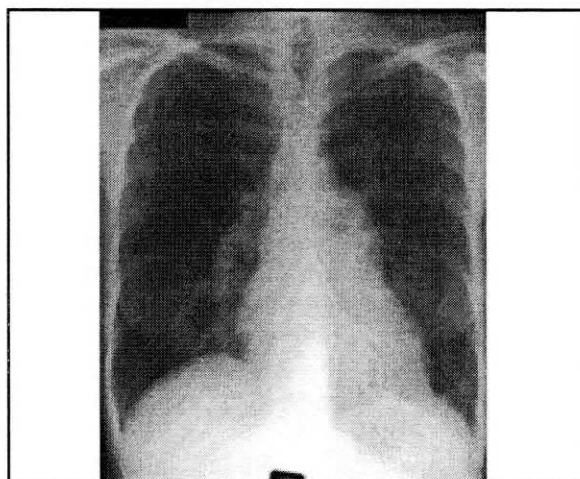
je očiglednu izmenjenu srčanu funkciju sa smanjenjem maksimalne kiseonične potrošnje, visokom minutnom ventilacijom, smanjenim maksimalnim kiseoničnim pulsom i padom gradijenta O₂ u arterijama.

- 6 minutni test hodanja: postoji veza između pređene dužine tokom 6 minutnog hodanja i nivoa PAH, ovo neinvazivno ispitivanje se koristi za praćenje odgovora na terapiju.

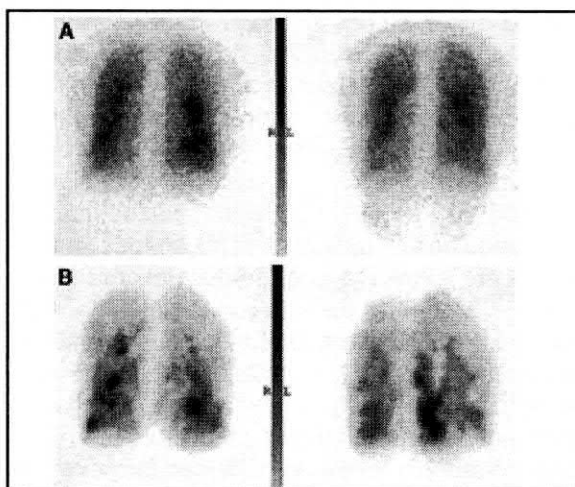
-Ehokardiografija srca: neinvazivna metoda izbora kod PAH, plućna hemodinamika je značajno poremećena sa porastom plućnog arterijskog pritiska 3 i više puta od normalnog, povećanjem pritiska u desnoj pretkomori i izraženom srčanom slabošću. Pritisak u levom srcu je obično normalan, iako ekstremna dilatacija desne komore može pritiskati levu komoru do stepena kada nastaje porast dijastolnog pritiska. Pritisak u plućnim kapilarima je obično normalan, čak i u venskim okluzivnim bolestima doprinoseći očiglednom povećanju plućnih vena i prirodnim "zakrpama" u procesu oboljenja vena, mada u nekim stanjima može dovesti do stvaranja nenormalnog porasta pritiska u samim vaskularnim segmentima.

4) Ventilaciono-perfuzijska scintigrafija pluća (V/Q sken): otkriva "zakrpljenu" distribuciju kontrasta naročito kod plućnih venskih okluzivnih bolesti, kao kontrast multiplog većeg perfuzionog defekta tipičnog za hroničnu tromboemboličnu plućnu hipertenziju.

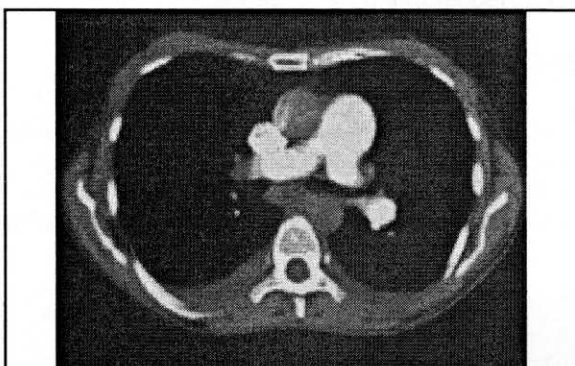
5) Compjuterizovana tomografija pluća (CT) i plućna angiografija koristi se kad perfuzioni sken pluća nije jasan i kad se ne može bezbedno sprovesti kod pacijenata sa



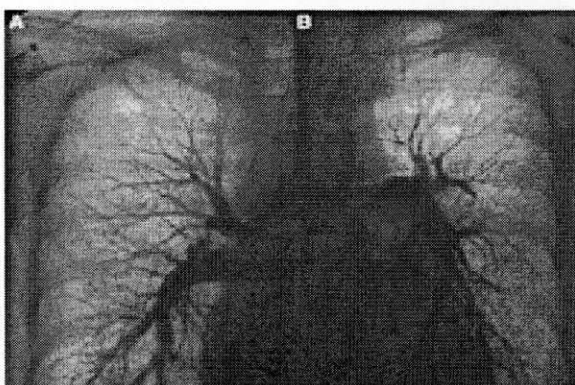
Slika 1. PA grafija pluća pacijenta sa PAH (slika 1) pokazuje proširenu pl.arteriju i prošireno srce.



Slika 2. V/Q sken pacijenta sa slike 1 pokazuje (A) normalnu ventilaciju i (B) "zakrpljeni" gubitak perfuzije tokom vaskularne obstrukcije, plućni embolizam treba isključiti.



Slika 3. CT pluća pacijenta sa slike 1 pokazuje proširenu plućnu arteriju i odsustvo intravaskularne šare.



Slika 4. Plućna angiografija pacijenta sa slike 1 pokazuje desni(A) i levi(B) selektivni pulmonalni angiogram koji pokazuje veliko centralno plućno arterijsko stablo ali sa evidentnom redukcijom perifernih grana i bez evidencije plućnog embolizma. (2)

umerenom PAH.

TERAPIJA PAH

Plućna arterijska hipertenzija je progresivno oboljenje gde nema leka. Spontane remisije su prikazane ali su retke, takođe pacijenti koji

koriste anoreksinogene mogu imati privremeno poboljšanje svog stanja ili čak remisiju bolesti posle prestanka uzimanja istih. Lečenje je međutim dramatično napredovalo u zadnjoj dekadi, ponudivši smanjenje simptoma i produžetak preživljavanja. Glavni lekovi mogu se podeliti u nekoliko grupa: vazodilatatori, antikoagulansi, antitrombotični agensi, antiinflamatorni lekovi i terapija remodelovanja krvnih sudova. Mnogi od ovih imaju više efekata. Npr. Epoprostenol je vazodilatator, inhibitor trombocita i antiinflamatorni lek. Antagonist endotelinskih receptora-Bonsetan je vazodilatator, antiinflamatorni agens i remodelujući medijator. Mnogi od gore navedenih lekova se vide kao farmakološki surogati za endotelijalne faktore i kao strategija za obnavljanje plućne vaskularne homeostaze. Na žalost najnoviji preparati su veoma skupi i za sada nedostupni u našoj zemlji.

ZAKLJUČAK

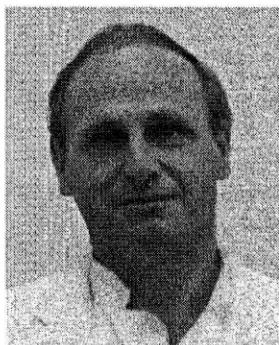
Plućna arterijska hipertenzija čini grupu kliničkih i patohistoloških entiteta sa sličnom kliničkom slikom ali različitim uzrocima nastajanja. S obzirom da je broj oboljenja i spoljnih uticaja udružen sa PAH veliki, teško je odrediti tačni

patogenetski mehanizam. Takođe postoje određene genetske odlike, spoljni uticaji i drugi poremećaji koji stvaraju predispoziciju pacijenta za PAH, ali je ipak jasno da nijedan od opisanih uzroka nije sam odgovoran za nastanak ove vaskularne bolesti. Zato je važno prepoznati moguću PAH kod obolelog sa nerazjašnjenom dispnojom u naporu, započeti odgovarajući "screening" (RTG pluća, EKG, oksimetrija, V/Q sken, UZ srca i krvnih sudova), obezbediti upućivanje pacijenta u referentnu ustanovu radi postavljanja konačne dijagnoze PAH i započinjanja odgovarajuće terapije. Moderna terapija značajno poboljšava fizičko stanje i produžava preživljavanje, ali je i dalje prisutna smrtnost u 50% obolelih posle 5 godina.

LITERATURA:

1. WHO classification of pulmonary arterial hypertension, *Thorax* 1999,54:1107
2. Peacock AJ, Primary pulmonary hypertension, *Thorax* 1999,54:1107-1118
3. Lewis RJ, Primary pulmonary hypertension, *N Engl. J Med* 1997,336:111-117
4. Farber HW, Loscalzo J, Pulmonary arterial hypertension, *N Engl. J Med.* 2004, 351:1655-1665

Dr Snezana Jotic, pneumoftiziolog
Grudno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. V. Momčila b.b. ; 18300 Pirot



AKUTNE OPSTRUKCIJE PERIFERNIH ARTERIJA - NAŠA ISKUSTVA U HIRURŠKOM LEČENJU

Dr Nenad Đorđević

Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar Piroć

SAŽETAK: Ovaj rad prikazuje naša prva iskustva u hirurškom zbrinjavanju akutne opstrukcije perifernih arterija na hirurškom odeljenju Zdravstvenog centra u Piroću u periodu 1995-1998 godine. Ukupno je operisano 11 bolesnika. Rađena je embolektomija thrombendarterektomija, trombektomija. Uspešno je operisano 6 pacijenata, neuspešno 5 pacijenata. Operativne smrtnosti nije bilo.

KLJUČNE REČI: Akutna opstrukcija, trombektomija, embolektomija

SUMMARY: Acute obstruction of peripheral arteries - our experiences in surgical treatment. This essay represent our first experiences in surgical treatment of acute obstruction of peripheral arteries on the surgical department from 1995 to 1998. Eleven patients have been operated. Embolectomia thrombendarterectomy and trombectomy were made. Six of the patients were successfully operated and five of them unsuccessfully. Nobody died during the operations.

KEY WORDS - Acute obstruction, trombectomy, embolectomia

UVOD

Akutna opstrukcija perifernih arterija i dalje je aktuelan medicinski problem savremene medicine posebno vaskularne medicine. To je u stvari akutni prekid protoka krvi na određenom nivou arterije sa nastankom ishemije distalno od mesta opstrukcije. Najčešći uzroci akutne opstrukcije perifernih arterija su:

1. Embolija arterije
2. Tromboza arterije
3. Traumatska okluzija

Lečenje akutne opstrukcije je prvenstveno hirurško i blo kakvi pokušaji za konzervativnim lečenjem često su uzrok propuštanja optimalnog roka za operaciju i bolesnik gubi ne samo ekstremitet nego i život. Kao optimalno

vreme se uzima prvih 6 sati od vremena nastupanja incidenta. Na današnjem nivou razvoja vaskularne medicine skoro da i nema kontraindikacija za hirurško lečenje. Kontraindikacijom se smatraju:

1. loše opšte stanje bolesnika (moribundni bolesnici)
2. nastupanje iverzibilne ishemije

Operativne metode koje se koriste su najčešće embolektomija, trombektomija, thrombendarterektomija, by-pass operacije, interpozicije grafta. Prvi pokušaj embolektomije je izveo Sabaneev 1895 godine a prvu uspešnu embolektomiju AFS Handly 1907 godine.

MATERIJAL I METODE

Na hirurškom odeljenju za period od 3

godine od 1995 do 1998 godine od akutne opstrukcije perifernih arterija ukupno je operisano 11 bolesnika.

Mesto opstrukcije bilo je na različitim nivoima i radilo se o embolijama i trombozama.

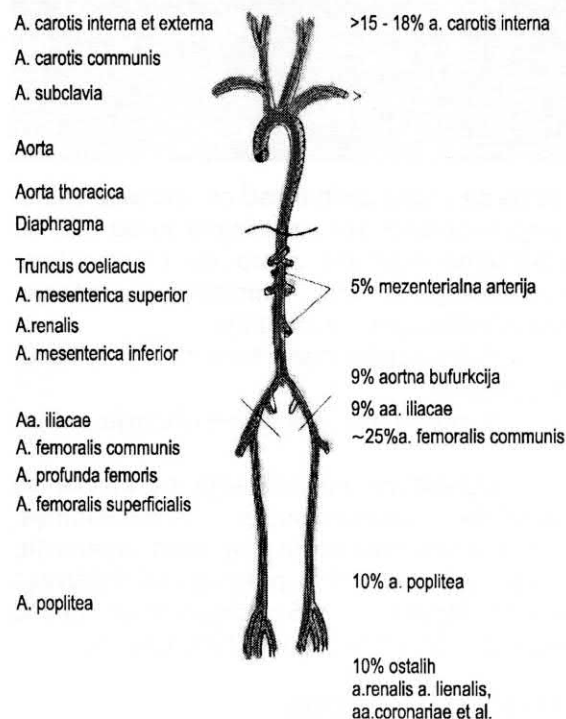
Tabela 1

Embolija	Broj bolesnika	Tromboze	Broj bolesnika
AFS	1	AIE	1
APOP	1	AFS	5
ASUB	1	APOP	1
AAKSIL	1		
	4		7

Operacije su rađene u lokalnoj, spinalnoj i opštoj anesteziji. Pre operacije radi određivanja mesta embolusa vršeno je kliničko i kolor Dopler sonografsko ispitivanje kao i aneografsko ali samo u jednom slučaju. Takođe je rađena heparizacija pre operativno. Poštovani su osnovni principi embolektomije dobar prikaz arterije arteriotomija uzdužna i vršena je priprema cele noge za eventualno rekonstruktivni zahvat.

Korišćene operative metode su:

- Embolektomija I direktna. II indirektna
- Trombektomija
- Thrombendarterektomija
- Profundo plastika



Slika 1. Lokalizacija i učestalost arterijske embolije.

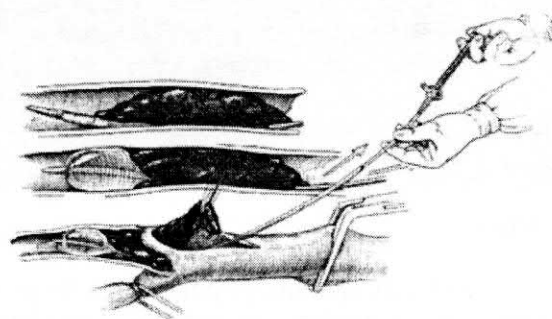
Direktna embolektomija - pristup je bio na arteriji na samom mestu okluzije. Ova intervencija primenjena je samo u jednom slučaju. Indirektna embolektomija - koja može biti ring - stripperom, Fogartyjevim kateterom ili retrogradno ispiranje. U svim ostalim slučajevima korišćena je operacija Fogartyjevim kateterom. Arterija je na pristupačnom, tipičnom mestu.

Vrste operacija po etiologiji i mestu opstrukcije prikazane su na tabeli 2.

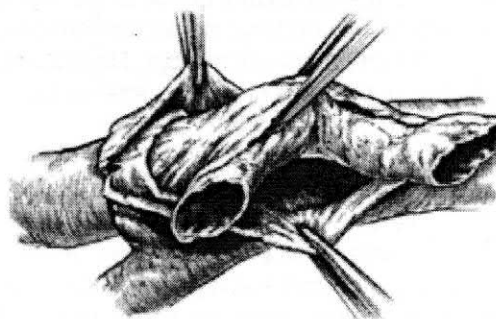
Tabela 2.

Vrsta operacije	Uzrok opstrukcije	Broj bolesnika
Trombektomija	et Thrombosis A i E	1
Profundoplastika	et Thrombosis AFS	5
Trombektomija	et Thrombosis AFS	1
Thrombendarterektomija	Embolija AFS	1
Embolektomija	Trombosis APOP	1
Embolektomija	Embolija APOP	1
Embolektomija	Embolija A. subclaviae	1
Embolektomija	Embolija arterije axillaris	1
UKUPNO		11

U rezultatu lečenja možemo da kažemo da je uspešnih intervencija bilo 6, a neuspešnih 5. Uspešne su bile sve embolektomije, jedna trombektomija AFS i trombektomija A i E sa profundoplastikom, a neuspešne ostale trombektomije. Operativnog i postoperativnog mortaliteta nije bilo.



Slika 2. Tromboektomija



Slika 3. Endarterektomija

ZAKLJUČAK

Prva iskustva u hirurškom lečenju akutnih opstrukcija s obzirom na uspešnost hirurških zahvata u više od 50% slučajeva i odsustva smrtnosti govore u prilog tome da i dalje treba nastaviti sa preferiranjem hirurškog lečenja.

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



EFEKTI ARTERIJSKE HIPRTENZIJE NA PROMENE OČNOG DNA

Milanka Potić

Prijemno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Arterijska hipertenzija je veoma rasprostranjeno hronično degenerativno kompleksno oboljenje sa epidemiološkom zastupljenošću, otkriveno pre nekoliko stotina godina, no nažalost, sa mnogim nepoznanicama do današnjeg dana. Arterijska hipertenzija predstavlja jedan od glavnih uzroka visokog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Za svakodnevnu praksu najvažnije je praćenje oštećenja srca, bubrega, CNS-a, jer mnogobrojna ispitivanja su potvrdila da od komplikacija na srcu umire polovina obolelih od arterijske hipertenzije, od komplikacija na mozgu 1/3, a od bubrežne insuficijencije 10-15%. Trajanje hipertenzije je kod svakog bolesnika različito i obeleženo individualnim karakteristikama, ali je moguće na osnovu kliničkih nalaza na srcu, kardiološkog, elektrokardiološkog i ehokardiografskog nalaza, kao i nalaza na očnom dnu, bubrezima, nervnom sistemu, pratiti evolutivnost promena. Zahvaljujući providnosti očnih medija oftalmološkim pregledom se mogu videti vaskularne, cirkulatorne i metaboličke promene na očnom dnu, koje su indikator nekog drugog poremećaja u organizmu. Kod obolelih od hipertenzije, veliki značaj se pridaje pregledima očnog dna. Na osnovu stepena adaptacije vaskularnog sistema očnog dna na hipertenziju može se proceniti vreme koje je proteklo od početka hipertenzivne bolesti.

KLJUČNE REČI: hipertenzija, promene, očno dno.

SUMMARY: Artery hypertension is a very frequent chronic complex disease with epidemic consequences revealed a few hundred years ago. But, unfortunately, there have been many unknown facts about it until today. Artery hypertension represents one of the main cause for a high cardiovascular morbidity and mortality. For everyday practice, it is the most important to follow a damage on heart, kidneys, CNS, because a lot of researches and examinations have confirmed that half of those who have artery hypertension dies from the heart complication, from the brain complication dies a third of the affected, and from kidney insufficiency about 10 - 15%. How long the hypertension will last is different to any patient and individual. But on the basis of the clinical findings on heart, cardiologic, electro cardiologic, and echo cardio graphic findings and the findings in fundus oculi, kidney and nervous system is possible to follow the development of changes. Because of the transparency of eye media, by ophthalmologic examination, vascular, circulatory and metabolic changes in fundus oculi can be seen, which are the indicator of another disorders in organism. The great importance attaches to examination of fundus oculi to the patients with hypertension. It's possible to estimated the time that passed from the hypertension first appeared on the basis of the level of adaptation of vascular system of fundus oculi to hypertension.

KEY WORDS: hypertension, fundus oculi.

UVOD

Arterijska hipertenzija označava mehanički pritisak koji krv vrši na unutrašnju

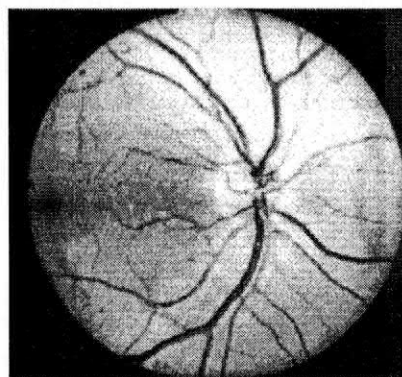
površinu zida krvnog suda i izražava se u milimetrima živinog stuba (mmHg) ili kilopaskalima (kPa) (4). Hipertenzija postoji ako je sistolni krvni pritisak viši od 140 mmHg i dijas-

tolni viši od 90 mmHg. Dugotrajni i visok krvni pritisak može izazvati promenu na srcu i krvnim sudovima. Arterijska hipertenzija je prva u grupi činioca sa visokim rizikom koji ubrzavaju proces ateroskleroze. Pored hipertenzije tu se nalaze hiperholesterolemija, pušenje cigareta, šećerna bolest i gojaznost. Od arterijske hipertenzije boluje svaki peti stanovnik naše planete, na 1000 stanovnika dolazi 80-200 hipertoničara. U našoj zemlji se na osnovu dugogodišnjeg praćenja ispitanika pokazalo da je krvni pritisak povišen u oko 37% odrasle populacije (7). To je podmukla bolest koja dugo ide bez uočljivih simptoma zbog čega povišeni krvni pritisak predstavlja pritaženog ubicu; i ako ima povišen krvni pritisak godinama, čovek toga nije svestan. Obraća se lekaru tek kada se jave simptomima komplikacija. Značajan je podatak da samo polovina obolelih zna da ima povišeni krvni pritisak, 1/4 se leči, a samo 1/8 se leči na adekvatan način. Hipertenzija je doživotna bolest, pa je i njena terapija istog trajanja. Pravilna i na vreme započeta antihipertenzivna terapija određuje tok ove bolesti i životni vek hipertoničara.

Mrežnjača ili retina je duboki ili unutrašnji sloj opne očne jabučice sastavljen od slepog dela retine (pars cecae retinae) i optičkog ili vidnog dela (pars opticae retinae) koji je funkcionalno najvažniji deo oka, osposobljen za prijem svetlosnih nadražaja. Preko optičkog nerva očno dno je u vezi sa centralnim nervnim sistemom zbog toga se čitav niz intrakranijalnih ekspanzivnih procesa odražava na papili optičkog živca i na retini. Na osnovu pregleda očnog dna mogu se otkriti anatomske promene i funkcionalni poremećaji očnog dna izazvani povišenim krvnim pritiskom. Slike očnog dna sa znacima organskog oštećenja tkiva govore o stanju i drugih organa koje takva poremećena cirkulacija snabdeva krvlju.

Normalno očno dno je ružičasto prebojeno i na njemu se jasno ističe papila očnog živca, (Slika 1.) okrugla bledoružičasta formacija i žuta mrlja (macula lutea) čiji središnji deo čini tačku jasnog vida, žuto crvenkasta elipsoidna formacija nešto manja od papile očnog živca (5). Izgled ovih formacija očnog dna daje razne podatke pri dijagnozi izvesnih patoloških stanja. U pogledu vaskularizacije, retina se ishranjuje jednim delom preko vaskularne mreže sudovnjače na koju naleže i delom preko arterije centralis retine koja je ogranak oftalmičke arterije. Pošto su krvni sudovi očnog dna terminalni,

svaki njihov poremećaj organski ili funkcionalni dovodi do promena na retini. Ako nastane tromboza centralne vene retine ili okluzija centralne arterije ne može se uspostaviti kolateralni krvotok i deo retine izumire. Zidovi krvnih sudova su normalno providni. Kada se organski promene usled ateroskleroze providnost se smanjuje, lumen se sužava i odbijena svetlost sa površine takvih sudova u vidu refleksa je jače izražena. U toku svog vijugavog puta venule se ukrštaju sa arterijolama ali nikad nisu uz njihova stabla kao u ostalim delovima tela. Vene su šire od arterija. Sistolni pritisak u veni je 25-35 mmHg, a dijastolni 20-25 mmHg. Sistolni pritisak u centralnoj arteriji retine je 60-70 mmHg, a dijastolni 35-45 mmHg (1).



Slika 1. Normalni izgled papile, krvnih sudova i makule (M. Mitrović)

Najčešće promene na retini su: edem, hemoragija, eksudati ili depoziti. Promene na retini, ma koliko bile karakteristične nisu specifične samo za arterijsku hipertenziju, one su koristan, ali ne i apsolutni znak u procenjivanju stadijuma i težine kliničke slike hipertenzije (javljaju se kod ateroskleroze, najčešće u kombinaciji sa hipertenzijom). Stepene i težina promena na očnom dnu od velikog su prognostičkog značaja jer su direktno srazmerni težini lezija na bubrežnim arterijolama. Da bismo otkrili koje se promene dešavaju na očnom dnu i pratili evoluciju oboljenja, kao i efekat primene antihipertenzivne terapije, potrebna je redovna kontrola očnog dna. Upravo je cilj ovoga rada da utvrdi efekte arterijske hipertenzije na promene očnoga dna.

METOD RADA I ISPITANICI

Metodom slučajnog izbora iz biračkog spiska, pozivani su ispitanici i pregledavani u ambulantni Prijemnog odeljenja u periodu od

septembra 2002. do decembra 2003. godine i od jula 2004. do februara 2005. godine. Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja bili su mlađi od 18 godina i trudnice. Instrument u radu bio je anketni upitnik.

Svim ispitanicima je uzimana detaljna anamneza, popunjavali su anketni upitnik, dva puta im je meren krvni pritisak, urađen EKG, obavljen fizikalni pregled, urađena telegrafija srca i pluća i test opterećenja na ergo-biciklu. Od laboratorijskih analiza rađena je KKS, glikemija, holesterol ukupni, HDL i LDL holesterol, trigliceridi, urin, urea, kreatinin, acidum urikum, natrijum, kalijum, kalcijum. Kod hipertenzivnih ispitanika u cilju otkrivanja anatomskih promena na očnom dnu služimo se direktnom metodom oftalmoskopije. Pri tome se obraća pažnja na boju očnog dna, izgled krvnih sudova, predeo žute mrlje i ostalih delova očnoga dna. Posle obavljenog standardnog pregleda oftalmolog daje nalaz na očnom dnu prema sledećim kriterijumima:

- 0 Normalni nalaz na očnom dnu
- I Fundus ateroskleroticus
- II Pojčan refleks krvnih sudova
- III Retinopathija hipertensiva
- IV Retinopathija hipertensiva maligna



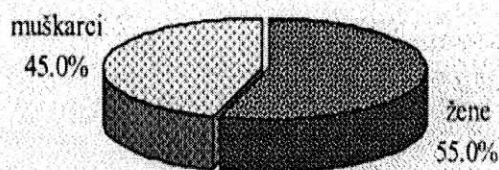
Slika 2. Na mestu ukrštanja javlja se Gunnov znak kompresije (A) i Salusov znak - znak potisnuća retinalne vene od strane arterije (B) (Amsler i dr. 1948).

Posle prikupljenih svih nalaza, ispitanici čije je zdravstveno stanje zahtevalo hitno lečenje odmah su upućivani na dalje lečenje. Neki su dobijali antihipertenzivnu terapiju, dok su ostalima samo saopšteni rezultati ispitivanja i bila predložena dalja obaveza u smislu dugotrajnijeg lečenja, redovnih kontrola, promena načina života, ishrane, određenih štetnih navika koje utiču na zdravstveno stanje i predstavljaju faktore rizika za nastanak hipertenzivnih i ostalih kardiovaskularnih bolesti.

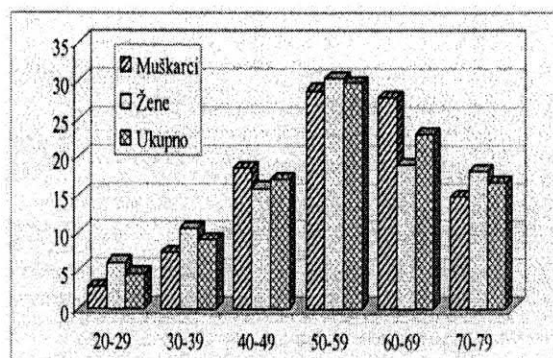
REZULTATI

U grupi od 240 ispitanika 132 (55,8%) su bile žene, a 108 (45%) muškarci.

Grafikon 1. Struktura ispitanika po polu.



Grafikon 1b. Struktura ispitanika prema starosti i polu.



Najmlađi ispitanik imao je 20, a najstariji 79 godina. Prosečna starost ukupne populacije bila je $54,57 \pm 13,39$ godina. Muškarci su bili, u proseku stariji za 1,5 god. Prosečna starost ispitanika muškog pola iznosila je $55,37 \pm 12,67$, a žena $53,97 \pm 13,97$ god. Ova razlika nije statistički signifikantna. ($t=0,849$; $p=0,397$; $p>0,05$).

Kada se posmatraju dobne grupe, najveći procenat odaziva na pregled bio je u starosnoj grupi 50-59 god. (71 osoba ili 29,6%), zatim u grupi 60-69 god. (55 ispitanika 22,9%), a najmanje u najmlađoj populaciji: u grupi 20-29 godina odazvalo se na poziv 11 osoba, što čini 4,6% ukupnog uzorka, dok je taj procenat u grupi ispitanika starosti 30-39 godina nešto veći (22 ili 9,2%).

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema starosti i polu.

Dobne grupe	Muškarci		Žene		Ukupno	
	broj	%	broj	%	broj	%
20-29	3	2,8	8	6,1	11	4,6
30-39	8	7,4	14	10,6	22	9,2
40-49	20	18,5	21	15,9	41	17,1
50-59	31	28,7	40	30,3	71	29,6
60-69	30	27,8	25	18,9	55	22,9
70-79	16	14,8	24	18,2	40	16,7
SVEGA	108	100,0	132	100,0	240	100,0

Sličan je odnos i kada se radi o polu. Najveći procenat osoba se javio na pregled u dobu između 50 i 59 god. (28,7% muškaraca i 30,3% žena), a zatim starosti 60 do 69 god.) 27,8% muškaraca i 18,9% žena). Najmanji procenat pregledanih muškaraca i žena je starosti 20-29 godina (tabela br. 1).

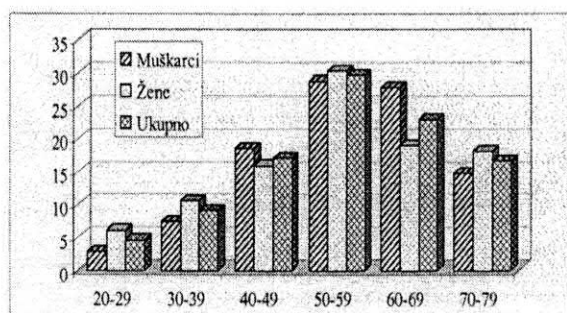
U ispitivanje je uključeno 240 osoba različitih zanimanja koja su svrstana u 4 grupe: penzioneri, domaćice, radnici i službenici. Najviše je bilo penzionera (114 ili 47,9%), zatim ispitanika radničkih zanimanja (69 ili 29,0%), službenika (43 ili 18,1%), a najmanje domaćica (12 ili 5,0%).

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema starosti i polu.

Zanimanje	Muškarci		Žene		Ukupno	
	broj	%	broj	%	broj	%
Penzioneri	51	47,2	63	48,5	114	47,9
Domaćice	0	0,0	12	9,2	12	5,0
Radnici	39	36,1	30	23,1	69	29,0
Službenici	18	16,7	25	19,2	43	18,1
SVEGA	108	100,0	132	100,0	240	100,0

Od 108 muškaraca koliko se odazvalo na poziv, najviše je bilo penzionera (51 ili 47,2%), zatim radnika (39 ili 36,1%), a najmanje službenika (18 ili 16,7%). Najviše je bilo žena - penzionera (63 ili 48,5%), zatim radnika (30 ili 23,1%) i službenika (25 ili 19,2%).

Grafikon 2. Struktura ispitanika prema zanimanju.



era (63 ili 48,5%), zatim radnika (30 ili 23,1%) i službenika (25 ili 19,2%). Od 132 žene koliko ih je bilo u ispitivanom uzorku (12 ili 9,2%) su bile domaćice. (Tabela 2.)

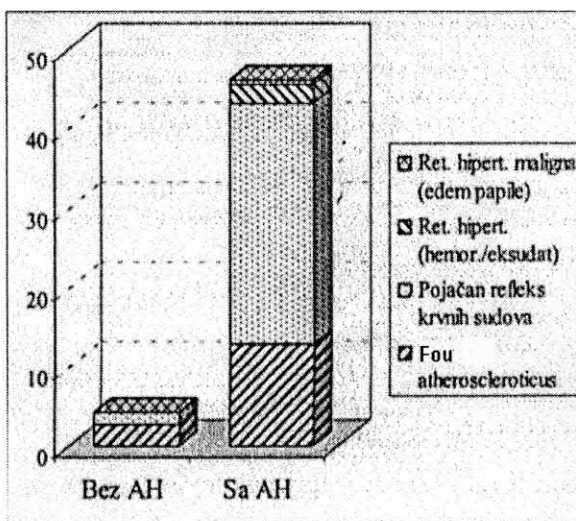
U grupi od 169 ispitanika sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom 91 ili 53,8% je imalo normalan nalaz na očnom dnu. Ispitanici kontrolne grupe su skoro svi imali očno dno bez ikakvih promena (68 ili 95,8%). Fundus aterosklerotikus je nađen kod 22 osoba sa arterijskom hipertenzijom (13,0%). Pojačan refleks krvnih sudova je prisutan kod 51 ispitanika sa arterijskom hipertenzijom ili 30,2% i kod jednog ispitanika sa normalnim krvnim pritiskom, u pro-

centima 1,4%. Retinopatija hipertenziva ili III stepen promena na očnom dnu izazvanih povišenim krvnim pritiskom, prisutan je kod četiri ispitanice, odnosno 2,4%. Retinopatija hipertenziva maligna dijagnostikovana je u jednom slučaju (0,6%) kod osobe sa povišenim krvnim pritiskom. Tabela 3

Tabela 3. Nalaz na očnom dnu i arterijska hipertenzija

Očno dno	Bez AH		Sa AH	
	broj	%	broj	%
Normalan	68	95,8	91	53,8
Fou atheroscleroticus	2	2,8	22	13,0
Pojačan refleks krvnih sudova	1	1,4	51	30,2
Retinopatija hipertenziva (hemoragija, eksudat)	0	0,0	4	2,4
Retinopatija hipertenziva maligna (edem papile)	0	0,0	1	0,6
SVEGA	71	100,0	169	100,0

Grafikon 3. Zastupljenost patološkog nalaza na očnom dnu.



DISKUSIJA

Kod naših ispitanika normalan nalaz na očnom dnu je mnogo češći u grupi koji nemaju povišen krvni pritisak (95,8%). Razlika je statistički visoko signifikovana ($x^2 = 37,46$; $p < 0,000001$) nego u grupi hipertoničara (53,8%). U grupi hipertenzivnih pacijenata sa promenama očnog dna je bilo 46,2% odnosno 78 pacijenata. Najviše je zastupljen pojačan refleks krvnih sudova 30,2% ili 51 ispitanika. Na osnovu prikazanih ispitivanja jasno proizilazi da arterijska hipertenzija bitno utiče na promene očnog dna. Visok procenat promena na očnom dnu su našli i drugi autori (5). Kod ispitanika sa arterijskom hipertenzijom prisutan je pojačan refleks

izvijuganih arterija i arteriola očnog dna sa prisutnim suženjem njihovog lumena. Zatim se kod ovakvih arterija retine javljaju: Gunov, Salusov, i Gistov znak. Marcus Gunn je još 1892. godine opisao fenomen ukrštanja arterije i vene centralis retine sa prisutnom kompresijom vene na mestu ukrštanja (Slika 2). Zbog odebljanja intime sklerotične arterije imaju sužen i rektast lumen, dok se hipertonični lumen često viđa kod osoba srednjih godina sa ustaljeno povišenim dijasistolnim krvnim pritiskom (3). Kod ispitanika sa hipertenzivnom retinopatijom na očnom dnu su prisutne hemoragije i eksudati (cotton'wool - meke pamučaste tvorevine) koji su podložni promenama i nestajanju (2). Degenerativna atrofična ognjišta su znaci hronične ishemije mrežnjače koja je obično posledica ateroskleroze.

U daljoj fazi razvoja promena na očnom dnu pored hipertenzivne retinopatije javlja se i edem papile očnog živca koji je često raširen i na okolnu retinu, pa otuda i naziv hipertenzivna neuroretinopatija ili retinopatija hipertenziva maligna. U ovoj fazi obično postoji oboljenje bubrega i pacijenti boluju od maligne bubrežne hipertenzije.

Raznolikost slika očnog dna kod hipertenzije možemo pripisati individualnim konstitucionim faktorima, dobu bolesnika, aterosklerozi koja ide sa godinama i ranoj aterosklerozi posle uporne stabilne hipertenzije. Pregled očnog dna kod hipertenzivnih pacijenata treba da se obavi 1-2 puta godišnje radi praćenja evolucije bolesti, efekta lečenja i zbog procene prognoze hipertonične vaskularne bolesti. Isto tako kada je pritisak veći od 240/140 mmHg uvek je potreban

oftalmološki pregled očnog dna.

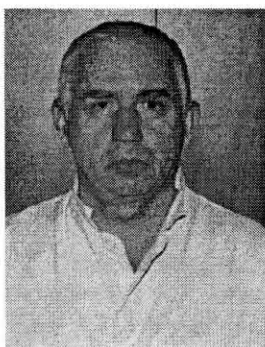
Kada bi hipertoničari smanjili unošenje soli, povećali fizičku aktivnost, smanjili telesnu težinu, smanjili masnoće u krvi, sigurno bi se smanjio i povišeni krvni pritisak. Time bi bili manji efekti promena arterijske hipertenzije na očno dno, bubrež, srce, mozak i periferne arterije.

Na osnovu rezultata možemo zaključiti da su daleko učestalije promene na očnom dnu kod ispitanika sa povišenim krvnim pritiskom.

LITERATURA

1. Jarić - Đorđević V: *Oftalmologija*, Prosveta, niš, 137-155, 1996;
2. *Kliničeskaja medicina*: 49, 9, 71, 25-29
3. *Klinische Mankbl Hes For Augeneheilkeude*, 174, 3, 79, 493-495
4. Kocijančić, M: *Lečenje esecijalne hipertenzije*, Beograd, 1981.
5. Novosel J u "Osobenosti arterijske hipertenzije i koronarne bolesti sa srčanom sposobnosti kod stanovništva na većim nadmorskim visinama" 190-121, Titograd, 1984.
6. *Oftalmologija*, XII izdanje, urednici: Olga Litričin, Milan Blagojević, Dobrosav Cvetković, "Medicinska knjiga" Beograd, 1997.
7. Vukotić M, Nedeljković S, Mujović D, Dokić V i sar. *Rakovačka studija kardiovaskularnih oboljenja (RASKO)*, Beograd, 1994, 97-107.

Dr Milanka Potić, specijalista opšte medicine
Zdravstveni centar Piroć, Prijemno odeljenje
Ul. Vojvode Momčila b.b.; 18300 Piroć
Tel.: 010/305 371



NAŠA ISKUSTVA U LEČENJU ULKUSNIH BOLESNIKA RANISANOM I OMEPROLOM

Dragan Todorović
Interno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Ulkusna bolest zauzima značajno mesto u morbiditetu čoveka. Po mnogim autorima iz domaće i svetske literature može se reći da danas zauzima vodeće mesto na lestvici oboljenja. Ovo oboljenje najčešće pogađa stanovništvo u najaktivnijem dobu, pa je stoga veliki medicinski, socijalni i ekonomski problem.

Procenat obolelih je 3-4 % stanovništva, a smatra se da će oko 10 % osoba razviti ulkusnu bolest tokom života.

KLJUČNE REČI: ulkusna bolest, Rinasan, Omeprol

SUMMARY: Ulcus disease has a significant place in morbidity. According to many authors in our country and also in the world, we may say that this illness holds a leading position on the scale of disease. This disease mostly affects people at the best age and for that reason it is a great medical, social and economic problem.

KEY WORDS: ulcer affected, Ranasan, Omeprol.

UVOD

Ulkusna bolest zauzima značajno mesto u morbiditetu čoveka. Po mnogim autorima iz domaće i svetske literature može se reći da danas zauzima vodeće mesto na lestvici oboljenja. Ovo oboljenje najčešće pogađa stanovništvo u najaktivnijem dobu, pa je stoga veliki medicinski, socijalni i ekonomski problem.

Procenat obolelih je 3-4 % stanovništva, a smatra se da će oko 10 % osoba razviti ulkusnu bolest tokom života.

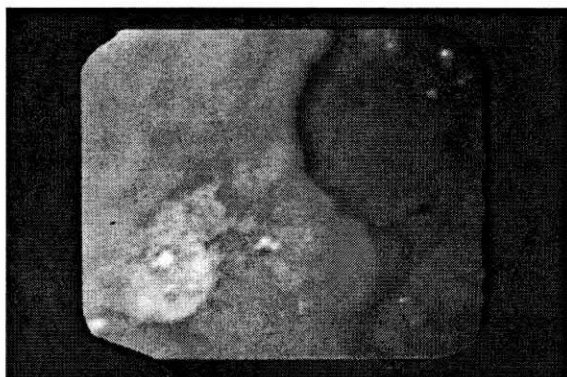
NAJČEŠĆI SIMPTOMI ULKUSNE BOLESTI

- BOL U EPIGASTRIJUMU
- MUČNINA, GAĐENJE, POVRAĆANJE
- GORUŠICA I RETROSTERNALNI BOL

- NESPECIFIČNA DISPEPSIJA
- APETIT
- ASIMPTOMATSKI (KOMPLIKACIJE)

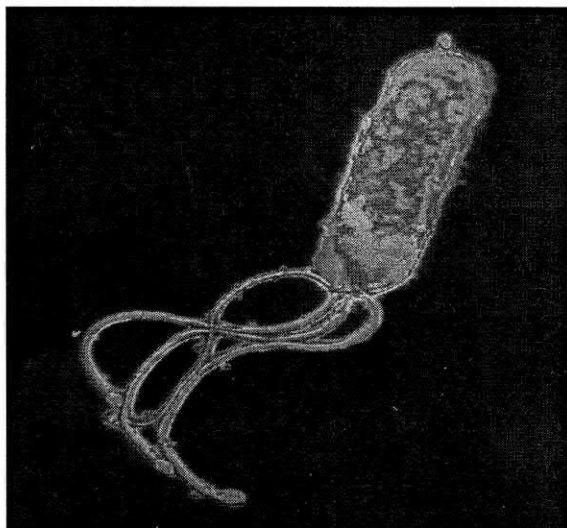


Slika 1.



Slika 2.

AGRESIVNI (ULCEROGENI) FAKTORI

Slika 3. *Helicobakter pylori*

- HCL I PEPSIN
- BAKTERIJSKA INFEKCIJA (H. PYLORI)
- NSAIL
- ŽUČNE SOLI
- RETROGRADNA DIFUZIJA H JONA
- INFLAMACIJA
- POREMEĆAJ MIKROCIRKULACIJE U SLUZOKOŽI

DRUGI FAKTORI FAKTORI ZAŠTITE SLUZOKOŽE

- MUKOZNA BARIJERA
 - Pokrovna sluz
 - Sekrecija bikarbonata
 - Očuvanost epitela
 - Protok krvi
- SOMATOSTATIN
- PROSTAGLANDINI
- DRUGI

NAŠA ISKUSTVA U LEČENJU ULKUSNIH BOLESNIKA OMEPROLOM

U zadnjih desetak godina razvijeni su različiti protokoli lečenja ulkusne bolesti. Osnovni lek je IPP

OMEPRAZOL
LANSOPRAZOL
PANTOPRAZOL
ESOMEPRAZOL

Mi smo najčešće koristili Omeprazol.

Omeprazol je lek koji smanjuje želučanu sekreciju inhibicijom H⁺, K⁺, ATP aze ("protonska pumpa"). Ovaj enzim je neophodan za transport jona vodonika iz parijetalnih ćelija želuca u lumen želuca. Vezujući se za ovaj enzim Omeprazol inhibiše završnu sekreciju sinteze HCL-a. Time dolazi do smanjenja kiselosti želučalog sadržaja i brzog nestanka ulkusnih tegoba i zarašćivanje ulkusa.

Posle endoskopske dijagnoze istoga dana je ordinirana eradikaciona terapija. Koristili smo Omeprol kapsule, koje smo ordinirali 2x20 mg tokom jedne nedelje, a kasnije smo nastavili lečenje 1 kapsulom dnevno u trajanju od 3 nedlje. Uz Omperol smo ordinirali još 2 antibiotika u trajanju od 7 dana na početku terapije.

Cilja naše terapije je bio da sprečimo bol, podstaknemo izlečenje ulkusne niše, sprečimo pojavu komplikacija i sprečimo pojavu recidiva. Svesni smo pojave recidiva kod UBD, ali se nadamo da ćemo eradikacijom H. pylori umanjiti broj recidiva.

Osnovni lek koji smo davali je Omperol od samog početka u fazi intenzivne eradikacije i nastavljali do konačnog nestanka simptoma.

Odgovore pacijenta pratili smo preko kontrolnog pregleda za 7, 14 i 28 dana. Pratili smo podatke o subjektivnim tegobama: regresiju bola i drugih pratećih tegoba. Došli smo do podataka da se bol gubio u velikom procentu (preko 70% u prvoj nedelji). Zapazili smo da prestanak bolova dolazi u vrlo kratkom periodu (čak u prva 3-4 dana), ova činjenica nas je ohrabivala te smo nastavljali sa terapijom do izlečenja. Na narednoj kontroli procenat bolesnika je bio bez tegoba čak i 90%. Posle 4 nedelje kod određenog broja bolesnika ostale su neznatne dispeptične tegobe, jednog bolesnika smo ponovno endoskopirali pri čemu je nađena substenoza bulbusa. Posle ovog perioda neki su bolesnici nastavljali terapiju ali Ranisanom.

Efekat primenjene terapije je bio izvanredan. Mladi, a i najstariji bolesnici, podjednako su podneli terapiju. Nismo imali alergijskih i drugih komplikacija. Kod jednog bolesnika smo odustali od terapije zbog muke i nagona na povraćanje.

NAŠ PACIJENT: T.B. rođen 1932 godine, muškog pola.

IZ ANAMNEZE - veoma jak bol u predelu čašice od pre mesec dana. Appetit je oslabljen te je izgubio na težini oko 15 kg za tri meseca. Od drugih tegoba navodi podriganje i štucanje. Povratio crvenkast sadržaj.

EZOFLAGOGASTRODUODENOSKOPIJA: jednjak rpolazan celom dužinom i na njemu se nevide patološke promene. Na vertikalnom delu male krivine jednjaka subkardijalno orijaška niša, neravne okoline, mestimično vegetativnih ivica prekrivena detritusom i fibrinom.
DIJAGNOZA: Ulceratio ventriculi curvature min. reg. subbcardialis obb. malignum.

IZVEŠTAJ O REZULTAIMA KLINIČKOPATOLOŠKOG PREGLEDA od 15.12. 2004. god.
Makroskopski opis: više sluzokožnih biopsija beličaste boje;
Mikroskopski nalaz: Ulcus ventriculi chronicus exacerbatus. Hypertrophia epitheli foveolaris mucosae ventriculi. Maligni proces nije uočen.

IZVEŠTAJ O REZULTAIMA KLINIČKOPATOLOŠKOG PREGLEDA od 19.01. 2005. god.
Makroskopski opis: Dostavljene četiri sluzokožne biopsije beličadte boje svaka veličine čiodne glavice.
Mikroskopski nalaz: gastris chronica interstitialis et metaplasia intestinalis matura incompleta mucosae ventriculi, hypertrophia epitheli foveolaris. Elementi malignog procesa nisu uočeni.

FORREST-OVA KLASIFIKACIJA PROKSIMALNIH GASTROINTESTINALNIH KRVARENJA

Forrest IA: Aktivno krvavljenje (u mlazu)
Forrest IB: Aktivno krvavljenje (slivajuće)
Forrest IIA: Vidljiv krvni sud
Forrest IIB: Adherentni ugrušak
Forrest IIC: Prisustvo brojnih crnih ili crvenih ravnih pigmentacija, ili prostranih crnih zona na površini ulkusa ("crna baza")

Forrest III: Prisutna aktivna lezija sa ravnom bazom bez drugih znakova skorašnjeg krvavljenja.

PROPRATNA OBOLJENJA

- MYOCARDIOPATHIA CHR.
- EMPHYSEMOBRONCHITIS CHR.
- KORONARNA BOLEST
- HYPERTENSIO ARTERIALIS
- OBOLJENJA JETRE
- ST. POST ICV
- SYPSYCHOORGANICUM
- DIABETES MELLITUS
- I DRUGA TEŽA OBOLJENJA

Zbog ovoga i prirodnog toka krvavljenja statistički smrtnost iznosi i do 10%, a eventualna hirurška intervencija bi povećala ovaj procenat i do 30%, zato smo nastojali da konzervativnom terapijom postignemo maksimalan učinak. Bolesnici su odmah smešteni u jedinicu intenzivne nege, odmah je odriniran Ranisan u kontinuiranoj intravenskoj infuziji na 8 ili 12h u trajanju od 2h. Pored druge terapije to nam je bio osnovni lek. Cilja nam je bio da smanjimo želudačnu sekreciju, blokiranjem H₂ receptora i na taj način smanjimo najvažniji činilac krvavljenja: Pepsina i HCL.

Lek nam je na raspolaganju u ampulama od 50 mg.

Upotrebom Ranisana došlo je do poboljšanja kliničke slike hemoragije. Ranisan se odlikuje dobrom podnošljivošću, a često je bio ordiniran i sa mnogim lekovima za druga oboljenja. Najmlađi i najstariji pacijenti su dobro podnosili lek. Osnovno što želimo istaći da su krvavljenja iz GIT-a veoma teška, a često i opasna po život. Upotrebom Ranisana i blagovremenim zbrinjavanjem sprečili smo produžetak krvavljenja. Prosečno smo ampuliranu terapiju davali do 5 dana, a kasnije terapiju nastavljali tabletama.

REZULTATI LEČENJA

- Izlečeni 78
- Recidivalna krvavljenja 18 u prva 3 dana,
- Nastavak krvavljenja 2 bolesnika posle trećeg dana,
- Exitus latalisa 2 bolesnika (teško kardiovaskularno oboljenje i St. post ICV).

PROSEČAN BROJ DANA HOSPITALIZACIJE

ULCUS VENTRICULI: 10,10

ULCUS BULBI DUODENI: 9,07

HELICOBACTER PYLORI
NSAIL

BROJ PREGLEDA 2004. GODINE

Tabela 1.

Ulkus ventriculi		Ulkus bulbi duodeni	
MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE
18	10	36	18
28		54	

Zadovoljni smo učinkom Ranisana jer smo smanjili broj eventualnih hirurških intervencija, jer se često radilo o teškim srčanim i plućnim, kao i o neurološkim bolesnicima sa EKG promenama koje bi eventualni hirurški zahvat pratile velikim rizikom.

Savremena izučavanja su stavila u žižu dva najznačajnija faktora povezana sa nas-tankom ulkusa:

- UKUPAN BROJ PREGLEDA: 8112
- ULCUS VENTRICULI: 51
- ULCUS BULBI DUODENI: 258
- UKUPNO: 309
- OSNOS: 1:5

LITERATURA

1. *INTERNA MEDICINA*, Medicinski fakultet u Nišu, Stevan Ilić, Niš 2004,
2. *GASTROINTESTINALNA KRVARENJA*, Dušan Đurđević, Beograd 1995,
3. *GASTROENTEROLOGIJA*, Ljubiša Glišić i sar., Naučna knjiga, Beograd 1992. godina.
4. *HELICOBACTER PYLORI*, Tomislav Milosavljević, CD

Dr Dragan Todorović, internista

Interno odeljenje, Zdravstveni centar Pirot
Ul. Vojvode Momčila b.b.; 18300 Pirot



STIGMATE KAO DIJAGNOSTIČKI VODIČ prikaz bolesnika

M.Petronijević, G.Cvetković, S.Jović, B.Bojkić Odeljenje za novorođenu decu,
Zdravstveni centar Pirot

SAŽETAK: Prikazujemo dismorfično novorođenče koje je imalo veliki broj stigmata za Edwardsov sindrom. Nakon dobijanja nalaza kariotipa koji je pokazao drugu hromozomsku aberaciju, konstatujemo da su stigmata bile lažni vodič u slučaju Edwardsove aneuploidije ali pravi za hromozomsku abnormalnost.

KLJUČNE REČI: stigmata, Edwards sy

SUMMARY: We present a malformed newly-born child who had a high number of stigmata for Edwards syndrome. After we have received the findings of karyotype, which showed the second chromosome aberration, we can maintain that stigmata were false signs in the case of Edwards aneuploidy but the correct ones in the case of chromosome aberration.

KEY WORDS: stigmata, Edwards syndrome

UVOD

Fenotipske promene u novorođenčeta koje ga često svrstavaju u udređeni klinički entitet, odnosno sindrom posledica su hromosomske abnormalnosti. Hromosomski poremećaji mogu biti u broju ili strukturi autosomnih odnosno polnih hromozoma. Na grčkom stigmata znači žig, poruka. Uglavnom, svaka hromosomopatija ima više minor anomalija i po neku major malformaciju koje nam omogućavaju da se na osnovu kliničkog pregleda približimo dijagnozi. Prisutvo više od tri minor i samo jedne major anomalije kod novorođenčeta može ukazati na hromozomsku abnormalnost, a da ipak ne pripada po svojim fenotipskim karakteristikama ni jednoj od poznatih dismorfičnih slika. To je slučaj kod našeg bolesnika.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo muško novorođenče, iz treće, željene i neredovno kontrolisane trudnoće. Zbog starosti majke, koja je u vreme začeća bila 38 godina, preporučena poseta genetskom savetovalištu Instituta za zaštitu zdravlja majke i deteta koju majka nije ispoštovala. Roditelji su normalnog somatskog izgleda i nisu u krvnom srodstvu. U porodičnoj istoriji nema slučajeva kongenitalnih anomalija. Porođaj je obavljen u terminu, normalnim putem sa TM na rođenju 2540g., TD50cm. Odmah zaplakalo. Abgar skor određen u prvom minutu iznosio je 8. Na prvom pedijatrijskom pregledu nalazimo novorođenče malo razvijeno za datum rođenja, hipotrofično, bolnog izraza na licu, slabog plača, izrazito fleksionog stava, hipertonično, oskudnih pokreta. Glava mikrocefalična (OG 31 cm, za 2 cm ispod P3 za uzrast),

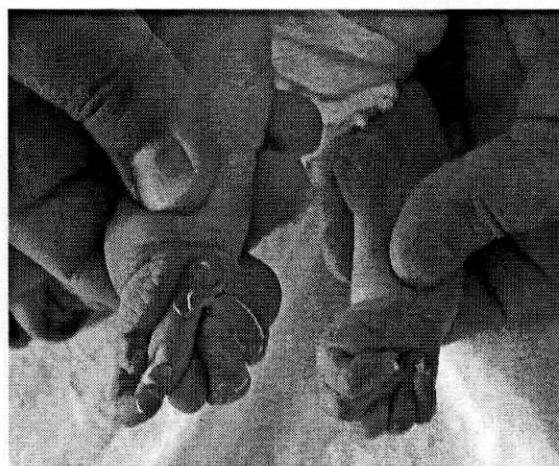
dominira okcipituum. Čelo široko, lice malo. Ušne školjke lepezaste sa usekom na heliksu, niže postavljene. Mali nos sa ugnutim krenom. Uski i kratki otvori očnih kapaka. Usne male, gornja vilica deblja, mikrognacija. Visoko i usko

nepce. Vrat kratak. Grudni koš hipoplastičan, asimetričan, izbočenog denog hemitoraksa. Mamile sitne, razmaknute. Auskultatorni nalaz na srcu i plućima uredan. Trbuh ispod ravni grudnog koša, mek. Jetra i slezina u fiziološkim

stigmata / simptomi	Edwards sindrom	bolesnik
opšti izgled		
"small for date"	da	da
hipertonija	da	da
slab glas	da	da
plać "krik galeba"	da	ne
slabo uzima hranu	da	da
glava		
mikrocefalija	da	da
VF široka	da	ne
dominira okcipitalni predeo	da	da
široko čelo	da	da
lice sitno	da	da
ušne školjke lepezaste sa urezom na heliksu, niže postavljene	da	da
appendix praeauriculare	da	ne
hipertelorizam	da	ne
epikantus	da	ne
usku i kratki otvori očnih kapaka	da	da
mikroftalmus	da	ne
male usne	da	da
usko i visoko nepce	da	da
rascep nepca	da	ne
mikrognacija	da	da
vrat		
kratak	da	da
ptengijum	da	ne
grudni koš		
hipoplastičan	da	da
razmaknute mamile	da	da
cor	da	ne
/ VSD, DAP /	da	ne
pulmo	da	ne
/ višak reznjeva /	da	ne



Slika 1



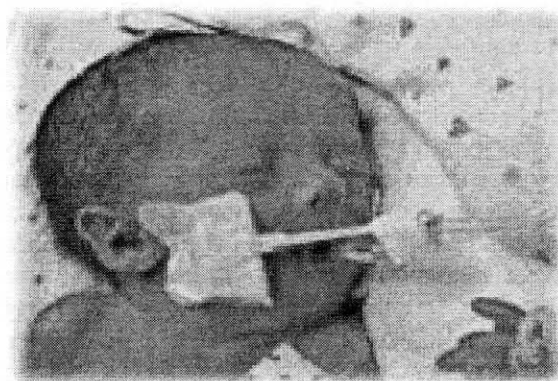
Slika 2



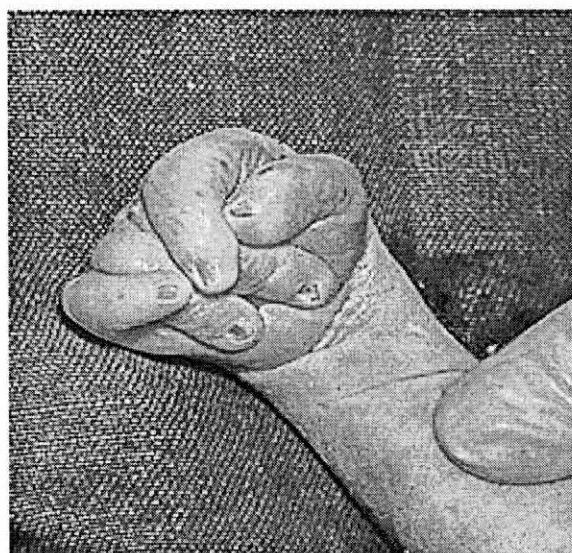
Slike 1,2,3 - Naš bolesnik

stigmata / simptomi	Edwards sindrom	Bolesnik
trbuh		
a.umbilicalis	da	ne
umbilikalna / ingvinalna hemija	da	ne
omfalokela	da	ne
potkovičast bubreg	da	ne
hidronefroza	da	da
kriptorhizam	da	ne
ekstremiteti		
fleksioni deformiteti /kontrakturi/ prstiju ruku	da	da
pet prst preko četvrtog, drugi preko trećeg	da	da
retroflektiran palac	da	ne
ulnarna / radijalna devijacija ruku	da	ne
linija četiri prsta	da	ne
adukcija donjih ekstremiteta (kongenitalna luksacija)	da	da
prominentni kalkaneus	da	ne
dorziflektiran palac nogu	da	da
kalkaneo - valgus položaj	da	ne
parcijalna sindaktilija	da	ne
cns		
atavistički refleksi slabo razvijeni	da	da
slabo razvijen refleks sisanja	da	da
Meningo- mielocela	da	ne

granicama. Prisutne fleksione kontrakturi prstiju šaka. Na desnoj ruci peti prst preko četvrtog i drugi preko trećeg, na obe šake palac nije u opoziciji. Jako ograničena abdukcija nadkolenica, skoro minimalna, adukcija snažna. Na donjim ekstremitetima blagi kalakaneovalgus položaj uz plantarno flektiran palac. U neurološkom nalazu dominira fleksioni stav, oskud-



Slika 4



Slika 5



Slika 4,5,6 Edwards sindrom - internet

nih spontanij pokreta. Prisutna generalizovana hipertoničnost. Tetivni refleksi pojačani. Primitivni refleksi sisanja i rooting izrazito slabi. Preskok i automatski hod se ne izazivaju. Moro nekompletan.

Novorođenče je stavljeno u izoletu, laboratorijski i bakteriološki obrađeno. Započeta

antimikrobna terapija (Penicilin, Amikacin).

Drugog dana u više navrata verifikovane suptilne konvulzije koje su kupirane Phenobarbitonom (12 mg/kg). Dalja AE terapija nastavljena u dozi održanja. UZ pregledom urotrakta verifikovana desnostrana hidronefroza. Zbog postojećih kontraktura konsultovan fizijatar. Trećeg dana po rođenju, zbog prisutnih stigmata za Edwardsov sindrom i izražene hidronefroze novorođenče se radi daljeg ispitivanja i lečenja prevodi u Institut za majku i dete na Novom Beogradu.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju posle višestrukih hospitalizacija na dečijem odeljenju naše bolnice i u Insitutu za majku i dete na Novom Beogradu, saznajemo da je citogenetska analiza limfocita periferne krvi novorođenčeta pokazala prisustvo muškog kariotipa sa nedostatkom jednog hromozoma 21 i prisustvom produkta translokacije između hromozoma 4 i 21 nađene kod majke : der (21) (4pter - 4p12 :: 21p11.2 - 21qter).

Kariotip deteta : 46, XY , der (21) t (4, 21)(p 12, p 11.2), - 21.

Rezultat ove analize je: parcijalna trizomija kratkog kraka hromozoma 4 za region 4pter - 4p12 i parcijalna monozomija hromozoma 21 za region 21pter - 2p11.2

Karotip majke : 46, XX, t (4 ; 21) (p 12; p 11.2).

Citogenetska analiza je pokazala prisustvo ženskog kariotipa sa balansiranom

recipročnom translokacijom između hromozoma 4 i 21 sa tačkama prekida 4p12 i 21p11.2.

Kariotip oca : 46, XY. Normalan muški kariotip.

ZAKLJUČAK

Na osnovu kliničke slike, uočavajući veći broj minor i nekoliko major malformacija, posumnjali smo da se kod našeg bolesnika verovatno radi o Edwardsovom sindromu. Nakon određivanja kariotipa novorođenčeta, a zatim i oba roditelja, ustanovljena je parcijalna trizomija kratkog kraka hromozoma 4 i parcijalna monozomija hromozoma 21 novorođenčeta usled postojanja recipročne translokacije poreklom od majke. Uočene stigmatе bile su lažni vodič za aktuelnu aneuploodiju ali ipak vodič za hromozomsku aberaciju.

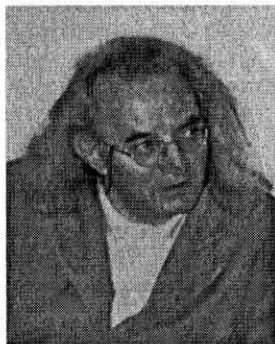
LITERATURA

1. Stojimirović E., Rolović-Popović M., Nedeljković V.: *Pedijatrija, VIII izdanje, Savremena administracija, Beograd 1993.: 140-179*
2. Zergolen Lj. i saradnici: *Pedijatrija. Naprijed, Zagreb, 1994.: 522-545*

Dr Petronijević Miloš

Odeljenje za novorođenu decu
Zdravstveni centar Piroć

e-mail: tasagliga@neoprpac.ptt.yu



DA LI JE OVO MELANOM ? NE TO NE MOŽE BITI

Bogoljub S. Manić

Zdravstveni centar, Dom zdravlja, Dispanzer za onkologiju

SAŽETAK: *Onformišemo o subungvalnoj pigmentaciji na palcu desne šake. Melanom ili ne? Dilema ili ne? Ne, ne svakako!*

Interesantna klinička slika je pacijentovog ordinarijusa motivisala na konsultativni pregled onkologa. Da li može biti melanom?, bila nam je zajednička pomisao. Subungvalni melanom je retkost i zastupljen je u 2 do 3% od ukupnog broja melanoma. Evolucija od godin的角度 dana, miran klinički tok, ne promenjen lokalni nalaz, pazušna jama u fiziološkim granicama su nam dali za mogućnost postavljanja radne dijagnoze Dg. Aspergillois niger?. Pacijenta upućujemo u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu radi dobivanja konačne dijagnoze.

KLJUČNE REČI: *Tumori nokatske regije (NR), Melanocitna pigmentacija (MP), Subungvalni melanom.*

SUMMARY: *We inform about under nailed (subungual) pigmentation on the right hand thumb. Melanoma or not?*

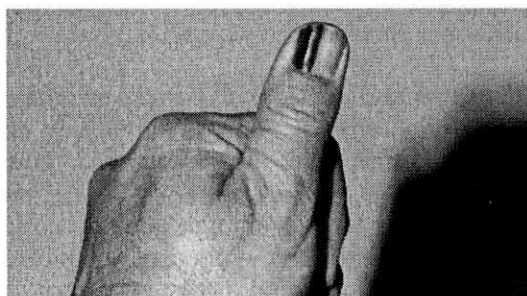
The interesting clinical picture of a patient made his doctor to recommend him to a consultative oncological examination. It caused a suspicion about a melanoma.

Under nailed melanoma is rarity and it is found in 2 - 3% out of total number of existing melanoma. The development one year, calm clinical course of the disease, local findings unchanged, the armpit in physiological limits gave us the possibility to give the first diagnosis. Dg. Aspergillois niger?. The patient is sent to VMA clinic for skin and venereal diseases in Belgrade in order to get a final diagnosis.

KEY WORDS. *cancer under nailed, under nailed subungual pigmentation, subungual melanoma.*

UMESTO UVODA

Pred sobom smo imali dobro uhranjenog i razvijenog muškarca u dobi od 48 godina koji ni jednog trenutka nije odavao utisak bolesnika. Pun životnog dinamizma radio je u IGP "Tigar" na radnom mestu gumarskog tehničara a posle radnog vremena se intenzivno bavio poljoprivrednim poslovima. Šeretski, ali sa dostojnim uvažavanjem, nam je pokazao



Slika 1

svoj pocrneli palac na desnoj šaci. Nosio ga je već godinu dana i počeo da skreće pozornost svojih ukućana i prijatelja. Kliničkim pregledom mogli smo samo da potvrdimo njegovo pozitivističko gledanje na aktuelnu situaciju. Naime, nismo ni inspekcijom ni palpacijom našli simptom koji bi pobudio sumnju na malignitet. Bolesnik odlazi na VMA da se u njihovim laboratorijama postavi konačna dijagnoza, jer nas je držala misao o postojanju aspergilozne onihije.

Gljučne reči: Tumori nokatske regije (NR)

Anatomska i histološka složenost struktura koje sačinjavaju "nokatski aparat" uslovljava širok spektar tumora koji mogu nastati u nokatskoj regiji. Promene koje ukazuju na postojanje tumora ogledaju se u pojavi deformiteta ili destrukcije nokatske ploče (NP) u promeni boje i izgleda same ploče i periungvalnog mekog tkiva. Po pravilu benigni tumori češće dovode do deformiteta, dok maligni tumori uzrokuju destrukciju nokatske ploče i okolnog tkiva. Destrukcija može biti parcijalna ili potpuna. Promena boje nokatske ploče je takodje obavezni simptom. Klinička slika koja ukazuje na suspektu leziju ipak nije patognomonična jer neke od opisanih promena mogu biti uzrokovane i netumorskim - inflamacijskim i/ili postraumatskim stanjem. U nokatskoj regiji može nastati više vrsta različitih tumora poreklom od epitela, mekih tkiva /vezivnog, mišića, krvnih sudova, nerava/, sinovijskih i koštanih struktura. Lokalizacija (NP) nije od uticaja na histopatološki sastav tumora te je on identičan gradnji istovrsnih tumora na drugim regijama. Među tumore epitelnog porekla najčešće dijagnostičke probleme mogu predstavljati bradavice i keratoakatomni kao BENIGNE, odnosno Bowenova bolest i planocelularni karcinom kao MALIGNNE lezije. Od fibroepitelinih struktura izrasta onihomatrikom a iz vaskularnih elemenata nastaje glomus tumor.

Gljučne reči: Melanocitna pigmentacija

Melanocitne lezije s pravom izazivaju veliku pažnju i onkologa i pacijenta. Odmah da zauzmemo stav, da svaka promena boje nokatske ploče i periungvalnog tkiva ne prestavlja prisustvo melanoma. Melanociti se nalaze u matriksu i u manjoj meri u ležištu nokta su u funkcionalno neaktivnom stanju.

Njihova aktivacija u sintezi melanina dovodi do hiperpigmentacije bilo u vidu pojave longitudinalne melanonihije (LM), bilo u vidu makulne pigmentacije matriksa. Brojne su benigne promene koje do toga mogu dovesti: benigna hiperplazija ne vusnih ćelija uzrokovana traumom, pritiskom ili zračenjem; lentigo simpleks, melanocitni nevus, malnutricija, neki lekovi (monociklin, neki citostatici...). Malo ćemo se zadržati na pojmu (LM) longitudinalne melanonihije pošto je to bila naša radna dijagnoza u ovom konkretnom slučaju.

LM predstavlja depozite melanina u nokatnoj ploči i može biti fiziološka, naročito kod osoba crne puti i rase. Promene u izgledu LM koje izazivaju sumnju na postojanje melanoma su njeno naglo tamnjenje ili širenje, nejasne bočne ivice, kao i pojava LM samo na jednom prstu i pojava distrofičnih promena nokatske ploče (NP). (Huthcinsonov znak - prebojenost proksimalnih i lateranih useka - predstavlja pouzdan znak melanoma za razliku od psudo Hutchinsonovog znaka koji predstavljaju LM koja se vidi kroz transparentnu kutikulu).

Gljučne reči: Subungvalni melanom

Subungvalni melanom predstavlja samo 2-3% od ukupnog broja melanoma i važi za raritet u onkološkoj praksi. Pa ipak, nedopustiv je previd od strane onkologa.

Periungvalna infekcija i ulceracije mogu biti prvi znak prisustva melanoma čak u trećini bolesnika. Promena boje periungvalnog tkiva i pojava LM javljaju se takodje kod trećine bolesnika kao prvi znak oboljenja. Ponekad subungvalni melanom može se javiti u vidu tačkastih prebojenosti nokatskog ležišta, NP ili



Slika 4

okolnog tkiva, kada predstavlja radijalnu fazu

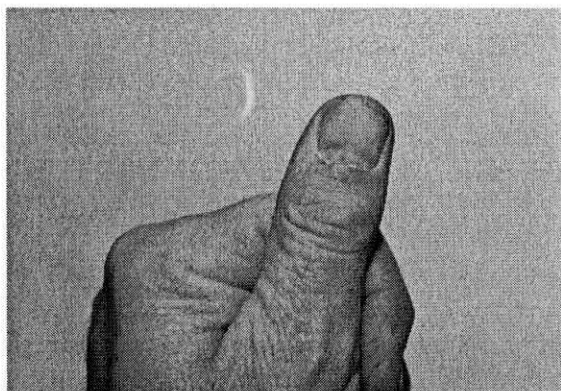
rasta. U gotovo 25% slučajeva, melanom je amelanozan i može ličiti na piogeni granulom, granulacijsko tkivo ili druga inflamacijska stanja. Pod noktom nalazimo tumor koji razara matris, zid oko nokta i sam nokat. Tumor je ulcerisan, pigmentovan i liči na sundjerasto tkivo. Između njega i zdravog tkiva postoji crna linija. To je subungvalna pigmentacija iz koje se razvija tumor koji luči braonkastu tečnost.

Ključne reči: Aspergilozna onihija

Kod "crnog" nokta korisno je setiti se i nekih gljiva iz roda *Aspergilla* koje proizvode crni pigment, ovde mislimo pre svih na *Asperillus niger*, jasno je, treba imati smisla i epidemiološka anketa koju će dati pacijent. Jer da dodje da *Aspergilloze* potreban je intenzivan i dugotrajan kontakt sa prašinom bogatom sporama asoergila, kao što su golubinjaci, magacini semenske-zrnaste robe za ishranu peradi, mlinovi, zoološki kavezi... Uostalom spore aspergila se lako mogu dokazati i u zemlji i na biljkama, pa i u ispljuvku "zdravih" ljudi pošto je pulmonalni oblik najčešći. *Aspergil* je endogena gljiva i teško je reći da li se radi o saprofitizmu ili parazitizmu, tek on osvaja, kao sekundarni agresor, već oboleli organizam smeštajući se najčešće na lizijama bronha, sinusa, spolnjeg ušnog kanala ili na noktima. Ovde je naš interes, od spoljašnjih aspergiloza, njen rast na noktima - Aspergilozna onihija, i to gljivom koja proizvode crni pigment i boji noktastu ploču tom bojom. Simptomi su zadebljanje, krhost i lomljivost nokatske ploče (NP) koja se uz crnu prebojenost lako mrvli u distalnom delu.

KOMENTAR

Crni nokat je raritet i u lekarskoj i u onkološkoj praksi. Najčešće se u diferencijalnoj dijagnostici posmatra kao mogući subungvalni

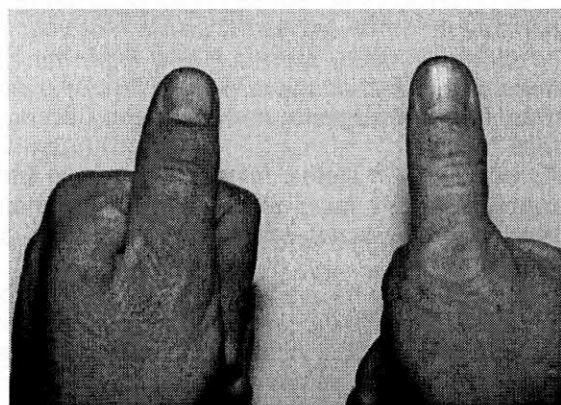


Slika 2

melanom, što je i najpravičnije jer isključuje stručnu grešku, a pacijent dobija najveći benefit.

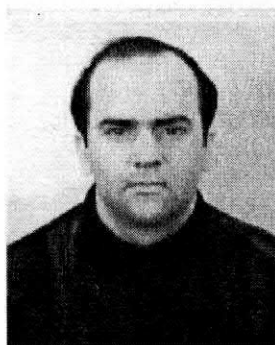
ZAKLJUČAK

U slučaju koji smo prezentovali, nije se radilo o subungvalnom melanomu. Mikološki testovi takodje nisu bili pozitivni na *Aspergillus niger*. Bolesnik je pušten bez terapije uz usmenu konstataciju da je proces u terminalnoj fazi da će doći do spontane ahromazije. Tako je i bilo nakon godinu dana.



Slika 3

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



UTICAJ GUMARSKE INDUSTRIJE NA ZDRAVSTVENO STANJE EKSPONIRANIH RADNIKA

Slavoljub Kostić¹; Aca Cvetković²

1 Dispanzer medicine rada, 2 Higijensko-epidemiološka služba

SAŽETAK: U gumarskoj industriji osnovna sirovina je kaučuk. On može biti prirodni (iz istoimenog tropskog drveta) i sintetički (dobija se kao naftni derivat). Kaučuku, za izradu guma, dodaju se razni dodaci: punila (silikati, SiO_2 , aktivna čađ), omekšivači (fenol, formaldehidne smole, poli-alkoholi), sredstva protiv starenja (amini, fenolna jedinjenja), ubrzivači vulkanizacije (gvanidini, dikarbamidi, tiurat sulfid, merkaptani), sredstva za vulkanizaciju (sumpor, formaldehidne smole, izocijanati), sredstva za nadimanje (organska azo i sulfo jedinjenja, organski i anorganski pigmenti za bojenje). U procesu proizvodnje koriste se i razni organski rastvarači, lepila, talk, premazi i sl. Zbog primene temperatura od 60 do čak 300°C u toku proizvodnje gume, ove supstance intenzivno isparavaju u okolnu radnu atmosferu radnika. Osim toga, mnoge od ovih materija se upotrebljavaju kao praškaste materije te dolazi do zaprašivanja prostora u kome rade radnici. Svi ovi štetni faktori deluju iritativno, toksično, alergogeno, kancerogeno i fibrogeno na kožu, respiratorni i kardiovaskularni sistem radnika.

Pored hemijskih štetnih faktora, na radnike štetno deluju i određeni fizički štetni agensi: buka koju izazivaju mašine kao i neadekvatni mikroklimatski faktori: povišena temperatura, neadekvatna relativna vlažnost i brzina strujanja okolnog vazduha, neadekvatno osvetljenje određenog radnog prostora i sl.

U našem radu, na slučajno uzetom uzorku od 200 radnika fabrike unutrašnjih guma "Tigar" u Babušnici, autori su pokazali da eksponirani radnici, njih 120, statistički znatno češće obolevaju od hroničnog bronhitisa, poremećaja sluha i proširenja vena donjih ekstremiteta u odnosu na kontrolnu grupu, njih 80, koji su zapošljeni na upravno-pravnim i administrativnim poslovima.

KLJUČNE REČI: radnici u gumarskoj industriji, štetnosti na radu, zdravstveno stanje

SUMMARY: In rubber industry the basic raw material is caoutchouc (rubber) It can be natural (from the tropical rubber tree and synthetic (as oil derivative). For rubber producing many additions are added to the caoutchouc: fillers (silicate, SiO_2 , activated soot) softeners (phenol, formaldehyde resin, poly-alcohol), antiage measures (amines, phenol compounds) vulcanization accelerator (guanidine, dicarbamide, tiurat sulfide, mercaptans) vulcanization means (sulfur, formaldehyde resin, izocyanate) inflating means (organic nitro- and sulfo- compounds, organic and inorganic pigmentation). In the productions process many organic solutions, gluten, coat talc are used. Also very high temperature, from 60 - 300C is used for rubber production, So these substances intensively evaporate into the atmosphere where the workers are. Moreover, most of these substances are used as powdery matter, so the space where are the workers is sprayed with it. These harmful factors have irritation affect, toxic, allergic, carcinogenic and fibrogenic affect on the skin, and influence on respirator and cardiovascular system of the workers.

Beside these harmful chemicals, certain physical harmful factors affect to the workers causing harmful influence. Those are the noise provoked by the engines and also inadequate microclimatic conditions: higher temperature, lighting in the space where they work and so on.

In this essay, on the sample out of 200 chosen workers who work in the Inner tubes factory "TIGAR" in Babusnica, the authors presented that 120 workers being exposed to it, statistically more often become ill of a chronic bronchitis, hearing disorder and dilation of veins of lower extremities in regard to the control group, 80 of them, employed in administrative offices.

KEY WORDS: *workers in rubber industry, harmfulness, working, the workers' health.*

UVOD

Krajem 1977. godine u Babušnici je puštena u rad Fabrika unutrašnjih guma sa kapacitetom od 6 000 000 komada godišnje, koja je upošljavala 564 radnika, a 2003. godine kada smo vršili ovo ispitivanje, 422 radnika: 130 žena (30,81%) i 292 muškaraca (69,19%). Po kvalifikacionoj strukturi dominiraju kvalifikovani, polukvalifikovani i nekvalifikovani radnici (njih 326 ili 77,25%), dok je udeo radnika sa srednjom, višom i visokom stručnom spremom 22,75% (96).

U gumarskoj industriji osnovna sirovina je kaučuk. On može biti prirodni (dobija se iz istoimenog tropskog drveta) i sintetički; dobija se kao naftni derivat. Ima ga raznih vrsta: butadijen-stirolni, akrilo-nitrilni i hloroprenski kaučuk. Kaučuku, za izradu guma, dodaju se razni dodaci: punila (silikati, SiO₂, aktivna čađa), omekšivači (fenol, formaldehidne smole, poli alkoholi), sredstva protiv starenja (amini, fenolna jedinjenja), ubrzivači vulkanizacije (gvanidini, dikarbamidi, tiurat sulfid, merkaptani), sredstva za vulkanizaciju (sumpor, formaldehidne smole, izocijanati), sredstva za nadimanje (organska azo i sulfo jedinjenja, organski i anorganski pigmenti za bojenje). Pored toga u, procesu proizvodnje koriste se i razni organski rastvarači, lepila, talk, premazi i sl. Pošto se pri tom, primenjuje temperatura od 60 do čak 300°C, ove supstance intenzivno isparavaju u okolnu radnu atmosferu radnika te pored štetnog dejstva po zdravlje radnika postoji i realna opasnost od izbijanja požara ili do pojave eksplozije. Mnoge od ovih materija se upotrebljavaju u praškastom obliku te dolazi do zaprašivanja prostora u kome rade radnici, i štetnog delovanja na njihove organe za disanje. (1,2,3,4,5)

Pored, kratko navedenih, hemijskih faktora, na radnike štetno deluju i određeni fizički štetni agensi: buka koju izazivaju mašine, nead-

ekvatna (povišena) temperatura okolnog vazduha, neadekvatno osvetljenje određenog radnog prostora i sl. (1,2,3,6)

Da bi se ovi štetni efekti po radnike što više umanjili, u fabrici se primenjuju brojne mere zaštite: tehničke (izrada najpogodnijih šema tehnološkog procesa, izbor mašina, izmena - odabir sirovina, izrada ventilacije, automatizacije i sl.), organizacione (uvođenje uređaja za signalizaciju, optimalna osvetljenost radnog mesta, odgovarajući razmeštaj mašina), higijenske (unapređenje opšte i lične higijene radi umanjenja uticaja profesionalnih štetnosti na organizam), lične (nošenje odgovarajućih radnih odela, rukavica, maski, šlemova), medicinske (prethodni, prvi, periodični, sistematski zdravstveni pregledi radnika koje vrši specijalisti medicine rada u saradnji sa drugim medicinskim stručnjacima).

CILJEVI RADA

1. Izvršiti detaljnu analizu radnih mesta, registrovati prisustvo profesionalnih noksi (štetnosti), odrediti njihovu koncentraciju i hemijski sastav.
2. Utvrditi uticaj ovih štetnosti na zdravstveno stanje eksponiranih radnika.
3. Predložiti mere prevencije

METOD RADA je bio sledeći:

1. U okviru ispitivanja radne sredine analizirali smo mikroklimatske uslove, buku, vibracije, osvetljenje, hemijske štetnosti i prašinu.
2. Uslovi rada su procenjeni na osnovu neposrednog posmatranja radnih mesta za vreme obavljanja radnih zadataka, kao i na osnovu rezultata merenja obavljenih od strane Instituta za bezbednost i zaštitu na radu iz Niša.
3. Analiza zdravstvenog stanja naših ispitanika je obavljena na osnovu podataka dobijenih sprovođenjem kontrolno-periodičnih pregleda radnika i na osnovu podataka iz

zdravstvenog kartona.

4. Radnike koji rade na izradi unutrašnjih guma (njih 120) predstavljaju našu eksponiranu grupu (izloženi hemijskim i fizičkim štetnostima), a radnici na upravno-pravnim i administrativnim poslovima (njih 80) čine kontrolnu grupu (niko od njih nije radio na poslovima izrade unutrašnjih guma).

Dobijeni podaci su statistički obrađeni metodom Studentovog T testa, analizirani i prikazani tabelama i grafikonima.

OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA:

Ukupno smo ispitali 200 radnika. Uzorak je slučajna i određen od strane HTZ fabrike. U eksponiranoj grupi (radnici u proizvodnji unutrašnjih guma) obradili smo 120 radnika (58 žena ili 48,3% i 62 muškaraca ili 51,7%) i u kontrolnoj grupi (radnici na upravno-pravnim i administrativnim poslovima) 80 (43 žena ili 53,7% i 37 muškaraca ili 46,3%). Odnos žena i muškaraca u ukupnom uzorku je 101 : 99 ili približno 50% : 50%.

Prosečna starost eksponirane grupe je bila 46,2, a kontrolne grupe 42,3 godine. Prosečni ukupni radni staž esponirane grupe je bio 22,5, a kontrolne 17,8 godina (bez statističke značajne razlike).

U odnosu na naviku pušenja duvana, u eksponiranoj grupi, pušača i onih koji su ranije pušili dok su bili zapošljeni u fabrici je 65 ili 50,17%, a nepušača 55 ili 48,83%. U kontrolnoj grupi, pušača i bivših pušača je 45 ili 56,25%, a nepušača 35 ili 43,75%. I u ovom slučaju statistički Studentov T test nije dao značajnu razliku među grupama.

U odnosu na naviku pijenja alkoholnih pića u eksponiranoj grupi ne pije 85 ili 70,83%, a umereno ili redovno 35 ili 28,17%, dok u kontrolnoj ne pije 59 ili 73,75%, a umereno ili redovno njih 21 ili 26,25%, takođe bez statističke značajne razlike u grupama.

REZULTATI RADA I DISKUSIJA

Ukupno je analizirano 20 radnih mesta: radnik na dvovaljku, radnik na mašini za brizganje gume, radnik na konfekcioniranju gume, radnik na čeonom spajanju profila, radnik na špricanju ventila, radnik na vulkanizaciji guma, radnik manipulant-vulkanizer, radnik na doradi, radnik na mašini za špricanje biciklističkih unutrašnjih guma, radnik na čeonom spajanju

biciklističkih guma, radnik na mašini za vakumiranje guma, radnik na doradi-krpljenju guma, radnik na kontroli gotovih unutrašnjih guma, radnik na pakovanju unutrašnjih guma, radnik na čišćenju kalupa, radnik na elektro održavanju mašina, radnik na mašinskom održavanju mašina, radnik elektrovarilac, rukovalac parnog kotla i radnik viljuškarista.

Na osnovu merenja obavljenih od strane Instituta za bezbednost i zaštitu na radu iz Niša, radnu sredinu radnika na izradi unutrašnjih guma (eksponirana grupa) u RJ "Tigar" u Babušnici karakteriše postojanje sledećih štetnosti (u zavisnosti od mesta do mesta) (tabela 1).

Tabela 1. Izmerene štetnosti na radnom mestu radnika u proizvodnji unutrašnjih guma

faktor	rezultat merenja	posebno ugrožena radna mesta	MDK ili JUS
hemijske štetnosti	- acetati	dorada	375
	- akrolein	vulkanizer, čeonno spajanje	5
	- amonijak	vulkanizer, čeonno spajanje, viljuškasta	10
	- aromati	kontrola gotovih guma	15
	- azotni oksid	elektrovarilac	8
	- formaldehid	vulkanizer, čeonno spajanje	1,5
	- gvožđe oksid	elektrovarilac	6
	- mineralno ulje	dvovaljak, brizganje gume, dorada, održavanje	5
	- prašina talka	konfekcija, čeonno spajanje	2
	- prašina ukupna	sva mesta	10
	- sumpor dioksid	- // -	5
	- ugljen monoksid	- // -	50
buka	76 - 92 dB	- // -	90
osvetljenje	200 - 567 lx		80 - 150
- T °C	18,2 - 37,6 °C	vulkanizer, čeonno spajanje, dorada, održavanje	15 - 20
- relativna vlažnost	31,6 - 52,1%	sva mesta	30 - 60
- strujanje vazduha	0,06 - 0,25 m/s	- // -	0,5

Rad na svim radnim mestima se ocenjuje kao srednje težak rad, s tim što se mesto vulkanizera kategoriše kao radno mesto sa posebnim uslovima rada III1 kategorije. Radnici rade u smenama uz normiranje rada.

Na osnovu gore iznetog, radnu sredinu radnika na izradi unutrašnje gume (eksponirane grupe) karakteriše prisustvo sledećih štetnosti: nepovoljni mikroklimatski uslovi (temperatura, brzina stujanja i relativna vlažnost vazduha su van zone komfora), osvetljenje je predimenzionisano, ali i takva veštačka svetlost može da škodi, buka je u nivou ili na granici dozvoljenog, prašina je u okviru MDK. Hemijske štetnosti (sumpor dioksid, ugljen monoksid, akrolein, amonijak, formaldehid, mineralna ulja, azotni oksidi, gvožđe oksid, acetati, aromati) su prisutne ispod MDK. Ali, ove, registrovane profesionalne nokse se unose preko organa za disanje i preko kože i mogu imati višestruko štetno delovanje na organe i sisteme: iritativno, toksično, kancerogeno i fibrinogeno (1,2,3,4,5,6).

Radnu sredinu kontrolne grupe, pak, karakterišu: nefiziološki položaj tela (dugotrajno sedenje) i pojačana odgovornost za sredstva i ljude.

Što se tiče subjektivnih tegoba, radnici eksponirane grupe su se najčešće žalili na bolove u rukama i nogama (smetnje lokomotornog aparata), gušenje i brzo zamaranje uglavnom na napor (smetnje disajnih organa i KVS-a) i polimorfne tegobe.

Radnici kontrolne grupe su najčešće navodili probleme sa kičmom i bolovima u rukama i nogama (smetnje lokomotornog aparata), ali su mahom negirali tegobe. (tabela 2.)

Tabela 2. Rezultati ispitivanja pojave subjektivnih tegoba

subjektivne tegobe	ekspozirana grupa		kontrolna grupa		t test	p
	broj	%	broj	%		
promene na koži	2	1,67	1	1,25	0,24	n.s.
digestivne smetnje	10	8,33	6	7,50	0,21	n.s.
smetnje lokom. aparata	14	11,66	5	6,25	1,90	n.s.
smetnje CNS-a i žuža	6	5,00	2	2,50	0,94	n.s.
smetnje disajnih organa	22	18,33	7	8,75	2,01	<0,05
smetnje KVS-a	13	10,83	4	5,00	1,55	n.s.
psihika smetnje	4	3,34	1	1,25	1,00	n.s.
polimorfne tegobe	18	15,00	5	6,25	2,06	<0,05
nagla lagobe	31	25,84	49	61,25	5,24	<0,01
ukupno	120	100,00	80	100,00	/	/

Poremećaji zdravstvenog stanja ispitanika utvrđeni na osnovu radne anamneze, objektivnog pregleda i nalaza specijalista prikazani su na tabeli broj 3.

Tabela 3. Prikaz poremećaja zdravstvenog stanja ispitanih radnika

oboljenja	ekspozirana grupa		kontrolna grupa		t test	p
	broj	%	broj	%		
oboljenja kože	1	0,83	1	1,25	0,27	n.s.
oboljenja dig. trakta	6	5,00	4	5,00	0	n.s.
endokrina oboljenja	4	3,33	2	2,50	0,30	n.s.
urogenitalna oboljenja	8	6,67	2	2,50	1,46	n.s.
poremećaji lokom. aparata	4	3,33	5	6,25	0,93	n.s.
poremećaji sluha	19	15,84	5	6,25	2,23	<0,05
poremećaji vida	48	40,00	26	32,50	1,32	n.s.
hipertenzija	16	13,33	12	15,00	0,94	n.s.
koronarna bolest	2	1,66	2	3,00	5,24	n.s.
hron. bronhitis	18	15,04	4	5,00	2,71	<0,01
bronh. astma	2	1,66	1	1,25	0,84	n.s.
psihiki poremećaji	35	29,19	24	30,00	0,25	n.s.
proširene vene i ekstremiteta	28	23,30	6	7,50	3,25	<0,01
nalaz uredan	29	24,17	42	52,50	4,15	<0,01

Rezultati objektivnog pregleda (tabela 3) su potvrdili većinu subjektivnih tegoba radnika. Kod radnika ekspozirane grupe se uočava znatno veća učestalost pojave proširenih vena nogu (što oni nisu prijavljivali tako, već samo kao bolove u nogama), kao i znatno češće obolevan-

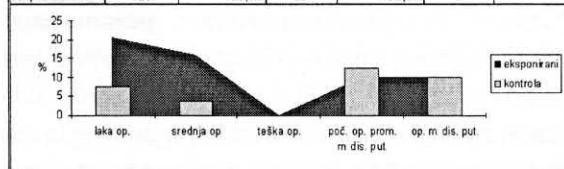
je od hroničnog bronhitisa i poremećaja sluha. Kod kontrolne grupe se, pak, uočava da je daleko češće nalaz po sistemima bio uredan.

Ovo se može objasniti delovanjem već navedenih hemijskih štetnosti na radnom mestu, auditivnim dejstvom buke na pragu dozvoljenog nivoa i nefiziološkim položajem tela pri radu - dugo stajanje, koje deluju štetno na: respiratorni sistem, organe sluha i venski sistem radnika ekspozirane grupe.

Ispitivanjem plućne funkcije (tabela 4) uočava se znatno veći procenat poremećaja plućne ventilacije kod radnika ekspozirane grupe

Tabela 4. Rezultati ispitivanja plućne funkcije

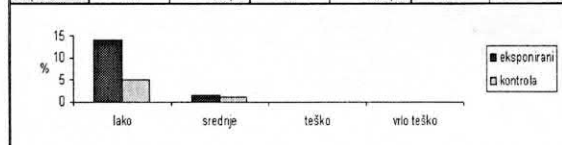
nalaz	ekspozirana grupa		kontrolna grupa		t test	p
	broj	%	broj	%		
laka opstrukcija	19	15,83	6	7,50	1,87	n.s.
srednja opstrukcija	15	12,50	3	3,75	2,37	<0,02
teška opstrukcija	/	/	/	/	/	/
poč. opstr. prom. malih disajnih puteva	12	10,00	10	12,50	0,54	n.s.
opstr. prom. malih disajnih puteva	12	10,00	8	10,00	0	n.s.
normalan nalaz	62	51,67	53	66,25	2,09	<0,05
ukupno	120	100,00	80	100,00	/	/



u pogledu srednje opstrukcije i neznatno u pogledu lake opstrukcije, a takođe i da je daleko češće nađen normalan nalaz kod kontrolne grupe. Ni u jednoj grupi nije zabeležena teška opstrukcija respiratornih puteva. Ispitivanjem sluha audiogramom (tabela 5) pokazalo se da je lako oštećenje sluha kao i ukupan poremećaj sluha u znatno većem obimu prisutan kod radnika ekspozirane grupe. Ni u jednoj grupi nije otkriveno trško oštećenje sluha.

Tabela 5. Rezultati dobijeni ispitivanjem sluha

nalaz	ekspozirana grupa		kontrolna grupa		t test	p
	broj	%	broj	%		
lako oštećenje sluha	17	14,17	4	5,00	2,29	<0,05
srednje teško oštećenje sluha	2	1,67	1	1,25	0,10	n.s.
teško oštećenje sluha	/	/	/	/	/	/
vrlo teško oštećenje sluha	/	/	/	/	/	/
normalan nalaz	101	84,16	75	93,75	2,23	<0,05
ukupno	120	100,00	80	100,00	/	/



ZAKLJUČAK I PREDLOZI MERA PREVENCIJE

1. Analizom radnog procesa radnika (naše eksponirane grupe) u Fabrici unutrašnjih guma u Babušnici utvrdili smo prisustvo sledećih štetnosti: hemijske štetnoti, prašina, buka, nepovoljni mikroklimatski uslovi, nefiziološki položaj tela - dugotrajno stajanje, srednje težak fizički rad, smenski i normiran rad. Radnu sredinu kontrolne grupe (zapošljenih na upravno-pravnim i administrativnim poslom) karakterišu: nefiziološki položaj tela - dugotrajno sedenje i pojačana odgovornost za sredstva i ljude.

2. Eksponirani radnici naješće boluju od poremećaja sluha, hroničnog bronhitisa, poremećaja vida, povišenog krvnog pritiska, proširenih vena na donjim ekstremitetima i psihosomatskih poremećaja. Kontrolna grupa radnika pre svega boluje od poremećaja vida, bolesti KVS-a i psihosomatskih poremećaja. Upoređivanjem zdravstvenog stanja ovih dveju grupa, uočava se da su eksponirani radnici statistički značajno više obolevali od hroničnog bronhitisa, poremećaja sluha i proširenih vena na donjim ekstremitetima od kontrolne grupe.

3. Ovim istraživanjem nije utvrđeno postojanje ni jednog profesionalnog oboljenja sa liste profesionalnih oboljenja, ali se može govoriti da postoji oboljevanje u vezi sa radom: psihosomatske bolesti, bolesti KVS-a, respiratornog sistema i lokomotornog aparata.

4. Od higijensko-tehničkih mera za prevenciju predlažemo poboljšanje klimatizacije radi regulisanja mikroklimatskih faktora, s obzirom da se postojeća pokazala nedovoljno efikasnom,

unapređenje opšte i lične higijene kao i pridržavanje propisanih mera o korišćenju lične zaštitne opreme za zaštitu od prašine i buke.

5. Od organizacionih preventivnih mera predlažemo smanjenje nivoa buke u procesu vulkanizacije gume i poboljšanje ventilacije kod radnika na kontroli gotovih guma (visoka koncentracija aromata).

6. Od medicinskih mera predlažemo da se kod prijema radnika obave prethodni pregledi, posebno testovi za plućnu funkciju, periodični pregledi prema utvrđenim štetnostima, ciljani pregledi kod radnika sa izmenjenim zdravstvenim stanjem i usmerena rekreacija radnika kao i rehabilitacija po potrebi.

LITERATURA

1. Vidaković A., Bulatović P., Dželajlija S. i sar.: *MEDICINA RADA I*, Beograd, 1997.
2. Vidaković A., Bulatović P., Dželajlija S. i sar.: *MEDICINA RADA II*, Beograd, 1997.
3. Mikov M.: *MEDICINA RADA*, Beograd, 1995.
4. Popović P., Arandjelović M., Jovanović J., i sar.: *OPSTRUKTIVNI SINDROM PLUĆA INDUSTRIJSKIH RADNIKA*, Niš, 1996.
5. Tričković K i sar.: *ZAPRAŠENOST RADNE SREDINE NEKIH POGONA GUMARSKJE INDUSTRIJE "TIGAR" U PIROTU I "VULKAN" U NIŠU* Zbornik na trudovi, Ohrid, 1979.
6. Jovanović J., Popović V., Jovanović M.: *UTICAJ PROIZVODNE BUKE NA VREDNOSTI DVOSTRUKOG I TROSTRUKOG PROIZVODA EKSPONIRANIH RADNIKA*, Niš, 1991.

Autor: dr Slavoljub Kostić, specijalista medicine rada

Dispanzer za medicinu rada
Dom Zdravlja "Dr Jovan Ristić" Babušnica



DOMINANTNA LATERALIZOVANOST DECE SA RIZIKOM

Vesna Jocić

Institut za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora Beograd
(Centar za ranu rehabilitaciju govora i jezika Piroć)

SAŽETAK: Dominantna lateralizovanost, kao pojava vodećeg čula ili ekstremiteta pri obavljanju složenih psihomotoričkih aktivnosti, ukazuje na nivo dograđenosti i zrelosti CNS-a i PMS-a. Pojava dislateralizovanosti često povlači za sobom remećenje doživljaja odnosa u prostoru i praktognostičke organizovanosti, kao osnove saznavnih procesa.

Poznavanje lateralizovanosti podrazumeva ovladavanje prethodnim slojevima doživljaja telesne celovitosti (bazičnim doživljajem telesnosti i poznavanjem topologije svog tela), kao i operativni nivo mišljenja. Stoga je veoma značajan pokazatelj ne samo razvoja psihomotorike, već i celokupnog razvoja ličnosti.

Lateralizovanost dominantnih hemisfera ispitivali smo na populaciji prevremeno rođene dece (koja su imala najmanje tri prisutna riziko faktora na rođenju) N=60 i dece rođene na vreme (bez riziko faktora) N=60. Cilj rada je utvrđivanje dominantne lateralizovanosti ove populacije dece radi neophodnosti što ranije detekcije dece ambideksterata i organizovanje tretmana usmeravanje dominantne lateralizovanosti. U radu je korišćen test lateralne dominacije iz baterije testova za procenu psihomotorne organizovanosti.

KLJUČNE REČI: Centralni nervni sistem, psihomotorni spreg, prevremeno rođena deca, dominantna lateralizovanost.

SUMMARY: Dominant lateralization, as an occurrence of a leading sense or extremity while performing the complex psycho-mobility activities, pointed out the level of maturity of CNS and PMS. The occurrence of dislateralization often results the disturbance of the relation experience in space and pragnostic organizing as a base of a sense process.

Having known about lateralization means the control of previous physical, corporal experiences (by the basic corporal experience and topology of a body).and the operative level of thinking as well. Therefore, it's very important not only as an indicator of psycho-mobility development but the whole development of a person.

Lateralization of dominant hemisphere is examined on the premature born children (who had at least three risky factors on their birth) N=60 and the children born on time (without risky factors) N=60. The aim of the essay is to establish dominant lateralization of those children because of the necessity to detect ambidexter at the children as soon as possible and to organize the treatment.

In this essay is used the test of lateral domination for psycho-mobility estimation.

KEY WORDS: CNS, psycho-mobility link, prempture born children, dominant lateralization.

UVOD:

Mozak deluje kao jedinstvena celina i prima iste serije draži na odgovarajuća mesta u obe hemisfere. Da bi one postale jasan sadržaj svesti i doživljaja, neophodno je da obe hemisfere mozga budu obaveštene o percipiranom, i tada jedna od njih treba da izvrši sintezu i preuzme vođenje tekuće draži u svesti (Bojanin, 1985).

Specijalizacija funkcija leve i desne hemisfere mozga uslovljena je građom i funkcijom mozga. One imaju autonomne ali i međuzavisne funkcije. Vernike (1874) je otkrio da sve funkcije imaju svoju motornu i senzornu reprezentaciju u odgovarajućim kortikalnim regionima. Prekid veza između motornih i senzornih regiona usled lezija leve hemisfere, dovodi do nastajanja različitih oblika afazije. U osnovi govora, prema Breinu (1965), nalaze se hijerarhijski strukturirane fiziološke sheme za foneme, reči i rečenice. Te sheme imaju auditivnu i motornu komponentu, a povezane su sa fiziološkim osnovama percepcije i mišljenja, ističe S. Golubović (1996).

Dominacija hemisfera se odvija uporedo sa sazrevanjem kore mozga. Razvijena primarna polja zahtevaju učvršćivanje lateralizovane fiksiranosti, pojava sekundarnih polja omogućava integrisanje na nivou jednostrane dominacije, dok razvoj tercijalnih polja ostvaruje integraciju na nivou mozga kao celine (Bojanin, 1985).

Ozlede primarnih polja oštećuju funkciju suprotne strane tela, dok oštećenja sekundarnih polja, dovode do oštećenja bihemisfernih aktivnosti. Prema Vigotskom, lezija mozga deteta u oblasti sekundarnih polja, ometa razvoj mišljenja, dok kod odraslih izaziva samo neke pojave agnozija. (S. Golubović, 1996).

U oblasti tercijalnih polja gubi se svaka specifičnost draži, pa i ona određena lateralizovanošću, jer je ovo oblast preopkrivanja koja obezbeđuje zajednički rad različitih analizatora i izradu simboličkih shema koje leže u osnovi kompleksnih formi saznanja delatnosti (Lurija, 1983).

Istraživanja Brancha, Milnera i Rasmunssena (1964.) su pokazala da je 90% ljudi sa levom dominacijom i 10% sa desnom dominacijom, dok se kod Vladislavljević (1983.) leva dominacija javlja u 99%. I Penfield i Roberts (1959) su u svojoj studiji izneli podatak da je posle hirurške intervencije u levoj hemis-

feri 72% bolesnika dešnjaka imalo afaziju. Hesaen i Sauguet 1971, Humphrey, Zangwill 1952, Subiran 1958 istakli su da je bolja prognoza kod povreda, u desnoj hemisferi.

De Renzi, Vignolo i saradnici (1962) pokazali su da desna hemisfera nije podređena levoj u pogledu svih funkcija. Mišljenja su da desna hemisfera ima veću ulogu u čulnim opažanjima, osećanju za prostor, u muzici i osećajnim reakcijama, dok je leva strana povezana sa jezikom, složenim šemama kretanja i raspolaže mehanizmima prevođenja neuralnog koda u lingvističke obrasce. Dominacija hemisfera, ili bolje reći delova hemisfera, jednih nad drugima, bilo promenljiva, dinamična, bilo fiksirana, uvek je najviša faza u procesu razvoja integrativnih moći mozga od integracija draži do određivanja njihovih kvaliteta na nivou inteligencije i mišljenja.

Dominantna lateralizovanost označava pojavu vodećeg ekstremiteta ili čula pri obavljanju složenih psihomotornih aktivnosti. To omogućava da se podaci iz primarnih polja sažmu i interpretiraju u sekundarnim poljima jedne hemisfere. Razvojem dominantnih sekundarnih polja razvijaju se složenije psihomotorne i senzomotorne aktivnosti u kojima učestvuju integrisane moći obe hemisfere. Lezija dominantnih sekundarnih polja dovodi do afazija i apraksija, pri čemu su očuvane aktivnosti vezane za primarna polja, ali je ometena organizacija za integrisanje funkcija tih struktura u jedinstvenu celinu (Bojanin, 1985).

Na osnovu uvida u literaturu saznajemo da se prva pojava dominantne lateralizovanosti ostvaruje u 10. mesecu života deteta. Ona se fiksira u 12. mesecu i smatra se da prethodi govoru i sve više učvršćuje do 18. meseca, kada se i govor razvija u punoj meri. Proces razvoja od ambivalentnosti pokreta do odabiranja vodeće desne ili leve ruke smatra se procesom sazrevanja.

U našoj sredini se proces sazrevanja dominacije ekstremiteta u manipulativnom polju završava između 6-8 godine života. Svaka ambivalentnost pokreta posle tog perioda, predstavlja usporenost sazrevanja strukture i funkcija koje određuju lateralizovanost pokreta (Bojanin, 1985).

Lateralizovanost se određuje na nivou gornjih ekstremiteta (upotrebna, gestualna), na nivou vida i sluha i na nivou donjih ekstremiteta. Skladna psihomotorika podrazumeva jasnu lateralizovanost bilo dešnjačku, bilo po tipu

levaštva. O ambidekstriji ili oberukoj osobi se govori kada je ambivalentna na jednom od nivoa lateralizovanosti. Smatra se da je ambivalencija bitna kada se pojavi na nivou razlike između upotrebne i gestualne lateralizovanosti. Istraživanja su pokazala da je ova dislateralizovanost češća kod dece sa disgrafijom. Ona je i značajan činilac diskognitivnog razvoja jer se pokreti upotrebne i gestualne slojeve centriraju oko obe hemisfere, što dovodi do dezintegracije psihomotorne aktivnosti. Time se remeti jasno poimanje i koncepcija prostora i pokreta, tako da se formiraju nejasne pojmovne osnove i remeti razvoj mišljenja. Na toj osnovi formiraju se problemi učenja i školski neuspeh (Bojanin, 1985; Maćešić, 1996).

Učestalost pojedinih vidova lateralizovanosti i dislateralizovanosti kod prevremeno rođene dece, znatno se razlikuje od opšte populacije. Dešnjački tip je znatno ređi nego u dece opšte populacije, nasuprot ambidekstriji i levaštvu, kao i procenat neharmonične lateralizovanosti (Kojić, 1992). Ovo se može povezati sa patološkom anamnezom i neonatalnim komplikacijama koje uslovljavaju neusklađenost upotrebne i gestualne lateralizovanosti.

U istraživanju lateralizovanosti tela i prostora u dece rođene kao prematurusi (6-9 god.) sa malom porođajnom težinom i niskom gestacijskom starošću do 30 nedelje gestacije i sa normalnim neurološkim nalazom rezultati su pokazali da u oblasti dominantne lateralizovanosti gornjih ekstremiteta preovlađuje desnostrana organizovanost pokreta u manipulativnom polju i da se zastupljenost dominantne lateralizovanosti po tipu levaštva i ambivalencije prevremeno rođene dece ne razlikuje značajno u odnosu na decu opšte populacije. Dominantna lateralizovanost donjih ekstremiteta poklapa se sa dominantnom upotrebnom lateralizovanosću. Podaci o usklađenosti slojeva dominantne lateralizovanosti ne ukazuju na značajnije razlike između prevremeno rođene dece i njihovih vršnjaka. Na testovima poznavanja lateralizovanosti svog tela i tela drugih između poređenih grupa nema značajnih razlika u okviru uočavanja lateralizovanosti svog tela dok je u poznavanju unakrsne lateralizovanosti i lateralizovanosti tela drugog bilo značajne statističke razlike.

S obzirom na razlike u postignućima, možda bi se moglo reći da, u ispitivane dece - bivših prematurusa, funkcionalna zrelost tercijalnih pola, odgovornih za sposobnost lateral-

izacije prostora tela drugih i objektivnog prostora, nije dostigla nivo očekivan uzrastom (M. Gligorijević, 1989).

U istraživanju lateralizovanosti nije postojala značajna razlika u lateralizovanosti kod 88-oro prevremeno rođene dece i 80-oro terminske dece. Samo 12% više prematurne dece je bilo levoruko ili ambideksteri. Međutim, rezultati su pokazali da postoji asocijacija između ove prematurne dece i kognitivnih deficita ponašanja (Ross-a i sar. 1992).

CILJ ISTRAŽIVANJA:

Cilj istraživanja je utvrđivanje nivoa i dinamike dominantne lateralizovanosti prevremeno rođene dece (deca sa rizikom) i dece rođene na vreme (bez prisutnih riziko faktora).

FORMIRANJE I OPIS UZORKA:

Uzorak ispitivane dece je odabran iz populacije 142-oje riziko dece registrovane u razvojnom savetovalištu Dečjeg dispanzera u Pirotu. Psihomotorni razvoj ove dece prati se u Razvojnom savetovalištu od rođenja, tokom ranog detinjstva, školskog uzrasta, a po potrebi, i kasnije.

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

Prosečna težina dece 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;

Abgar skor na rođenju u prvoj minuti (od 0-3, od 4-7 i od 8-10);

Prisutna najmanje tri faktora rizika udružena sa prematuritetom; (asfiksija, hiperbilirubinemija, respiratorni distres).

Normalan neurološki nalaz.

Ovakav uzorak je sačinjavao eksperimentalnu grupu (prevremeno rođena deca).

Iz ispitivanog uzorka isključena su deca koja su imala vidljiva neurološka oštećenja (6.3% je imalo cerebralnu paralizu), mentalnu retardaciju, kao i deca koja nisu sarađivala.

U cilju poređenja rezultata istraživanja, formirana je kontrolna grupa koja je obuhvatila 60 zdrave dece rođene na vreme, bez prisutnih riziko faktora na rođenju, ujednačena po polu i starosti.

Tako je konačno formiran uzorak sačinjavalo 60 dece rođenih pre vremena i 60 dece rođenih na vreme, i to 30 dečaka i 30 devojčica u svakoj grupi, čija se kalendarska starost kreće od 4 godine i 10 meseci do 5 godina i jedan mesec (nameran uzorak).

MERNI INSTRUMENTI:

U statističkoj obradi podataka korišćen je F test značajnosti (program MS Excel 2003).

REZULTATI ISTRAŽIVANJA:

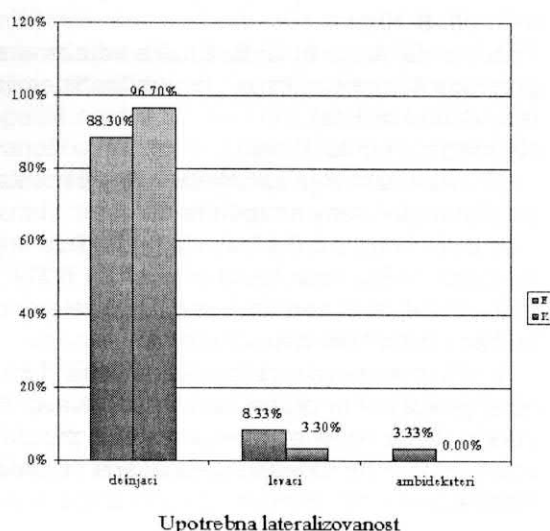
Deca eksperimentalne i kontrolne grupe registrovana su na sistematskom pregledu u trećoj godini i do početka istraživanja nisu bila obuhvaćena logopedskim tretmanom. Prikupljene podatke obradili smo i izložili u vidu tabela i grafikona.

Tabela 1: Uporedni rezultati dece E i K grupe na testu lateralizovanosti gornjih ekstremiteta: a) upotrebna lateralizovanost (N=120)

Grupe	E		K	
	N	%	N	%
Dešnjaci	53	88.3	58	96.7
Levaci	5	8.33	2	3.3
Ambideksteri	2	3.33	—	—
Svega	60		60	

U E grupi ima 53 (88.3%) dešnjaka, 5-oro dece se služi levom rukom i 2-oje su ambideksteri. U K grupi je veći broj dešnjaka nego u E grupi. Na nivou dešnjaštva lateralizovano je 58 (96.7%)

Grafikon 1



dece, po tipu levaštva 2-oje dece. Ambidekstralni tip lateralizovanosti nije uočen kod ove dece.

Primećujemo da prematurusi na upotrebnoj lateralizovanosti češće ispoljavaju lateralizovanost po tipu levaštva kao i ambidekstralni tip lateralizovanosti u odnosu na decu rođenu na vreme.

Grafikon 1: Uporedni rezultati na testu lateralizovanosti gornjih ekstremiteta dece E i K grupe (N=120) a) upotrebna lateralizovanost

Tabela 2: Uporedni rezultati dece E i K grupe na testu lateralizovanosti gornjih ekstremiteta b) gestualna lateralizovanost (N=120)

Grupe	E		K	
	N	%	N	%
Dešnjaci	55	91.7	59	98.3
Levaci	5	8.3	1	1.7
Ambideksteri	—	—	—	—
Svega	60		60	

U E grupi ispoljilo je 55 (91.7%) dece gestualnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva i 5 dece na nivou levaštva. Ambidekstralnog tipa nema. U K grupi 59 (98.3%) dece je ispoljilo gestualnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva i 1 dete na nivou levaštva. Gestualna lateralizovanost na nivou ambidekstralnog nivoa nije uočena kod dece K grupe.

Prematurusi na gestualnoj lateralizovanosti češće ispoljavaju lateralizovanost po tipu levaštva u odnosu na decu rođenu na vreme.

Grafikon 2: Uporedni rezultati na testu lateralizovanosti gornjih ekstremiteta dece E i K grupe (N=120) b) gestualna lateralizovanost

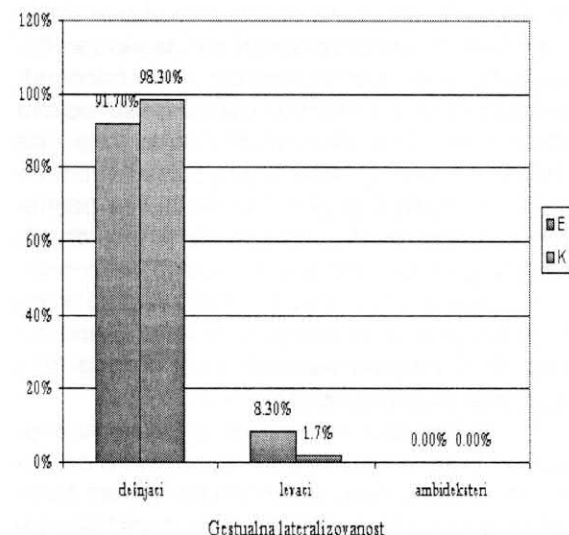


Tabela 3: Uporedni rezultati dece E i K grupe na testu lateralizovanosti: Vizuelna lateralizovanost (N=120)

Grupe	E		K	
	N	%	N	%
Dešnjaci	51	85	58	96.7
Levac	9	15	2	3.3
Ambideks teri	—	—	—	—
Svega	60		60	

U E grupi ispoljilo je 51 (85%) dece vizuelnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva i 9 (15%) dece na nivou levaštva. Nema ambidekstralne lateralizovanosti. Deca K grupe pokazuju vizuelnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva 58 (96.7%) i 2 dece na nivou levaštva.

Prematurusi na vizuelnoj lateralizovanosti češće ispoljavaju lateralizovanost po tipu levaštva u odnosu na svoje vršnjake rođene na vreme.

Grafikon 3: Uporedni rezultati vizuelne lateralizovanosti dece E i K grupe (N=120)

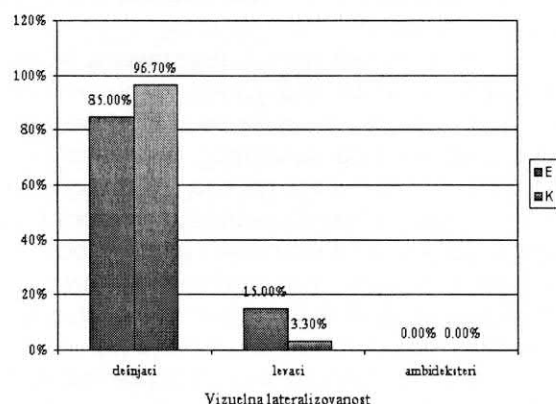


Tabela 4: Uporedni rezultati dece E i K grupe na testu lateralizovanosti: Auditivna lateralizovanost (N=120)

Grupe	E		K	
	N	%	N	%
Dešnjaci	49	81.7	58	96.7
Levac	8	13.3	2	3.3
Ambideks teri	3	5	—	—
Svega	60		60	

Deca E grupe imaju auditivnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva 49 (81.7%) dece, na nivou levaštva 8 (13.3%) dece, dok je auditivna lateralizovanost na nivou ambidekstralnog tipa uočena kod 3-oje dece. Kod dece K grupe auditivnu lateralizovanost na nivou dešnjaštva ispoljava 58 (96.7%) dece, a na nivou levaštva 2-je dece rođene na vreme. Ova deca ne pokazuju ambidekstralni tip lateralizovanosti.

Prematurusi na auditivnoj lateralizovanosti češće ispoljavaju lateralizovanost po tipu levaštva i ambidekstralnog tipa u odnosu na decu rođenu na vreme.

Grafikon 4: Uporedni rezultati auditivne lateralizovanosti dece E i K grupe (N=120)

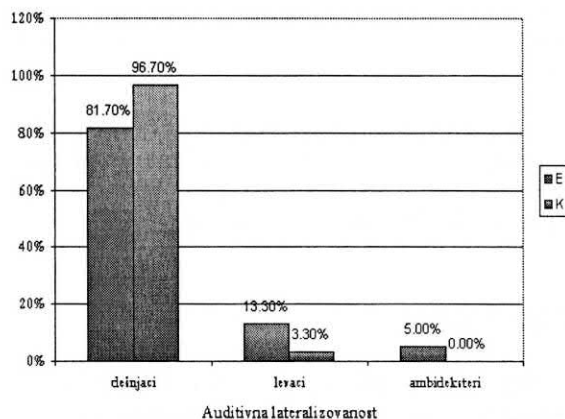
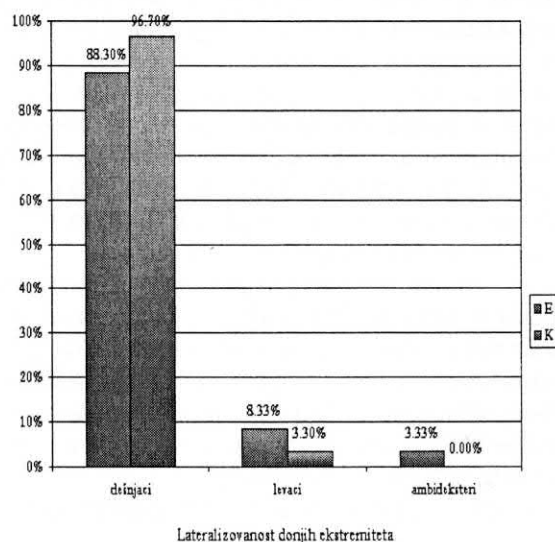


Tabela 5: Uporedni rezultati dece E i K grupe na testu lateralizovanosti donjih ekstremiteta (N=120)

Grupe	E		K	
	N	%	N	%
Dešnjaci	53	88.3	58	96.7
Levac	5	8.33	2	3.3
Ambideks teri	2	3.33	—	—
Svega	60		60	

U E grupi nalazimo kod 53 (88.3%) dece lateralizovanost donjih ekstremiteta po tipu dešnjaštva, kod 5-oro po tipu levaštva i 2-oje dece su ambideksleri. U K grupi 58 (96.7%) dece lateral-

Grafikon 5.



izovano je na nivou dešnjaštva, a 2-je je lateralizovano po tipu levaštva. Kod ove dece nije uočen ambidekstralni tip lateralizovanosti donjih ekstremiteta.

Prematurusi na lateralizovanosti donjih ekstremiteta ispoljavaju češće tip levaštva i ambidekstralni tip u odnosu na decu rođenu na vreme.

Grafikon 5: Uporedni rezultati na testu lateralizovanosti donjih ekstremiteta dece E i K grupe (N=120)

Na testu lateralne dominacije dobijeni rezultati ukazuju da niska porođajna težina (<1500gr i 1501-2000gr) i pol nisu značajno uticali na ispitivane vidove dominantne lateralizovanosti.

ZAKLJUČAK:

Praćenje procesa maturacije CNS-a i psihomotoričkog sprega (PMS) u prenatalnom i postnatalnom periodu omogućilo je uvid u zakonomernosti razvoja psihomotorike, koji neposredno zavisi od nivoa njihove strukturne i funkcionalne izdiferenciranosti (M. Gligorijević, 1989).

Prema savremenim shvatanjima čovek nasleđuje gradijent lateralizovanosti koji uslovljava brže sazrevanje funkcija leve hemisfere, kao i bržu specijalizaciju hemisfera što je najizraženije kod pripadnika muškog pola.

Desna hemisfera ima dominantnu ulogu u prenošenju nelingvističkih, prostornih informacija, kod dečaka već na uzrastu od 6 godina a kod devojčica postoji bilateralna reprezentacija ove funkcije sve do 13 godina.

Saxby & Brydon (1984) su ispitivali dominantnost desne hemisfere nakon rođenja. Oko 70% dece je pokazivalo anatomsku i bihevioralnu asimetriju, favorizujući dominaciju leve hemisfere za razvoj govora. Na uzrastu od tri godine, 90% dece je pokazivalo dominaciju desne ruke pri bimanuelnim pokretima. Deca koriste desnu ruku više nego odrasli. Lateralizacija ruku se utemeljuje već oko druge godine, a noge nešto kasnije, posle pete godine života.

Većina nas nasleđuje gen koji podstiče razvoj leve hemisfere tj. desnostranu manuelnu lateralizovanost. Osobe koje nemaju ovaj gen lateralizuju se pod uticajem spoljašnje sredine. Rano oštećenje CNS-a koje remeti odnose cerebralne i manuelne lateralizovanosti može dovesti do levaštva (Išpanović, 1986).

Kod dece opšte populacije dominantna strana

upotrebne i gestualne lateralizovanosti se najčešće poklapaju, kao i lateralizovanost donjih ekstremiteta sa upotrebnom lateralizovanošću gornjih ekstremiteta.

Francuski autori su uočili da je kontradiktorna lateralizovanost učestalija među decom sa patološkom anamnezom. Dejstvo patoloških faktora se ogleda na mestu spoja između neurobiološke strukture i njene funkcije.

Kontradiktorna lateralizovanost onemogućava ovladavanje predstavnim prostorom i ometa uspešno organizovanje manipulativnih aktivnosti u grafomotornom prostoru (M. Marković, 1993).

Nedefinisana lateralizovanost često je u osnovi disharmoničnog psihomotornog i govornog razvoja, kao i specifičnih smetnji učenja i ponašanja. Dislateralizovanost kod dece koja u anamnezi imaju neki biološki riziko faktor ukazuje na neophodnost što ranije detekcije dece ambideksteria i organizovanja tretmana usmeravanja dominantne lateralizovanosti (S. Golubović, 2000).

Problem otkrivanja i usmeravanja lateralizovanosti pokreta već zadire u problem orijentacije u prostoru. Javlja se u tri sloja, i to u sloju neposrednog senzornog doživljavanja na sebi (1), zatim u sloju odnosa lateralizovanosti tela na sebi sa lateralizovanošću prostora i tela drugih (2), i u sloju saznanja i primene pojmova o lateralizovanosti na predstavnim nivou uz uključivanje osvojenih pojmova o lateralizovanosti u logičke misaone operacije (3).

U ispitivanom uzorku zastupljenost dominantne lateralizovanosti po tipu levaštva i ambidekstrije prevremeno rođene dece ne razlikuje se značajno u odnosu na decu opšte populacije.

Upotrebna lateralizovanost zavisi od uticaja socijalne sredine koja često nadvlada urođenu lateralizovanost. Desnostrana upotrebna lateralizovanost uz prisustvo levostrane gestualne lateralizovanosti može biti oblik prilagođavanja socijalnoj sredini.

Poklapanje dominantne lateralizovanosti vida sa upotrebnom lateralizovanošću gornjih ekstremiteta kod prevremeno rođene dece nije najbolje usklađeno što je razumljivo kada znamo da prematurusi male gestacije duže borave u inkubatorima što usporava razvoj vizuomotorne kontrole, usled senzorne deprivacije i duge oksigenacije.

Neharmoničnu lateralizovanost vida i gestualne lateralizovanosti nalazimo kod prematu-

rusa u manjoj meri te ova veza znači da postoji sklad između voljne aktivnosti i vida u sklopu vizuomotorne kontrole, što je veoma bitno za vršenje manipulativnih aktivnosti (uspešnost prematurusa na testu imitacije pokreta).

Dominantna lateralizovanost donjih ekstremiteta, iako nezavisna od uticaja socijalne sredine, u ovom istraživanju poklapa se sa dominantnom upotrebnom lateralizovanošću (bilo po tipu levaštva ili po tipu dešnjaštva).

Možemo zaključiti da je lateralizovanost na svim nivoima po tipu levaštva i ambidekstralnog tipa kod prevremeno rođene dece češća u odnosu na decu rođenu na vreme, ali se značajno ne razlikuje u odnosu na decu rođenu u terminu.

Lateralizovanost po tipu levaštva u grupi prematurusa ispoljilo je 5 (8.3%) dece, dok je ovaj tip lateralizovanosti ispoljilo 2 (3.3%) dece rođene na vreme. Ambidekstralni tip ispoljilo je 2 (3.3%) dece prematurusa. Deca rođena na vreme nisu ispoljila ambidekstralni tip lateralizovanosti.

Niska porođajna težina i pol ispitivanog uzorka prevremeno rođene dece nisu značajno uticali na ispitivane vidove dominantne lateralizovanosti.

Smatramo da dominantna lateralizovanost dece ispitivanog uzorka još uvek nije konačno

definisana, te bi retestiranje na kasnijem uzrastu posle šeste godine dalo indikativnije rezultate.

LITERATURA:

1. Bojanin S.: NEUROPSIHOLOGIJA RAZVOJNOG DOBA, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1985.
2. Bojanin S. i sar.: PRIRUČNIK ZA PROCENU PSIHO-MOTORNOG RAZVOJA PREDŠKOLSKO DECE, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, 1984
3. Bojanin S. i sar.: PIJAŽE U NEUROPSIHOLOGIJI RAZVOJNOG DOBA, Beogradska defektološka škola, br 2, decembar 1996.
4. Gligorijević M.: LATERALIZOVANOST TELA I PROSTORA U DECE ROĐENE KAO PREMATURUSI, Psihijatrija danas, 21; 2-3; 243-252, 1989.
5. Golubović S. & Marković M. & Brakus R.: LATERALIZOVANOST DECE SA RIZIKOM. Beogradska defektološka škola, Beograd, br. 1, 2000.
6. Golubović S.: DISLEKSIJA, Univerzitet u Beogradu, Beograd, 2000.
7. Marković M.: PSIHO-MOTorni I GOVORNI RAZVOJ DECE ROĐENE SA RIZIKOM NA UZRASTU OD 3 GODINE, Magistarski rad odbranjen na MZC Univerziteta u Beogradu, 1993.

Mr sci. Vesna Jocić, logoped i surdoaudiolog

Centar za ranu rehabilitaciju govora i jezika Pirot (IEFPG - Beograd)
Dečiji dispanzer, Kej b.b.; 18300 Pirot



VIZIJA LEČENJA KARIJESA U XXI VEKU "MINIMUM INTERVENCIJE"

Dragana Antić,

Služba dečje i preventivne stomatologije, Dom zdravlja Pirot

SAŽETAK: *Prema raspoloživim epidemiološkim podacima na početku XXI veka, Republika Srbija se ubraja u zemlje sa visokom prevalencom oralnih bolesti. Zbog toga je neophodno u XXI veku, koji je proglašen za vek "preventivne stomatologije" učiniti posebne napore da se oralno zdravlje građana Srbije unapredi.*

KLJUČNE REČI: *oralno zdravlje, preventivna stomatologija*

SUMMARY: *According to the available epidemiology data at the beginning of 21. century, the Republic of Serbia falls into the country with high prevalence of oral diseases. The 21. century is proclaimed to be the century of "preventive stomatology" and there fore it is necessary to put great efforts the oral health of citizens of Serbia to be improved.*

KEY WORDS : *oral disease, preventive stomatology,*

Prema raspoloživim epidemiološkim podacima na početku XXI veka, Republika Srbija se ubraja u zemlje sa visokom prevalencom oralnih bolesti. Zbog toga je neophodno u XXI veku, koji je proglašen za vek "preventivne stomatologije", učiniti posebne napore da se oralno zdravlje građana Srbije unapredi.

Stanje usta i zuba kod dece je značajno i u zdravlju i u bolesti. Usta su "ulazno" mesto za ishranu i izvor komunikacije. Ove funkcije značajno utiču na rast i razvoj deteta, pa bolesti zuba i usta mogu da naruše oba ova procesa. Osim toga uočavanjem veze između bolesti periodoncijuma i oboljenje srca, zdravlja zuba majke i prevremenog rađanja, nivoa olova u serumu i karijesa, otitis medija i malokluzije, kao i kontroverza o bakterijemiji poreklom iz usne duplje i potrebi profilakse antibioticima, podupire se koncept da su oralno zdravlje i sistemsko zdravlje tesno povezani.

Gleđ je najbolje mineralizovano tkivo čovečijeg organizma - karijes je oboljenje koje počinje na gleđi, razarajući vrlo stabilnu kristalnu rešetku hidroksi-apatita.

Zubni karijes je zarazna bolest koja traži prijemčivog domaćina i prisutnost kariogenih bakterija plaka kojima pogoduje ishrana sa visokim učešćem šećera. Ako su prisutna sva tri faktura bakterije fermentišu šećere, stvarajući kiselinu koja snižava normalno neutralni pH oralne okoline. Kiselina zatim napada gleđ koja gubi svoje minerale. Posle demineralizacije nastaje karijes. Međutim, karijes je oboljenje reverzibilnog karaktera koje može da se spreči sve dok ne nastane kavitacija. Ovaj proces je potpuno prirodan. Pljuvačka je primerni prirodni odbrambeni sistem protiv karijesa. Pljuvačka smanjuje frikciju gleđi, ispira bakterije i hranu sa zuba, pomaže da se neutrališe kiselina i zasićuje jone, koji remineralizuju gleđ. Ako je taj

sistem neodgovarajući, na primer ako je pljuvačka nedovoljna ili ako ima previše bakterija koje proizvode kiselinu usled loše oralne higijene ili ishrane, razvoj karijesne bolesti može da uzme maha i da napreduje. Zato za prevenciju karijesa treba utvrditi da li je pacijentova pljuvačka sposobna da zaštiti oralnu okolinu, a ako nije zašto nije, tako da se specifično može odrediti problem. Pacijenta takođe treba ispitati o načinu života, prehranbenim navikama i navikama oralne higijene.

Ako se specifično odrede mogući faktori rizika karijesa, mogu da se preporuče i optimalne mere prevencije. U zavisnosti od dijagnoze one podrazumevaju:

- Podsticaj da se promeni ishrana i način života
- Edukaciju oralne higijene, posebno o upotrebi proizvoda koji sadrže fluoride.
- Iniciranje redovnih pregleda uključujući

zaštitu fisura i janica zuba postupkom "zalivanja", zatim bakterijske testove i ispitivanje pljuvačke.

- Profesionalno čišćenje zuba

Boljim razumevanjem karijesne bolesti i lečenja, stomatologija se kreće od hiruškog do terapijskog pristupa minimalne prevencije. Kroz nekoliko godina hiruško ostranjivanje karijesa može biti poslednji stadijum lečenja, a ne prvi: identifikuj, spreči, pa tek onda obnovi. Takođe mnoge stomatološke ordinacije će nositi naziv ordinacije "minimalne intervencije". Naglaskom na utvrđivanju i prevenciji, negovanjem dobrog odnosa između stomatologa i pacijenta u ordinaciji, trebalo bi da više pacijenata dolaze u ordinaciju, na redovne kontrole i jednostavne preventivne mere zaštite od karijesa a da se broj hiruških intervencija smanji.

Preferiranje prevencije karijesa u odnosu na hirušku intervenciju, trebalo bi da postane glavni trend u budućnosti.

Dr Dragana Antić, spec. dečje i preventivne stomatologije

Služba dečje i preventivne stomatologije

Dom zdravlja Pirot

Ul. Kej b.b. 18300 Pirot

Znanje i zdravlje su resursi novog milenijuma



ZDRAVSTVENI CENTAR PIROT

www.zcpirot.co.yu



СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
ПОДРУЖНИЦА ПИРОТ

- uputstvo saradnicima -

Medicus objavljuje radove koji ranije nisu objavljivani ili su objavljivani 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 Pirot, ul. Vojvode Momčila bb, 18300 Pirot sa naznakom "za Medicus", ili na e-mail. medicuspi@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 ustrove 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 značajna 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 poleđini, 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.

Legende. 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.

010/333-101;

e-mail: pibolnica@ptt.yu

Sadržaj:

STRUČNI ČLANCI

str. 4) Dj. Teodorović

GIST (Gastrointestinalni stromalni tumori)

str. 9) A. Lilić

Promena aktivnosti nekih enzima antioksidativnog sistema u krvi obolelih od ehinokoze jetre

str 16) V. Colić

Primena savremenih antibiotika u terapiji hospitalnih infekcija i infekcija trbušne duplje

str. 30) S. Jotić

Plućna arterijska hipertenzija

str. 35) N. Đorđević

Akutne opstrukcije perifernih arterija - naša iskustva u hirurškom lečenju

str. 38) M. Potić

Efekti arterijske hipertenzije na promenu očnog dna

str. 43) D. Todorović

Naša iskustva u lečenju ulkusnih bolesnika ranisanom i omepralom

str. 47) M. Petronijević

Stigmate kao dijagnostički vodič

str. 51) B.S. Manić

Da li je ovo melanom? Ne to ne može biti

str. 54) S. Kostić

Uticaj gumarske industrije na zdravstveno stanje eksponiranih radnika

str. 59) V. Jocić

Dominantna lateralizovanost dece sa rizikom

str. 66) D. Antić

Vizija lečenja karijesa u XXI veku "Minimum intervencije"

EXPERT ARTICLES

page 4) Dj. Teodorovic

Gastrointestinal stromal cancer

page 9) A. Lilic

Change of activity of some enzymes of anti oxidative system in blood having a liver echinococcus disease

page 16) V. Colic

Modern antibiotics use of antibiotics in hospital infection therapy abdomen infection

page 30) S. Jotic

Pulmonary arterial hypertension

page 35) N. Djordjevic

Acute obstruction of peripheral arteries - our experiences in surgical treatment

page 38) M. Potic

Effects of artery hypertension at the change of fundus oculi

page 43) D. Todorovic

Our experiences in ulcer affected treatment by Ranisan and Omeprol

page 47) M. Petronijevic

Stigmate Edwards syndrome

page 51) B.S. Manic

Is it a melanoma, No it can't be

page 54) S. Kostic

Harmful influence on the health of exposed workers in rubber industry

page 59) V. Jovic

Dominant lateralization with risky children

page 66) D. Antic

Vision of caries treatment in 21. century "the minimum of intervention"



OMIS

K O M E R C

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