

NAUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

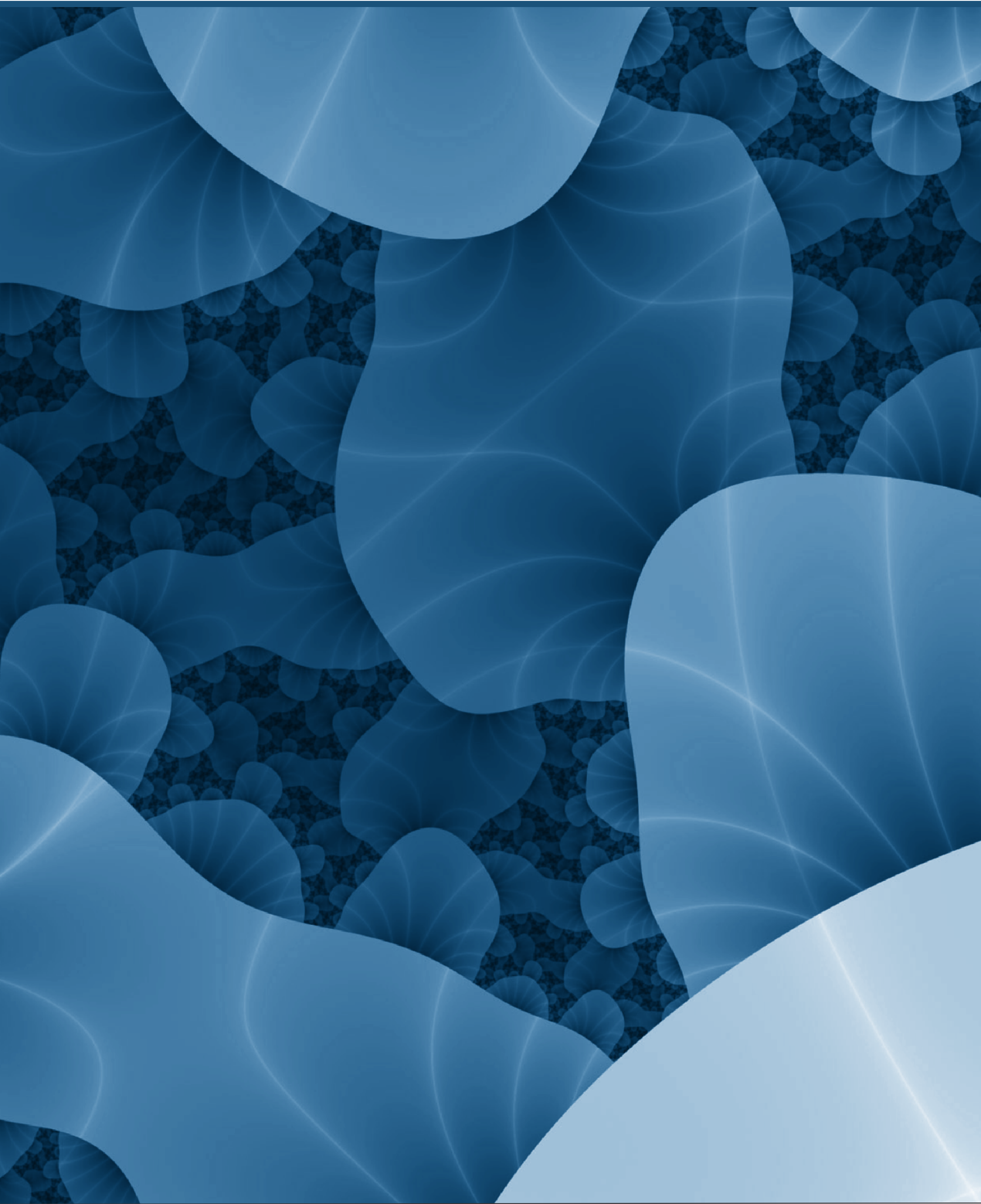


THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

VOLUME 41
NUMBER 3-4
YEAR 2012

YUISSN
0350-8773
UDC 61



NAUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAEXIS MEDICA

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI

Ass. dr Boban Biševac

Dr Raša Mladenović

UREĐIVAČKI ODBOR

Prof. dr Rade Grbić , prof. dr Radoslav Mitić, prof. dr Snežana Hudomal,
prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Branko Mihajlović,
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović, prof. dr Slaviša Stanišić,
prof. dr Zdravko Vitošević, prof. dr Stojan Sekulić

DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK

Dr Raša Mladenović

IZDAJU

Medicinski fakultet Priština,
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

ČASOPIS IZLAZI TRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

GODIŠNJA PRETPLATA:

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Mitrovica, pretplata za časopis.

ULOGA UZRASTA NA POČETKU EPILEPSIJE U POJAVI KOGNITIVNIH POREMEĆAJA NAKON UVODENJA TOPIRAMATA / Milošević N., Nenadović M., Šternić N., Trajković G., Filipović S., Stojanović Tasić M., Ristić A., Sokić D.	1
KARAKTERISTIKE I ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA AKUTNIM ZASTOJEM SRCA NA ODELJENJU REANIMACIJE / Trpković S., Pavlović A., Videnović N.	5
ESCITALOPRAM U TRETMANU POREMEĆAJA RADNOG I SOCIJALNOG FUNKCIONISANJA IZAZVANIH DEPRESIJOM / Živković N., Pavićević D., Đokić G., Bajović B., Zorić K., Nenadović M.	11
PROMENE NA KOŠTANO-MIŠIĆNOM SISTEMU KOD BOLESTI PLUĆA / Đorđević-Nedeljković B., Nikolić G.	17
VISKOSUPLEMENTI-NOVI PRISTUP U LEČENJU OSTEOARTROZE KOLENIH ZGLOBOVA / Petković Z., Muratović M., Mirković J., Novaković T., Milinić S., Smiljić Lj., Trajković R., Fajertag M.	23
HIPERTROFIJA MIOKARDA LEVE KOMORE U ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJ I UTICAJ PRIMENJENE TERAPIJE / Antić G., Marčetić Z.	27
PRIMENA KALCIJUMA I VITAMINA D3 U PREVENCIJI OSTEOPOROZE U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH KORTIZONOIDIMA / Nestorović V., Mirić D., Mirić M., Petković Z., Smilić Lj., Smiljić S., Nestorović D.	33
EFEKT AZITROMICINA NA RAZVOJ STRES ULKUSNIH LEZIJA PACOVA IZLOŽENIH ALKOHOLNOM STRESU / Rašić J., Nestorović V., Janićijević-Hudomal S., Rašić D., Kisić B.	39
ULOGA VITAMINA C U TUBERKULOZNOG MENINGITISU / Katanić R., Mirić D., Kisić B., Katanić N.	45
ANTIHIPERTENZIVNA TERAPIJA I ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD EHOKARDIO-GRAFSKI DOKAZANE HIPERTROFIJE MIOKARDA LEVE KOMORE / Antić G., Marčetić Z.	51
UTICAJ DRUŠTVENIH I MEDICINSKIH RAZLOGA PRI PRINUDNOM ZADRŽAVANJU NA BOLNIČKOM LEČENJU SHIZOFRENIH BOLESNIKA / Nenadović M., Đokić-Pješčić K., Trajković G., Grbić I., Janković Z., Katanić M., Zorić K., Kuzmanović A., Zečević B., Đorđević J.	55
OPERATIVNI TRETMAN POVREDA JETRE / Odalović B., Vukojević V., Tabaković D., Cvetković S., Mladenović S., Mladenović J.	59

STRUČNI RADOVI

ENZIMI JETRE KOD AKUTNOG VIRUSNOG HEPATITISA: MOGUĆA ULOGA ARGINAZE U PATOGENEZI HEPATITISA B / Katanić R., Mirić D., Katanić N., Kisić B.	63
PUKOTINASTI ZAZOR RUBNOG DELA KRUNE METALOKERAMIČKIH ZUBNIH NADOKNADA U ZAVISNOSTI OD IZBORA LEGURE / Mitić A., Mitić T., Cvetković A., Todić J., Lazić D.	69

REVIJALNI RADOVI

JAVNO-ZDRAVSTVENI ASPEKTI POREMEĆAJA MENTALNOG ZDRAVLJA / Mirković M., Đurić S., Milošević J., Ilić D., Milić M.	73
FIZIOLOGIJA KOSTI I MARKERI OSTEOPOROZE / Nestorović V., Mirić D., Grbić R., Kisić B., Milanović Z., Mirić M.	79
PROFILAKSA RECIDIVA FEBRILNIH KONVULZIJA / Odalović D., Čukalović M., Katanić N., Odalović A.	85
PROFILAKSA STRES ULKUSA / Rašić J., Nestorović V., Janićijević-Hudomal S., Rašić D., Kisić B.	89
TKIVNI DOPLER / Šulović Lj., Šulović N.	93

PRIKAZI SLUČAJA

VELIKI MIOM I TRUDNOĆA / Andrejević A., Andrejević L., Cvetković S., Relić G., Perenić R.	99
TRAUMATSKA RUPTURA SLEZINE U DEČIJOJ POPULACIJI / Lazić B., Perić D., Stanišić M., Sekulić A., Mitić R.N.	103
TRANSPOZICIJA VELIKIH KRVNIH SUDOVA DIJAGNOSTIKOVANA INTRAUTERINO / Šulović Lj., Parezanović V., Šulović N.	107
DOWN SINDROM OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE / Mirković M., Jakšić V., Žorić L., Vukša D., Stamenković D., Djokić O., Petković Z.	111

ULOGA UZRASTA NA POČETKU EPILEPSIJE U POJAVI KOGNITIVNIH POREMEĆAJA NAKON UVOĐENJA TOPIRAMATA

AUTORI

Milošević N.¹, Nenadović M.¹, Šternić N.², Trajković G.³, Filipović S.¹, Stojanović Tasić M.¹, Ristić A.², Sokić D.²

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

³ Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd

SAŽETAK

U proučavanju novih antiepileptičkih lekova, topiramata se pokazao kao naročito efikasan lek, ali je njegova primena često povezana sa visokom prevalencijom kognitivnih neželjenih efekata. Cilj istraživanja je da se utvrdi uloga uzrasta na početku epilepsije u pojavi kognitivnih poremećaja nakon uvođenja topiramata. Bolesnici su lečeni na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije i Odeljenju za neurologiju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Svi bolesnici su neuropsihološki testirani dva puta. Prvi put pre početka terapije topiramatom, a drugi put dva meseca nakon postizanja stabilne doze. Korišćeni su neuropsihološki testovi za procenu pažnje, koncentracije, vizuelnog i verbalnog pamćenja, govora, egzekutivnih funkcija, divergentnog mišljenja i vizuokonstrukcionih sposobnosti. Studijom je obuhvaćeno 40 bolesnika (24 ženskog i 16 muškog pola) sa epilepsijom. Korelacija skorova na neuropsihološkom testiranju pre i posle uvođenja topiramata pokazala je uzrast na početku bolesti ima značajnu ulogu u pojavi kognitivnih poremećaja kako pre tako i nakon uvođenja topiramata u lečenju epilepsije. Što je početak epilepsije raniji to su postignuća na neuropsihološkom testiranju slabija. Raniji početak epilepsije, dakle, nepovoljno utiče na kognitivno funkcionisanje osoba sa epilepsijom i predisponira razvoju kognitivnih smetnji nakon uvođenja topiramata.

Cljučne reči: Topiramata, kognicija, početak epilepsije.

UVOD

U proučavanju novih antiepileptičkih lekova (AEL), primenjen u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim AEL, topiramata se pokazao kao naročito efikasan lek (1). Topiramata (TPM) deluje na fokalne napade sa i bez sekundarne generalizacije, primarno generalizovane napade, mioklonične i atonične napade, napade u sklopu Lenoks-Gastoovog i Vestovog sindroma (1), kao i apsansne napade (2). Međutim, primena TPM u terapiji epilepsije udružena je i sa visokom prevalencijom kognitivnih neželjenih efekata (KNE), čak i pri niskim dozama (3). U odnosu na pojedinačne AEL, topiramata se pokazao kao naročito problematičan, sa KNE koje je prijavilo 10 do 15% pacijenata (4).

Neželjeni efekti TPM kod osoba sa epilepsijom najčešće su od strane CNS-a i obuhvataju somnolenciju, psihomotornu usporenost, otežano upamćivanje, poremećaj pažnje i koncentracije, kao i probleme u govoru (5). Klinička praksa pokazuje da su, kod većine bolesnika, tegobe privremene i da se gube posle perioda adaptacije od nekoliko nedelja. Međutim, kod 20-40% bolesnika tegobe su trajne ili se samo ublaže, što možda zavisi od različitih dodatnih faktora, koji mogu imati nepovoljan uticaj na kognitivno funkcionisanje. Najupadljiviji efekti mogu imati specifične lezije mozga, kao što je hipokampalna skleroza, prisustvo depresivnosti i drugi faktori (6,7). U jednoj našoj studiji našli smo povezanost efikasnosti TPM u kontroli napada i pojave KNE. Nepovoljan uticaj na kogniciju u ovoj studiji TPM je

pokazao upravo kod onih bolesnika kod kojih je imao i dobar terapijski učinak u kontroli epileptičkih nadada. Ovo nagoveštava da TPM istim mehanizmom ostvaruje pozitivno terapijsko dejstvo i nepovoljan uticaj na kogniciju osoba sa epilepsijom (8). Može se spekulirati da je potenciranje GABA-ergične transmisije, kojim TPM, između ostalih, redukuje epileptičke napade, verovatno i uzrok kognitivnih disfunkcija nakon uvođenja leka (8,9).

Posebno je važno napomenuti da je u velikom broju studija zaključak o kognitivnom potencijalu TPM donesen na osnovu subjektivnih žalbi pacijenata, bez primena formalne neuropsihološke procene (4). Samo je nekoliko studija radilo psihometrijsku analizu kognitivnih efekata pomoću neuropsiholoških testova. Ovo je važno, kada se zna da pojedini pacijenti ne dožive nikakve promene kognitivnih sposobnosti na tretmanu TPM, a naknadna primena neuropsiholoških testova pokaže značajna oštećenja (10). Nepovoljan uticaj na kognitivne funkcije topiramata, uprkos dobroj kontroli epileptičkih napada, najčešći je razlog zbog kojeg pacijenti prestaju da uzimaju ovaj lek (11). Definisanje faktora koji doprinose pojavi KNE topiramata pomoglo bi u selekciji bolesnika koji bi imali korist od leka uz minimalne neželjene efekte.

CILJ RADA

Cilj istraživanja je da se utvrdi uloga uzrasta na početku epilepsije u pojavi kognitivnih poremećaja nakon uvođenja topiramata.

MATERIJAL I METODE

Našom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 40 bolesnika sa epilepsijom starijih od 18 godina. Bolesnici su lečeni na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije i Odeljenju za neurologiju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Svim bolesnicima urađena je standardna neurološka obrada i neuropsihološko testiranje i to dva puta, pre i nakon uvođenja TPM. Bolesnici su pre uvođenja TPM uzimali drugu antiepileptičku terapiju. TPM je u terapiju uveden, nakon prvog neuropsihološkog testiranja, niskom početnom dozom od 25mg/dan. Spora titracija sprovedena je postepenim povećanjem doze svake druge nedelje za 25mg/dan do postizanja stabilne doze od 200mg/dan. Doza je podeljena i aplicirana dva puta u toku dana.

Neuropsihološko testiranje obavljeno je dva puta. Prvi put pre početka terapije TPM na bazičnoj antiepileptičnoj terapiji, a drugi put dva meseca nakon postizanja stabilne doze TPM. Primenjenim neuropsihološkim testovima procenjujane su sledeće kognitivne funkcije:

Pažnja i koncentracija su analizirane korišćenjem Trail Making Test-a (TMT), Revidirane Weksler-ove skale pamćenja (WMS-R) i Viskonsinogovog testa sortiranja karata (WCST) - nemogućnost održavanja seta.

Pamćenje je testirano Rejovim testom auditivnog verbalnog učenja i pamćenja (RAVLT) za procenu više aspekata verbalnog pamćenja; Testom crtanja Rej-Osterit-ove složene figure (ROCF) po sećanju nakon 40 minuta, za procenu dugoročnog vizuelnog pamćenja; subtestovima iz WMS-R (raspon brojeva i neverbalni raspon pažnje) za procenu neposrednog verbalnog i neverbalnog upamćivanja.

Govor je ispitivan procenom spontanog govora (fluentnost, artikulacija, gramatičnost, nominacija) i korišćenjem formalnih testova i to: Bostonskim testom za ispitivanje afazija (BDAE) i Testovima fonemske (S/K/L) i kategorijalne fluentnosti (KF). Artikulacija oceljivana kvalitativno je mogla biti normalna, kruta ili izobličena. S obzirom da testovi fluentnosti govora zahtevaju produktivnost i kreativnost (što su odlike divergentnog mišljenja), testovi fonemske i kategorijalne fluentnosti su korišćeni i u proceni *devergentnog mišljenja*.

Egzekutivne funkcije procenjujane su primenom dva testa: Viskonsinogovog testa sortiranja karata (WCST), u okviru koga su analizirane tri varijable (broj postignutih kategorija, perseverativni odgovori i nemogućnost održavanja seta) i B formom TMT.

Za procenu *vizuokonstrukcionih sposobnosti* u dve dimenzije korišćen je Rej-Osterit-ov test složene figure (ROCF) i to prvi deo-kopiranje.

Postignuća bolesnika na neuropsihološkom testiranju korelirana su sa uzrastom na početku godine.

REZULTATI

Od 40 bolesnika iz naše studije bilo je 24 (60%) ženskog i 16 (40%) muškog pola, prosečne starosti 41 god. (najmlađi 18, a najstariji 68 god.). Tabela 1. prikazuje distribuciju ispitanika prema uzrastu na početku bolesti. Kod polovine pacijenata analiziranih u ovoj studiji bolest je počela posle 18-te godine.

Tabela 1. Uzrast na početku bolesti

Početak bolesti	Broj bolesnika	Procenat (%)
Od 0 do 7 godine	8	20
Od 8 do do 18 godine	12	30
Posle 18 godine	20	50
Ukupno	40	100

Tabela 2. pokazuje dužinu trajanja bolesti do početka istraživanja. Kod polovine pacijenata bolest je do početka istraživanja trajala duže od 10 god.

Tabela 2. Dužina trajanja bolesti

Trajanje bolesti (godine)	Broj bolesnika	Procenat (%)
Od 0 do10	20	50
Od 11 do 20	9	22
Više od 20	11	28
Ukupno	40	100

Odnos uzrasta na početku epilepsije i kognitivnih skorova na neuropsihološkom testiranju pre uvođenja topiramata i dva meseca nakon postizanja stabilne doze leka prikazan je u Tabeli 3.

Tabela 3. Korelacija godina na početku epilepsije i skorova na kognitivnim instrumentima pre uvođenja i na stabilnoj dozi TPM

Neuropsihološki testovi	Pre uvođenja TPM		Na stabilnoj dozi TPM	
	R	P	R	P
MMSE	-0, 07	0, 649	-0, 25	0, 119
Neposredno upamćivanje	-0, 32	0, 045	-0, 29	0, 065
Odoženo prisećanje	-0, 17	0, 305	-0, 27	0, 097
Rekognicija	-0, 36	0, 022	-0, 38	0, 017
TMT forma A	0, 34	0, 033	0, 43	0, 005
TMT forma B	0, 20	0, 227	0, 21	0, 191
Broj postignutih kategorija	-0, 17	0, 297	-0, 27	0, 097
Broj perseverativnih odgovora	0, 34	0, 030	0, 29	0, 068
Nemogućnost održavanja seta	0, 06	0, 711	-0, 19	0, 238
Fonemska fluentnost (S)	0, 09	0, 564	-0, 07	0, 647
Fonemska fluentnost (K)	0, 02	0, 919	-0, 10	0, 528
Fonemska fluentnost (L)	0, 03	0, 866	-0, 15	0, 343
Kategorijalna fluentnost	-0, 20	0, 210	-0, 19	0, 250
Kopiranje ROCF	-0, 35	0, 028	-0, 42	0, 006
Crtanje po sećanju ROCF	-0, 27	0, 095	-0, 22	0, 175
Kompleks. ideacioni materijal	-0, 19	0, 240	-0, 14	0, 388
Repetitivni govor	-0, 18	0, 277	-0, 02	0, 886
Nalozi	-0, 04	0, 828	0, 03	0, 871
Artikulacija	-0, 01	0, 940	0, 12	0, 474
WMS-R indeks pažnje i konc.	-0, 06	0, 715	-0, 13	0, 415
Raspon brojeva	-0, 19	0, 240	-0, 19	0, 247
Raspon vizuelnog pamćenja	0, 05	0, 762	-0, 17	0, 286

Na prvom neuropsihološkom testiranju, pre uvođenja TPM, nađena je statistički značajna negativna korelacija godina na početku bolesti sa skorovima na RAVLT-u (neposredno upamćivanje i rekognicija) i kopiranju ROCF, kao i statistički značajna pozitivna korelacija sa TMT A i brojem perseverativnih odgovora na

WCST. Na drugom neuropsihološkom testiranju nađena je statistički značajna negativna korelacija godina na početku bolesti sa skorovima neposrednog upamćivanja i rekognicije na RAVLT-u i kopiranju ROCF, dok su postignuća na formi A TMT-a bila u pozitivnoj korelaciji sa godinama na početku bolesti. U oba slučaja, što je početak epilepsije raniji to su postignuća na pomenutim testovima lošija. To se posebno odnosi na verbalno pamćenje, pažnju i egzekutivne funkcije (Tabela 3.).

DISKUSIJA

Bolesnici sa epilepsijom češće nego zdrave osobe imaju kognitivne smetnje, što može biti rezultat različitih faktora: štetnog dejstva osnovne bolesti, samih napada, efekata subkličičkih epileptiformnih pražnjenja, poremećaja spavanja, neželjenih efekata AEL, nemogućnosti adekvatne edukacije u razvojnom periodu, depresije, psihosocijalnih i drugih faktora (5,12,13). Osim pomenutih, i uzrast na početku bolesti se čini važnom odrednicom kognitivnog i bihevioralnog oštećenja kod bolesnika sa epilepsijom. Zanimljivo, dok se početak napada pre pete godine pojavljuje kao faktor rizika za nizak koeficijent inteligencije, bihevioralni simptomi su povezani sa kasnim početkom bolesti (14).

U savremenim studijama potvrđeno je da su deca sa početkom epilepsije u prvih pet godina života pokazivala značajno veće kognitivne deficite nego deca sa početkom epilepsije između 10 i 15 godine. Deficiti su bili najupadljiviji na zadacima koji su zahtevali ponavljanje neke proste motorne radnje, pažnju i koncentraciju, pamćenje i rešavanje složenih problema (15). Strauss i sar. su ispitivali doprinos faktora povezanih sa epilepsijom u pretskazivanju kognitivnih oštećenja i zaključili da je mlađi uzrast na početku epilepsije bio najbolji pretskazivač kasnijeg kognitivnog oštećenja (16). I u našoj studiji je potvrđena značajna uloga uzrasta na početku bolesti na kognitivno funkcionisanje osoba sa epilepsijom. Raniji početak epilepsije imao je uticaj na slabljenje vizuelnog i verbalnog pamćenja. Pored toga postignuća i na testovima pažnje, vizuomotornih sposobnosti i egzekutivnih funkcija, takođe su bila slabija što je bolest imala raniji početak. U nekim studijama raniji početak bolesti bio je više povezan sa narušavanjem kognitivnih

funkcija, nego uticaj drugih faktora povezanih sa napadima (17).

Lee i sar. su istraživali moguće KNE topiramata kod pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom. Istraživanje se sastojalo iz dve studije. Prva je bila prospektivna studija konsekutivno primjenjenih pacijenata, koji su uzimali TPM, u Montrealskoj neurološkoj bolnici za intenzivno nadgledanje. Oni su testirani velikim brojem neuropsiholoških testova, na prijemu, a kasnije ponovno testirani nakon okončanja tretmana sa TPM. U drugoj studiji, pacijenti Minesota epileptičke grupe su podvrgnuti neuropsihološkoj proceni pre uvođenja TPM, a kasnije ponovno nakon dostizanja terapijske doze leka. TPM je bio povezan sa opadanjima u fluentnosti govora, pažnji, koncentraciji, brzini obrade informacija i percepcijskim sposobnostima. Tako su, dve studije koje su koristile suprotan redosled testiranja jasno pokazale opadanje kognitivnih funkcija, dok pacijenti uzimaju TPM, bez obzira na to koje stanje je prvo testirano (18).

Polazeći od dokazane koristi od TPM, koja se ogleda u efikasnosti u kontroli napada sa jedne strane i nepovoljnog kognitivnog potencijala sa druge strane, u našoj studiji praćen je uticaj uzrasta, odnosno godina, na početku bolesti na pojavu KNE topiramata u terapiji epilepsije. Bolest je kod 20% bolesnika u našoj studiji počela u pretskolskom uzrastu, a kod polovine pre 18 godine. Korelacijom skorova na neuropsihološkim merenjima i godina početka epilepsije utvrđena je jasna povezanost godina na početku bolesti i uspeha pacijenata na testovima pamćenja, pažnje i koncentracije. Što je početak bolesti bio raniji to je postignuće na testovima bilo slabije. Raniji početak bolesti, dakle, ima nepovoljan uticaj na kognitivne funkcije, pažnju, pamćenje i koncentraciju kod bolesnika sa epilepsijom nakon uvođenja TPM.

ZAKLJUČAK

Uzrast na početku epilepsije ima značajnu ulogu u pojavi kognitivnih poremećaja nakon uvođenja topiramata kod bolesnika sa epilepsijom. Raniji početak bolesti predstavlja faktor rizika za pojavu poremećaja pamćenja, pažnje i koncentracije nakon uvođenja topiramata u lečenje bolesnika sa epilepsijom.

LITERATURA

1. Mar 30; (7):8. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Spotlight on topiramate in epilepsy. *CNS Drugs*. 2008;22:171-4.
2. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002;11:406-10.
3. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:183-9.
4. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.; PADS Investigators. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42: 1134-40
5. Aldenkamp AP, Bodde N. Behavior, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;182:19-25.
6. Mula M, Trimble MR, Sander JW. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsy* 2003; 12: 1573-7.
7. Milošević N, Sokić D, Ristić A., Vojvodić N., Vitošević Z., Trajković G, Vukotić M. Depresija kao faktor rizika za razvoj kognitivnih neželjenih efekata topiramata u terapiji epilepsije. *Praxis medica* 2009; Vol. 37; 65-68.
8. Milošević N., Sokić D., Ristić A., Petrović N., Krivokapić M., Trajković G. Odnos efikasnosti topiramata u kontroli epileptičkih napada i pojave kognitivnih neželjenih efekata. *Praxis medica* 2010; Vol 38 (1-2); 61-64

9. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schäuble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther.* 2008;30:1180-95.
10. Jones MW. Topiramate: safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998;25: S13-5.
11. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure.* 2008;17(1):19-26.
12. Hirsch E, Schmitz B and Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003; 108: 180.
13. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003; 2: 725-730.
14. Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 1-17.
15. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-222.
16. Strauss E, Loring D, Chelune G et al. Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman Epilepsy Consortium. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17: 909-17.
17. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47 (2):34-9.
18. Lee S, Sziklas V, Andermann F, Farnham S, Risse G, Gustafson M. The Effects of Adjunctive Topiramate on Cognitive Function in Patients with Epilepsy *Epilepsia.* 2003;44(3):339-47.

ENGLISH

THE ROLE OF AGE ON BEGINNING OF EPILEPSY IN DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS AFTER THE INTRODUCTION TOPIRAMATE

Milošević N.¹, Nenadović M.¹, Šternić N.², Trajković G.³, Filipović S.¹, Stojanović Tasić M.¹, Ristić A.², Sokić D.²

¹University of Priština, Medical faculty, Kosovska Mitrovica

²Neurology clinic, Clinical center of Serbia

³Institute of medical statistics and informatics, Medical faculty University of Belgrade

SUMMARY

In the study of new antiepileptic drugs, topiramate has proved to be especially effective drug, but its use is often associated with high prevalence of cognitive adverse events. The present study is to determine the role of age on beginning of epilepsy in development of cognitive disorders after the introduction topiramate. Patients in this study were treated at the Neurology clinic, Clinical Center of Serbia, and the Department of Neurology, Medical center in Kosovska Mitrovica. All patients are neuropsychological tested twice. First time before the start of therapy with topiramate on basic antiepileptic therapy, and next time two months after the achieving of stable dose of 200mg/day. We used neuropsychological tests for evaluation attention, concentration, visual and verbal memory, speech, executive functions, divergent opinion and visual construction abilities. The study included 40 patients (24 female and 16 male) with epilepsy. Correlations between scores on neuropsychological testing before and after the introduction of topiramate showed that the age at the onset of epilepsy has a significant role in the occurrence cognitive disorders before and after the introduction of topiramate in the treatment of epilepsy. What is the beginning of epilepsy earlier, the attainments on neuropsychological tests are weaker. Therefore, earlier beginning of epilepsy has a negative impact on the cognitive function of people with epilepsy and it is increasing the risk of developing cognitive disorders after the introduction of topiramate.

Keywords: Topiramate, cognition, beginning of epilepsy.

KARAKTERISTIKE I ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA AKUTNIM ZASTOJEM SRCA NA ODELJENJU REANIMACIJE

AUTORI

Trpković S.¹, Pavlović A.¹, Videnović N.¹

¹ Hirurška klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Cilj ove studije bio je da se definišu faktori koji bi mogli da poboljšaju ishod kod pacijenata koji su doživeli akutni zastoj srca i tretirani su na Odeljenju reanimacije (OR). Ispitali smo 100 pacijenata sa akutnim zastojem srca u prospektivnoj kohort studiji u periodu od jedne godine. Utvrdili smo preživljavanje pacijenata sa akutnim zastojem srca do otpusta iz bolnice i faktore koji su u vezi sa preživljavanjem. 65% pacijenata sa akutnim zastojem srca imalo je kardijalnu etiologiju, 59% je dovezeno kolima hitne pomoći, 40% je zatečeno sa VF/VT ritmom, 60% u asistoliji/PEA. Povratak spontane cirkulacije (ROSC) je bio značajno češći kod pacijenata sa VF/VT. 62% pacijenata je primljeno na OR sa neobezbeđenim disajnim putem i 66,7% ovih pacijenata je umrlo u prvih 24 sata. Srednji interval isporuke defibrilirajućeg šoka bio je 3 minuta. Šest pacijenata je preživelo do otpusta iz bolnice a samo 3 pacijenta bez neuroloških sekvela. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su varijable koje su značajno povezane sa preživljavanjem: mesto nastanka akutnog zastoja srca, izvođenje endotrahealne intubacije (ETI) i vreme isporuke defibrilirajućeg šoka. Bolji monitoring pacijenata za vreme opservacije i dijagnostike, uvođenje automatskih spoljašnjih defibrilatora (ASD) ili manualnih defibrilatora u ove delove bolnice, obuka svih zaposlenih da izvedu defibrilaciju bi poboljšala uspeh kardiopulmonalne reanimacije (KPR). Skraćenje intervala do isporuke prvog DC šoka bi moglo da poboljša preživljavanje ovih pacijenata.

ključne reči: odeljenje reanimacije, akutni zastoj srca, kardiopulmonalna reanimacija, defibrilacija.

UVOD

Akutni zastoj srca (cardiac arrest-SA) je najveći zdravstveni problem u industrijskom svetu i predstavlja vodeći uzrok smrti u Evropi (1,2,3). Javlja se u 700 000 slučajeva godišnje (4). Definiše se kao nagla nesposobnost srca da pumpa dovoljno krvi da bi se mozak održao u životu i predstavlja samo onaj iznenadni prestanak rada srca koji je potencijalno izlečiv i zahteva primenu mera kardiopulmonalne reanimacije (KPR). Nikako ga ne treba izjednačavati sa zastojem srca koji nastaje kao završni čin svih fatalnih bolesti (5).

Do nastanka akutnog zastoja srca može doći kako u vanbolničkim tako i u bolničkim uslovima. Preživljavanje pacijenata koji su reanimirani u bolnici veoma varira i prema različitim studijama koje su objavljene u literaturi, definitivno preživelih ima od 3 do 26% (6,7). Ipak, relativno mali broj studija proučavao je ishod KPR na odeljenju reanimacije (OR). U studiji sprovedenoj u SAD-u i Kanadi (8) po prvi put je izvršeno poređenje pacijenata koji su doživeli akutni zastoj srca na OR sa pacijentima koji su doživeli cardiac arrest u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) ili na opštim odeljenjima. U Nacionalni registar za KPR sakupljeni su podaci iz 430 bolnica u periodu od 1. januara 2000. do 31. decembra 2005. Proučeno je ukupno 60 852 pacijenta sa akutnim zastojem srca i došlo se do korisnih zaključaka:

- osoblje na OR osposobljeno je da pruži mere uznapređovalog održanja života (ALS), dok je većina drugog bolničkog osoblja osposobljena samo za pružanje mera osnovnog održanja života (BLS) što značajno utiče na nivo preživljavanja;

- osoblje na OR, zbog prirode posla primenjuje i obnavlja svoje znanje vezano za KPR neuporedivo češće nego osoblje na drugim odeljenjima;

- efikasno i brzo pružanje ALS mera su razlozi što pacijenti reanimirani na OR imaju statistički značajno bolju prognozu u odnosu pacijente koji su reanimirani u prehospitalnim i hospitalnim uslovima;

- za razliku od pacijenata koji su hospitalizovani u drugim delovima bolnice, pacijenti koji se reanimiraju na OR u momentu nastanka akutnog zastoja srca uglavnom nemaju plasiranu intravensku liniju. Za veoma kratko vreme ovim pacijentima plasira se intravenska linija, endotrahealni tubus, a ako je indikovano izvodi se i defibrilacija.

CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je da realno sagledamo uslove i način rada na OR Urgentnog centra KCS i da utvrdimo eventualne slabosti u sistemu organizacije, opremljenosti i obučenosti kadra kao i da predložimo mere za njihovo prevazilaženje. Proučavanjem pacijenata koji su

primljeni na odeljenje reanimacije sa znacima akutnog zastoja srca želeli smo da ispitamo faktore koji utiču na preživljavanje. U tu svrhu bilo je potrebno ispitati:

- mesto nastanka akutnog zastoja srca
- tip disanja u momentu prijema pacijenta na OR
- inicijalni srčani ritam i eventualnu primenu defibrilacije i
- interval do isporuke prvog defibrilirajućeg šoka.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je izvedeno je po tipu prospektivne studije u Urgentnom centru KCS u periodu od 01.06.2007. do 31.05.2008. Ispitano je ukupno 100 pacijenata. Poštujući pravila prikupljanja podataka o reanimaciji pacijenata u intrahospitalnim uslovima definisana „Ut-stain modelom“ (9,10) napravljen je poseban obrazac koji je popunjavao lekar koji je izveo KPR (to je najčešće klinički lekar ili lekar na specijalizaciji iz anestezije i reanimacije). Proveru ispravnosti obrasca vršio je iskusen specijalista anesteziolog-reanimator.

REZULTATI

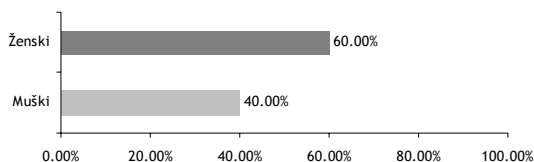
U našoj studiji ispitano je 100 pacijenata koji su primljeni na OR sa znacima akutnog zastoja srca.

DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Pol

Pacijenti reanimirani na OR su značajno češće bili muškog pola ($p=0.025 < 0.05$) (grafikon 1).

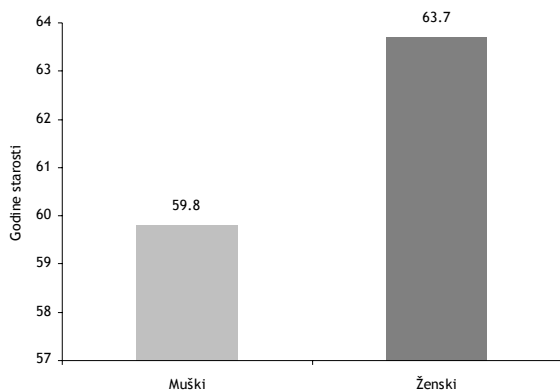
Grafikon 1. Raspodela pacijenata po polu



Starosno doba

Prosečna starost pacijenata muškog pola bila je 59.8 ± 12.02 godina, a pacijenata ženskog pola 63.7 ± 14.35 godina, što nije statistički značajna razlika ($p=0.146$) (grafikon 2).

Grafikon 2. Prosečna starost pacijenata po polu



PREAREST FAKTORI

Uzrok nastanka akutnog zastoja srca

Najčešći uzrok nastanka akutnog zastoja srca je bila kardijalna etiologija i to kako kod onih koji su umrli u prvih 24 sata (65.5% slučajeva), tako i kod preživelih pacijenata (61.5% slučajeva) (tabela 1). Ostali uzroci nastanka akutnog zastoja srca zastupljeni su u znatno manjoj meri.

Tabela 1. Uzroci nastanka akutnog zastoja srca u odnosu na definitivno preživljavanje

Dijagnoza	Ishod			
	Umrlo u roku do 24h		Živ više od 24h ili otpušten živ	
	N	%	N	%
Kardijalna etiologija	57	65.5	8	61.5
Politrauma	7	8.0	0	0
Izolovana neurohirurška trauma	2	2.3	0	0
Hipoksija	9	10.3	2	15.4
Cerebrovaskularni inzult	7	8.0	1	7.7
Intoksikacija	0	0	1	7.7
Metabolički poremećaji	2	2.3	0	0
Sklopetarna povreda	1	1.1	0	0
Ostalo	1	1.1	0	0
Iskrvarenje	1	1.1	1	7.7
UKUPNO	87	100.0	13	100.0

Mesto nastanka akutnog zastoja srca

Najveći broj pacijenata dovezan je na OR kolima hitne pomoći i ovi pacijenti značajno češće umiru u prvih 24 sata (65,5%; $p=0.003$) (tabela 2).

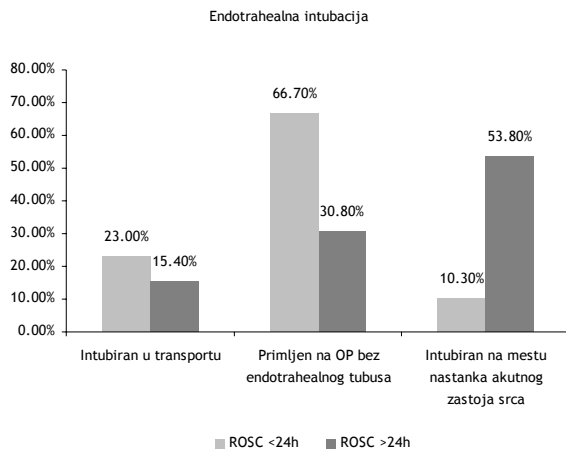
Tabela 2. Mesto nastanka akutnog zastoja srca i ishod

Mesto nastanka akutnog zastoja srca	Ishod			
	ROSC < 24h		ROSC > 24h ili otpušten živ	
	N	%	N	%
Javno mesto (dovezen privatnim prevozom)	1	1.1	1	7.7
Kod kuće (dovezen privatnim prevozom)	6	6.9	0	0
U toku izvođenja dijagnostičkih procedura	12	13.8	4	30.8
U toku opservacije	4	4.6	2	15.4
U drugoj zdravstvenoj ustanovi	4	4.6	3	23.1
Na drugom odeljenju	3	3.4	1	7.7
Dovezen kolima HMP	57	65.5	2	15.4
UKUPNO	87	100.0	13	100.0

Tip disanja u momentu prijama na OR

Od pacijenata reanimiranih na OR 22% je intubirano na terenu od strane ekipe HMP, 16% pacijenata je intubirano u bolnici (u toku opservacije ili u ambulanti za dijagnostiku), a 62% pacijenata je primljeno na OR bez obezbeđenog disajnog puta. Neuspostavljanje disajnog puta do prijema na OR statistički značajno smanjuje trajanje povratka spontane cirkulacije - ROSC-a (66,7% intubiranih tek na OR umire u prvih 24 sata) ($p=0.0015$) (grafikon 3).

Grafikon 3. Mesto izvođenja endotrahealne intubacije i ishod reanimacije



Inicijalni srčani ritam u momentu prijema pacijenta na OR

EKG oblik akutnog zastoja srca u 40% slučajeva bio je VF/VT ritam i tada postoji značajna verovatnoća da će spontana cirkulacija biti uspostavljena ($p < 0.001$) (tabela 3). Ukoliko je inicijalni srčani ritam bio asistolija/REA tada je postojala signifikantna verovatnoća da neće doći do povratka spontane cirkulacije ($p < 0.001$). Nema statistički značajne razlike da li će u tom slučaju trajanje povratka spontane cirkulacije biti manje od 20 minuta ili duže (od 20 minuta do 24 sata) ($p = 0.288$).

Tabela 3. EKG oblici akutnog zastoja srca i ishod

ROSC (trajanje povratka spontane cirkulacije)	Inicijalni srčani ritam			
	VF/VT ritam		Asistolija	
	N	%	N	%
ROSC < 20min	13	32.5	7	11.7
20min < ROSC < 24h	17	42.5	8	13.3
ROSC nije postignut	10	25.0	45	75.0
UKUPNO	40	100.0	60	100.0

Vreme isporuke prvog defibrilirajućeg (DC šoka)

Vreme isporuke prvog DC šoka u proseku je iznosilo 3.0 minuta (tabela 4).

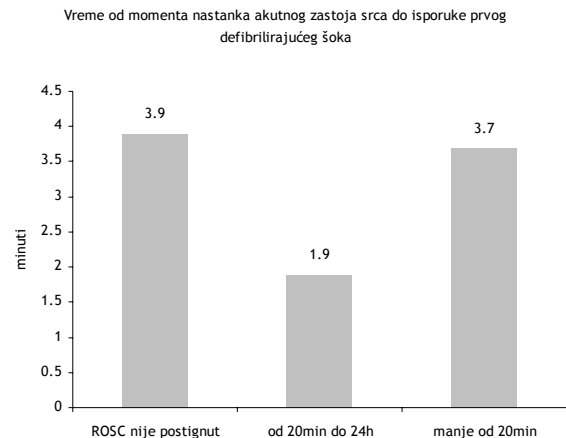
Tabela 4. Prosečno vreme isporuke prvog defibrilirajućeg šoka

Vpeme do isporuke prvog DC šoka				
N	Min	Max	Sp	Sd
41	0	8	3.0	2.17

Ukoliko je vreme isporuke prvog DC šoka bilo duže od 3 minuta postoji velika šansa da neće doći do uspostavljanja spontane cirkulacije ili će ona trajati manje od 20 minuta. U slučajevima trajanja spontane cirkulacije od 20 minuta do 24 sata prosečno vreme do isporuke prvog DC šoka bilo je 1.9 minuta (grafikon 4).

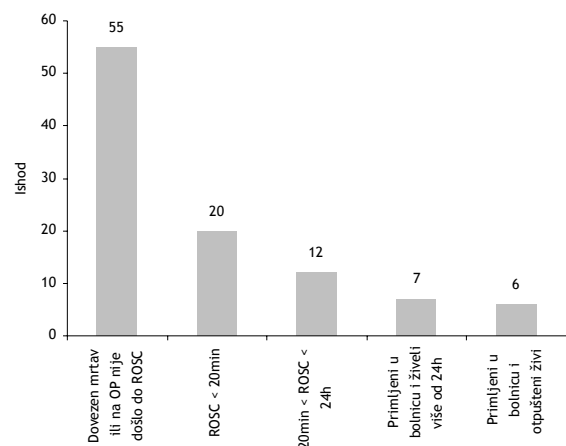
Više od polovine pacijenata koji su reanimirani na OR nakon akutnog zastoja srca, dovezeni su bez spontane cirkulacije i u toku KPR nije došlo do ROSC.

Grafikon 4. Vreme isporuke prvog DC šoka i povratak spontane cirkulacije (ROSC)



Na grafikonu 5 se vidi da je kod 20% pacijenata nakon primenjenih mera KPR ROSC trajao manje od 20 minuta, kod 12% pacijenata je ROSC trajao duže od 20 minuta a manje od 24 sata a 7% je nakon uspešne reanimacije živelo duže od 24 sata. Definitivno preživljavanje pacijenata koji su primljeni na OR nakon akutnog zastoja srca bilo je 6% a samo 3% pacijenata nije imalo neuroloških sekvela.

Grafikon 5. Ishod KPR kod pacijenata reanimiranih na OR



U finalnom modelu koji je rezultat regresione analize značajan uticaj u preživljavanju ima mesto nastanka akutnog zastoja srca, izvođenje endotrahealne intubacije (ETI) i vreme isporuke prvog DC šoka (tabela 5).

Tabela 5. Finalni model regresione analize

parametri	koef. (B)	SE (st. gr. koef. B)	Wald (χ^2)	Sig. (p)	Exp(B)
Starosno doba	-0.039	0.024	2.687	0.101	0.962
Pol	-0.140	0.659	0.045	0.832	0.870
Mesto nastanka	-0.309	0.155	3.966	0.046*	0.734
ETI	1.615	0.707	5.221	0.022*	5.028
ROSC	0.294	0.664	0.196	0.658	1.342
DC šok	-1.214	0.613	3.914	0.048*	0.297

*signifikantno $p < 0.05$

DISKUSIJA

Pacijenti se na OR primaju zbog akutno nastalog životno ugrožavajućeg problema pa bi shodno tome bilo očekivano da je uspeh KPR na OR lošiji nego kod pacijenata koji su već neko vreme na bolničkom lečenju (9). Međutim, rezultati istraživanja pokazuju da pacijenti koji su doživeli akutni zastoj srca na OR imaju veći nivo preživljavanja od onih koji su akutni zastoj srca doživeli na odeljenju ili u poluintenzivnoj nezi. Veća prevalenca ventrikularne fibrilacije (VF) kao inicijalnog srčanog ritma, kraće vreme defibrilacije, kraće vreme uspostavljanja disajnog puta čine da je cardiac arrest koji se dogodio na odeljenju reanimacije nezavisni pozitivni prediktor preživljavanja (9).

Prema podacima iz literature (9) najčešći uzroci akutnog zastoja srca kod pacijenata na OR su: akutni infarkt miokarda, politrauma i izolovana neurohirurška trauma. Pacijenti često dolaze u stanju edema pluća ili su intoksicirani. Veoma retko su hirurški bolesnici (izuzev politraumatizovanih pacijenata). Stanje pacijenata pre nastanka cardiac arrest-a na OR drugačije je od stanja pacijenata koji leže na drugim odeljenjima. Pacijenti na OR ređe imaju prateće bolesti i u momentu nastanka akutnog zastoja srca klinički su u znatno boljoj formi nego pacijenti u JIL ili na drugim lokacijama u bolnici. U odnosu na prehospitane uslove, zbog većih mogućnosti za dijagnostiku (dostupnost lekara različitih specijalnosti, laboratorijske analize, ultrazvučna dijagnostika, ST dijagnostika) na OR preciznije se može definisati uzrok nastanka akutnog zastoja srca.

U našoj studiji na OR najčešći uzrok akutnog zastoja srca je bio kardijalni (65%) a odmah zatim: hipoksija/respiratorna insuficijencija (11%) i cerebrovaskularni insult (8%). Od 6 pacijenata (od ukupno 100 ispitanika) koji su preživeli do otpusta iz bolnice 4 su bili pacijenti koji su doživeli akutni zastoj srca kardijalne etiologije. Ostali pacijenti koji su preživeli do otpusta iz bolnice doživeli su akutni zastoj zbog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i respiratorne insuficijencije. Nijedan od pacijenata sa traumom nije preživeo do otpusta iz bolnice. To je u skladu sa podacima iz literature prema kojima pacijenti na OR koji su doživeli akutni zastoj srca zbog teške traume imaju značajno manje šansi da prežive u odnosu na cardiac arrest drugih etiologija-7,8 prema 23,8% (9). Jedan od razloga lošeg ishoda reanimacije politraumatizovanih pacijenata u našim uslovima je nedovoljna obučenosť i nepostojanje specijalno oformljenih timova koji bi bili odgovorni za zbrinjavanje ovih pacijenata kako u prehospitalnim uslovima, tako i na odeljenju reanimacije.

Najveći broj pacijenata u našem istraživanju je doživelo akutni zastoj srca van Urgentnog centra. Čak 59% pacijenata je preuzeto od ekipa HMP koje su prethodno pokušale reanimaciju na terenu. Pacijenti preuzeti od ekipa HMP su signifikantno češće umirali ili na OR ili u prvih 24 sata nakon prijema u bolnicu u odnosu na druge pacijente koji su reanimirani na OR. To je razumljivo s obzirom da se radi o pacijentima koji su transportovani tako što je KPR kontinuirano sprovedena u toku transporta i stizali su na OR bez znakova spontane cirkulacije. Kod nekih od njih je došlo do povratka spontane cirkulacije na terenu, što je i bio razlog transporta, ali je ROSC trajao manje od 20 minuta, pa je na OR pacijent morao biti tretiran kao pacijent sa akutnim zastojem srca. Samo 2 pacijenta iz ove grupe su živela duže

od 24 sata nakon prijema u bolnicu što nam govori da treba dobro razmotriti koji pacijenti zasluđuju da budu transportovani i koliko njih je transportovano bez izgleda za preživljavanje.

Relativno veliki broj pacijenata (26%) doživelo je akutni zastoj srca u okviru Urgentnog centra: u toku izvođenja dijagnostičkih procedura (16%), u toku opservacije (6%), na nekom od prijemnih odeljenja (4%). To nam ukazuje da bi povećani nadzor u toku trijaže pacijenata na prijemu, u toku opservacije, bolja priprema pacijenata ili prisustvo edukovanog lekara u toku izvođenja dijagnostičkih procedura mogli da spreče nastanak 26% cardiac arrest-a. Specifičnosti uslova rada u Urgentnom centru (veliki broj kritično obolelih, životno ugroženih pacijenata) zahtevaju da svi zaposleni budu edukovani da prepoznaju znake akutnog zastoja srca i započnu mere KPR. Na taj način, uslovi za preživljavanje bili bi značajno veći, imajući u vidu da je timu za reanimaciju potrebno ponekad i po nekoliko minuta da stignu do mesta događaja.

Edukovanje srednjeg medicinskog kadra da u slučaju nastanka akutnog zastoja srca započne BLS mere je od neprocenjivog značaja. Ima navoda u literaturi (Abella i saradnici, 2005.) (11) da je kvalitet kompresije grudnog koša u bolničkim uslovima suboptimalan. U bolnicama u kojima se sprovodi kontinuirana edukacija i provera znanja i veština BLS mere su izvedene mnogo efikasnije u odnosu na bolnice u kojima nema kontinuirane obuke za KPR (12). Zahvaljujući efikasnoj primeni BLS mera, u Univerzitetškoj bolnici u Švedskoj postignut je dobar ishod reanimacije čak i kada je prvi defibrilacijski šok bio isporučen posle više od 6 minuta (12).

Na OR u Urgentnom centru KCS za uspostavljanje disajnog puta i defibrilaciju je zadužen lekar. Neprestano dežura najmanje jedan iskusen medicinski tehničar (koji je položio ispit za anestetičara) i obučen je da pruži mere osnovnog održanja života (BLS). Ukoliko se na OR trenutno ne nalazi lekar, pozivom na telefon tehničar ga obaveštava da je na OR primljen pacijent. Za to vreme tehničari plasiraju intravensku liniju, povezuju pacijenta na monitoring (EKG monitor i pulsna oksimetrija), započinju kompresiju grudnog koša i ventiliraju pacijenta 100% kiseonikom. Svi lekovi koji se koriste u toku KPR, oprema za endotrahealnu intubaciju (ETI), uključujući i opremu za otežanu intubaciju (tubusi i vodiči različitih veličina) unapred su pripremljeni. Iskusi anestetičari pripremaju defibrilator ukoliko vide na monitoru VF/VT ritam. Neki medicinski tehničari osposobljeni su da intubiraju, ali intubaciju najčešće izvodi lekar. Defibrilacija i ordiniranje lekova je isključivo u nadležnosti lekara. Medicinskim sestrama i tehničarima nije dozvoljeno da daju lekove bez lekarskog nadzora. Dakle, stalno prisustvo lekara-anesteziologa ili specijaliste urgentne medicine na OR značajno bi smanjilo arest vreme i vreme isporuke prvog defibrilirajućeg šoka.

U našoj studiji vreme isporuke prvog DC šoka bilo je u proseku 3 minuta. Ukoliko je ovo vreme trajalo duže od tri minuta šanse za uspostavljanje spontane cirkulacije bile su značajno manje. Razume se da su kod pacijenata koji su doživeli akutni zastoj srca na samom OR mere KPR započete istog momenta. Međutim, kod pacijenata koji su doživeli akutni zastoj srca u toku opservacije, u toku dijagnostičkih procedura, ispred prijemnih ambulanti, u toku trijaže, arest vreme, a samim tim i vreme isporuke prvog defibrilirajućeg šoka je trajalo duže. Takođe, u delovima bolnice u kojima pacijenti nisu na kontinui-

ranom monitoringu bilo je potrebno vreme da nastanak akutnog zastoja srca bude primećen i da se pozove tim za reanimaciju. Ukoliko bi ovi delovi bolnice (opservacija i ambulante za dijagnostiku) bili opremljeni monitorima, setovima za reanimaciju i automatskim spoljašnjim defibrilatorima (ASD) ili manuelnim defibrilatorima verovatno bi bio smanjen broj pacijenata koji dožive akutni zastoj srca a ishod eventualne reanimacije bio bi poboljšan. Osoblje bi moralo da primeni BLS mere pre dolaska tima za reanimaciju.

Odeljenje reanimacije Urgentnog centra KCS ima kadrovskih, tehničkih i smeštajnih mogućnosti da istovremeno primi samo 2 pacijenta kojima je neophodna KPR. Često se dešava da tri ili četiri pacijenta u intervalu od nekoliko minuta budu uvezeni na OR. Tada je u maloj prostoriji, sa nedovoljnim brojem kiseoničkih mesta, sa dva monitora, jednim aparatom za mehaničku ventilaciju (aparat za anesteziju starijeg tipa), sa dva tehničara i jednim lekarom gotovo nemoguće pružiti adekvatnu pomoć svim pacijentima. Služba na OR funkcioniše tako da se nakon prijema pacijenta i ukazivanja hitne medicinske pomoći pozivaju konsultanti (neurohirurzi, hirurzi, ortopedi, kardiolozi, neurolozi, urolozi) koji na ovom mestu obavljaju pregled, jednostavnije intervencije (plasiranje urinarnog katetera, postavljanje imobilizacije, šivenje i previjanje rana), u pisanoj formi daju svoje mišljenje i zahtev za izvođenje dijagnostičkih procedura. Ovo je još jedan od razloga stvaranja velike gužve i otežavanja uslova da se pacijent adekvatno tretira. Zato bi bilo neophodno da se prošire kapaciteti odeljenja reanimacije u smislu da se obezbedi prostorija u koju će moći istovremeno da bude primljen veći broj pacijenata. Uz to je neophodno obezbediti odgovarajući broj kiseoničkih mesta, aparata za mehaničku ventilaciju, monitora-defibrilatora, opreme za uspostavljanje disajnog puta (uključujući i opremu za otežanu intubaciju), dovoljan broj aspiratora i dovoljan broj medicinskih sestara i tehničara.

Osoblje zaposleno na odeljenju reanimacije moralo bi da završi kurseve i dobije sertifikate za ALS (Advanced Life Support), ATLS (Advanced Trauma Life Support) ili sertifikat sa nekog sličnog kursa za zbrinjavanje traumatizovanih pacijenata. Naša studija je pokazala da neuspostavljanje disajnog puta do prijema na OR statistički značajno smanjuje trajanje povratka spontane cirkulacije - ROSC-a (66,7% intubiranih tek na OR umire u prvih 24 sata). Zato je neophodno da na OR bude stalno prisutan anesteziolog-reanimator ili specijalista urgentne medicine sposoban da pruži mere uznapređovalog održavanja života (ALS).

ZAKLJUČAK

1. Od pacijenata reanimiranih na OR samo četvrtina preživi do prijema u bolnicu. Definitivno preživljavanje pacijenata koji su reanimirani na odeljenju reanimacije je 6%.

2. Faktori koji prema našoj studiji značajno utiču na preživljavanje su: mesto nastanka akutnog zastoja srca, pravovremeno uspostavljanje disajnog puta (izvođenje endotrahealne intubacije) i vreme isporuke prvog defibrilirajućeg šoka.

3. Efikasnija trijaža pacijenata prilikom prijema u bolnicu, bolji nadzor pacijenata u toku opservacije i dijagnostike, snabdevanje ovih delova bolnice monitorima, ASD-om ili manuelnim defibrilatorom, obuka svih zaposlenih da izvedu mere osnovnog održavanja života i defibrilaciju poboljšali bi uspeh KPR u našim uslovima.

LITERATURA

1. Fleischhackl R, Roessler B, Domanovits H, *et al.* Results from Austria's nationwide public access defibrillation (ANPAD) programme collected over 2 years. *Resuscitation* 2008; 77: 195-200.
2. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, *et al.* Trends in the incidence of myocardial infarction and the mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-7.
3. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, *et al.* Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
4. Langhelle A, Nolan JP, Herlitz, *et al.* Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation* 2005; 66: 271-83.
5. Pavlović A. Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija. Drugo dopunjeno izdanje. Obeležja, Beograd, 2007.
6. Blackhall LJ, Ziogas A, Azen SP. Low survival rate after cardiopulmonary resuscitation in a country hospital. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2045-58.
7. Lockey D, Crewdson K and Davies G. Traumatic Cardiac Arrest: Who are the survivors? *Annals of Emergency Medicine* 2006; 48:240-44.
8. Kayser RG, Ornato JP, Peberdy MA. Cardiac arrest in the Emergency Department: A report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2008; 78: 151-60.
9. American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005;112: 1-203.
10. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 69-171.
11. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, *et al.* Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005; 111: 428-34.

12. Skrifvars MB, Castren M, Aune S, *et al.* Variability in survival after in-hospital cardiac arrest depending on hospital level of care. *Resuscitation* 2007; 73: 73-81.

ENGLISH

CHARACTERISTICS AND OUTCOME AMONG PATIENTS SUFFERING FROM CARDIAC ARREST TREATED IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Trpkovic S., Pavlovic A., Videnovic N.
Surgical Clinic, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The aim of this study was to define factors associated with an improved outcome among patients suffering from cardiac arrest (CA) and treated in the Emergency Department (ED). We examined 100 patients suffering from CA in a prospective cohort study in a one year period. We determined survival from CA to discharge from hospital and the factors associated with survival. 65% of CA patients had a cardiac aetiology, 59% were transported by ambulance, 40% were found in VF/VT, 60% in asystole/PEA. Return of spontaneous circulation (ROSC) were significantly higher if patients were found in VF/VT. 62% of patients were admitted to the ED without a secured airway and 66,7% of these patients died within the first 24 hours. The mean interval to shock delivery was 3 minutes. Six patients survived to hospital discharge and only 3 patients had no neurological sequelae. Multivariate logistic regression analysis showed that variables significantly associated with survival to hospital discharge were: place of occurrence of cardiac arrest, perform endotracheal intubation (ETI) and the interval to shock delivery. Better monitoring of patients during the observation and diagnostics, the introduction of AED or manual defibrillator in these parts of hospital, training all employees to perform BLS and defibrillation could improve the success of cardiopulmonary resuscitation (CPR). A shortening of the interval between collapse and defibrillation in these patients might increase survival even further.

Keywords: emergency department, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, defibrillation

ESCITALOPRAM U TRETMANU POREMEĆAJA RADNOG I SOCIJALNOG FUNKCIONISANJA IZAZVANIH DEPRESIJOM

AUTORI

Živković N.¹, Pavićević D.¹, Đokić G.¹, Bajović B.¹, Zorić K.¹, Nenadović M.¹

¹ Klinika za psihijatrijske bolesti "Dr Laza Lazarević", Beograd

SAŽETAK

Poremećeno radno, socijalno i porodično funkcionisanje predstavlja jednu od najznačajnijih karakteristika depresije. Efikasnost antidepresiva procenjuje se i prema njihovoj sposobnosti da regulišu ili značajno poprave to bolesnikovo funkcionisanje. Neurobiohemijsku osnovu depresivnog poremećaja čini poremećen metabolizam serotonina i noradrenalina u CNS-u. Lekovi iz grupe antidepresiva modifikuju aktivnost ova dva neurotransmitterska sistema što dovodi do redukovanja ili potpunog povlačenja depresivnih simptoma, te bolesnik kvalitetnije životno funkcioniše. Cilj ove studije je da utvrdi efikasnost escitaloprama u redukovanju simptoma radne, socijalne i porodične onesposobljenosti kod pacijenata sa major depresivnim poremećajem. Metode: ispitivanje je sprovedeno na 130 pacijenata sa dijagnozom major depresivnog poremećaja prema MKB-10 kriterijumima. Formirane su dve grupe pacijenata (eksperimentalna i kontrolna) od po 65 ispitanika. Eksperimentalnu grupu su činili pacijenti kojima je ordiniran escitalopram, a kontrolnu grupu pacijenti kojima je ordiniran mianserin. Pacijenti su praćeni u periodu od šest meseci u hospitalnim i ambulantnim uslovima, uz objektivizaciju kliničke slike putem HAMD i SDS skale. Rezultati: HAMD skor je statistički značajno niži na kraju šestomesečnog perioda u eksperimentalnoj grupi. Svi SDS skorovi su statistički značajno niži u eksperimentalnoj grupi (osim SDSP) na kraju lečenja. Procenat javljanja neželjenih efekata terapije je statistički značajno niži u eksperimentalnoj grupi. Zaključak: Escitalopram u tretmanu pacijenata sa major depresivnim poremećajem ima veću efikasnost u odnosu na Mianserin. Efikasnost Escitaloprama u normalizovanju radnog, socijalnog i porodičnog funkcionisanja kod pacijenata sa major depresivnim poremećajem je veća i statistički značajna u odnosu na Mianserin.

Gljučne reči: major depresivni poremećaj, radna, socijalna i porodična onesposobljenost, escitalopram, mianserin, HAMD skala, SDS skala.

UVOD

Major depresivni poremećaj (MDP) predstavlja oboljenje iz grupe afektivnih poremećaja koje karakteriše: hipertimija polarizovana u pravcu tuge; postojanje negativnih misli; nedostatak zadovoljstava i uživanja; gubitak energije; psihomotorna usporenost; gubitak apetita, gubitak telesne težine, gubitak seksualne aktivnosti i poremećaj spavanja (1).

Po podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), major depresivni poremećaj je četvrti po značaju uzrok oboljevanja i radne onesposobljenosti na svetu, sa projekcijom da će postati drugi do 2020. godine (2, 3).

Prevalencija major depresivnog poremećaja u opštoj populaciji iznosi između 4 i 30%, sa realnim životnim rizikom oboljevanja od 10 do 20%. Populacija na riziku obuhvata uzrast od 18. do 44. godine života, u pitanju je populacija sa najintenzivnijom radnom, profesionalnom, ekonomskom i porodičnom aktivnošću. Kod 80% pacijenata sa dijagnozom major depresivnog poremećaja, mogu se očekivati nove depresivne epizode kasnije u toku života. Sa novim epizodama bolesti, periodi trajanja remisija se progresivno skraćuju. Kod 25% depresivnih pacijenata zabeleženi su periodi remisije u trajanju od pet godina (4).

Kod pacijenta obolelih od major depresivnog poremećaja se može uočiti postojanje izraženog personalnog distresa, gubitak interesovanja i redukovan kvalitet života povezan sa povišenim mortalitetom koji je posledica povećanog suicidalnog rizika.

Studije medicinskih izdataka su utvrdile da su troškovi lečenja somatski obolelih pacijenata sa major depresivnim poremećajem za 50% viši u odnosu na somatski obolele pacijente koji nisu imali major depresivni poremećaj. Brojne studije su pokazale da efikasan tretman major depresivnog poremećaja, koji podrazumeva, pre svega, adekvatnu terapiju antidepresivima, u velikoj meri redukuje onesposobljenosti i troškove lečenja pacijenata sa major depresivnim poremećajem (3, 5).

Postoje jasni dokazi da je nepostojanje društvenog suporta, koje se meri nedostatkom intimnosti i neadekvatnom socijalnom integracijom, asocirano sa povišenim rizikom za nastanak major depresivnog poremećaja. U major depresivnom poremećaju su uvek prisutni simptomi koji se odnose na redukovano, oštećeno ili u potpunosti onemogućeno radno, socijalno i porodično funkcionisanje (6).

CILJ RADA

Cilj ove studije je da utvrdi efikasnost escitaloprama u kupiranju simptoma radne, socijalne i porodične

onesposobljenosti koje su posledica major depresivnog poremećaja.

MATERIJAL I METODE

Ova studija je dizajnirana kao klinička prospektivna. Istraživanje je sprovedeno u Klinici za psihijatrijske bolesti "Dr Laza Lazarević" u Beogradu, u trajanju od šest meseci sa početkom u decembru 2010. godine. Od svih ispitanika tražen je i dobijen njihov usmeni pristanak da učestvuju u ovom istraživanju.

Uzorak za ovu studiju činilo je 130 pacijenata starijih od 18 godina kod kojih je postavljena dijagnoza major depresivnog poremećaja na osnovu kriterijuma MKB-10 klasifikacije bolesti. Svi pacijenti su bili psihijatrijski, neurološki i internistički pregledani. Formirane su dve grupe od po 65 pacijenata sličnih po demografskim karakteristikama i težini kliničke slike. Eksperimentalnu (E) grupu su činili pacijenti kojima je ordiniran escitalopram, a kontrolnu (K) grupu pacijenti kojima je ordiniran mianserin.

Objektivna procena psihičkog stanja izvršena je putem Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD skala). Za ocenu subjektivne promene (poboljšanja-pogoršanja) radne, socijalne i porodične onesposobljenosti korišten je Sheehan Disability Scale (SDS upitnik).

Za svakog pacijenta je tokom 6 meseci lečenja vođen protokol, koji je obuhvatao: HAMD i SDS skor, medikamentoznu terapiju i neželjene efekte terapije. HAMD i SDS skorovi su vrednovani 1. i 180. dana lečenja.

Kontrolna (K) grupa pacijenata je bila lečena mianserin-om u dozi od 30-90 mg/24h. Eksperimentalna (E) grupa je lečena escitalopram-om u dozi od 10-20 mg/24h ukupno 6 meseci.

Rezultati su statistički obrađivani uz pomoć SPSS 12.0 statističkog programa za Windows. Obzirom da raspodela statističkih podataka kod ispitanika nije bila normalna (na osnovu Shapiro-Wilk i Kolmogorov-Smirnov testa), u daljoj statističkoj obradi korišćeni su neparametarski testovi i to Wilcoxon-ov, Mann-Whitney-jev i Kruskal-Wallis-ov test. Kao mera centralne tendencije korišćena je medijana.

REZULTATI

U našem istraživanju učestvovalo je 130 ispitanika, 65 u eksperimentalnoj i 65 u kontrolnoj grupi.

Starosna dob ispitanika iznosila je 43.92 godina u eksperimentalnoj (E) i 45.05 godina u kontrolnoj (K) grupi. 53 ispitanika su muškarci (40.8%), dok su 77 ispitanica žene (59.2%).

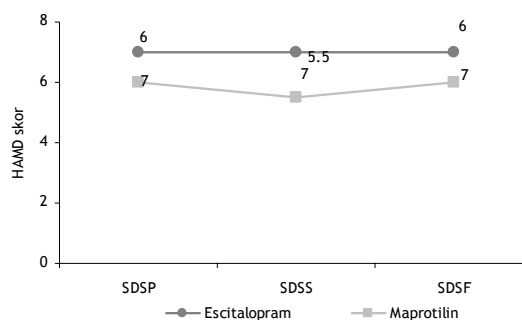
Osnovno obrazovanje ima 19.3%, srednje 53.8%, više 5.3%, visoko 16.2% ispitanika, studira 5.4% ispitanika. U braku je 75.4%, a 24.6% ispitanika nije u braku.

Na prvom hospitalnom tretmanu nalazilo se 56.1%, na drugom 20.8%, a na trećem ili višestrukum 23.1% ispitanika.

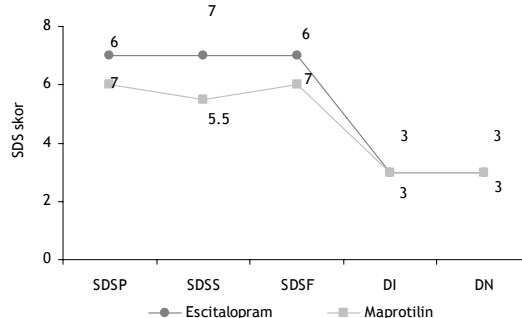
Ispitanici u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi su na početku lečenja imali slične skorove na Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti, 30.27 za pacijente u E grupi i 30.57 za pacijente u K grupi. Izvršeno je poređenje HAMD skora E i K grupe na početku istraživanja, kada je na osnovu Mann-Whitney-jevog testa dobijen rezultat, $p=0.611$. Ovo znači da nije postojala statistička razlika u HAMD skoru prvog dana između E i K grupe. Na

kraju šestomesečnog perioda, skor na Hamiltonovoj skali pacijenata iz E grupe redukovan je na 12.36, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 16.42. (Tabela 1) (Grafikon 1). Pri poređenju rezultata HAMD skora prvog i 180. dana u okviru obe grupe dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p<0.01$, Friedman-ov test). To znači da nakon 180. dana lečenja postoji visoko statistički značajna razlika u padu skora na Hamiltonovoj skali u okviru obe grupe pacijenata.

Grafikon 1. Redukcija HAMD skora tokom lečenja

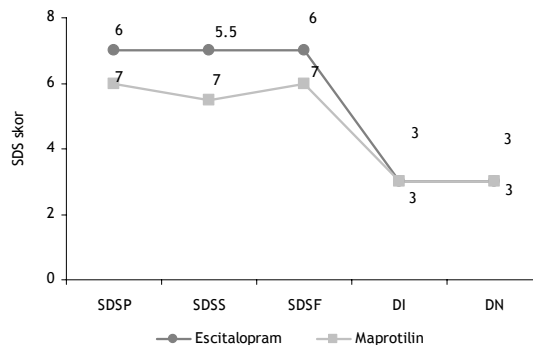


Grafikon 2. Vrednosti SDS skala na početku lečenja



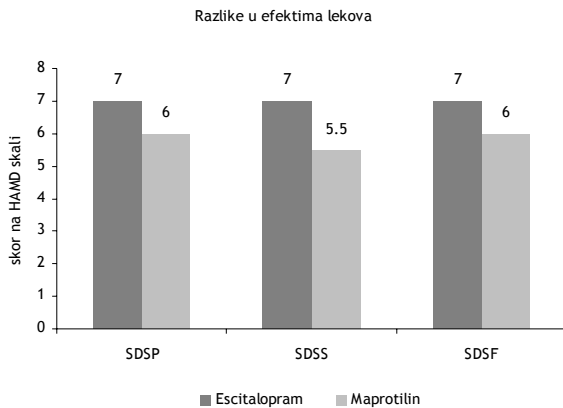
Korišćenjem Mann Whitney-jevog testa utvrdili smo da je razlika u HAMD skoru između E i K grupe nakon 6 meseci visoko statistički značajna ($p<0.01$), u korist E grupe (Tabela 1) (Grafikon 4). Na početku lečenja, pacijenti iz E i K grupe su svoje radno funkcionisanje (SDSP) ocenili kao "Izrazito oštećeno", sa skorom 8.71 za E i 8.8 za K grupu. Na kraju šestomesečnog perioda, vrednost SDSP za E grupu iznosila je 2.12, a za K grupu 2.85. Pacijenti iz obe grupe su nakon 6 meseci svoje radno funkcionisanje ocenili kao "Blago oštećeno" (Grafikon 2) (Grafikon 3).

Grafikon 3. Vrednosti SDS skala 180. dana lečenja

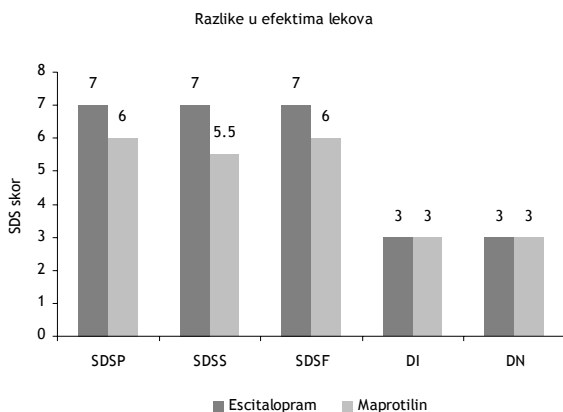


Na početku lečenja, pacijenti iz E i K grupe su svoje socijalno funkcionisanje, koje uključuje i bavljenje hobijima (SDSS), ocenili kao "Izrazito oštećeno", sa skorom 8.61 za E i 8.4 za K grupu. Na kraju šestomesečnog perioda, vrednost SDSS za E grupu iznosila je 1.97, a za K grupu 2.72. Pacijenti iz obe grupe su nakon 6 meseci svoje socijalno funkcionisanje ocenili kao "Blago oštećeno" (Grafikon 2).

Grafikon 4. Razlike u HAMD skoru tokom lečenja



Grafikon 5. Redukcija SDS skora nakon 180 dana lečenja



Na početku lečenja, pacijenti iz E i K grupe su svoje porodično funkcionisanje (SDSF) ocenili kao "Izrazito oštećeno", sa skorom 8.63 za E i 8.7 za K grupu. Na kraju šestomesečnog perioda, vrednost SDSF za E grupu iznosila je 1.82, a za K grupu 2.92. Pacijenti iz obe grupe su nakon 6 meseci svoje porodično funkcionisanje ocenili kao "Blago oštećeno" (Grafikon 2) (Grafikon 3).

Na početku lečenja pacijenti iz E i K grupe su na pitanje "Koliko dana u toku prošle nedelje niste otišli na posao ili školu kao posledica bolesti?", odgovorili sa skorom 4.1 dan za E i 4.12 za K grupu. Na kraju šestomesečnog perioda, odgovor na isto pitanje iznosio je 1.14 dana za E i 1.6 dana za K grupu.

Na početku lečenja pacijenti iz E i K grupe su na pitanje "Koliko dana u toku prošle nedelje su simptomi bolesti uticali na vašu smanjenu produktivnost, čak i ako ste uspeali da odete na posao ili u školu?", odgovorili sa skorom od 4.2 dana za E i 4.3 za K grupu. Na kraju šestomesečnog perioda, odgovor na isto pitanje iznosio je 0.96 dana za E i 1.57 dana za K grupu.

Prvog dana lečenja izvršeno je statističko poređenje za sve aspekte SDS skale. Dobijeni su sledeći rezultati: ne

postoji statistička razlika između E i K grupe (SDSS $p=0.181$, SDSF $p=0.639$, SDSP $p=0.634$, DI $p=0.939$, DN $p=0.610$) na početku istraživanja (Grafikon 2).

Na kraju lečenja, posle 180 dana, utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike u padu skora za svih 5 aspekata SDS skale u okviru obe grupe pacijenata.

Korišćenjem Mann Whitney-jevog testa utvrdili smo da je razlika u efektima lekova visoko statistički značajna u korist E grupe za sve aspekte SDS skale (SDSS $p<0.01$; SDSF $p<0.01$; DI $p=0.036$; DN $p<0.01$), osim u SDSP-u (SDSP $p=0.053$).

Nakon šestomesečnog perioda, neželjena dejstva terapije zabeležena su kod 7 (10.8%) pacijenata iz eksperimentalne grupe, a obuhvatala su mučninu i povraćanje, gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini. Kod 18 (27.7%) pacijenata iz kontrolne grupe javila su se neželjena dejstva terapije, koja su obuhvatala vrtoglavicu, glavobolju, ortostatsku hipotenziju i opstipaciju.

DISKUSIJA

Major depresivni poremećaj (MDP) predstavlja stanje koga karakteriše patološko neraspoloženje, koje je praćeno brojnim simptomima i znacima, kao što su: loša koncentracija, nisko samopoštovanje, oštećeno radno, socijalno i porodično funkcionisanje, ideje krivice i bezvrednosti, pesimistički doživljaj budućnosti, ideje o samopovređivanju i samoubistvu, izražena redukovana voljno-nagonskih dinamizama. Tok major depresivnog poremećaja je hroničan, uz postojanje kraćih ili, ređe, dužih perioda remisije. U okviru major depresivnog poremećaja postoji izražena sklonost ka nastanku recidiva, kao i trajanje remisija koje, retko kada, dostignu dužinu veću od pet godina. Vremenom se dužina depresivnih epizoda produžava, a periodi remisije skraćuju. Sve ovo utiče na dugotrajno odsustvovanje sa posla pogođenih osoba, oštećeno funkcionisanje u svim sferama života, kao i smanjenu radnu produktivnost (3,7).

Lečenje major depresivnog poremećaja se zasniva na primeni antidepresivne terapije. Lekovi iz grupe antidepresiva, i ako se mehanizam njihovog dejstva razlikuje, ostvaruju slične efekte u CNS-u: oni podižu nivo raspoloživih monoamina (serotonina i/ili noradrenalina) u sinaptičkoj pukotini ili menjaju efektivnost postsinaptičkih receptora. 65% pacijenata sa major depresivnim poremećajem, nakon tri meseca tretmana antidepresivima, pokazuju značajno poboljšanje psihičkog stanja (7, 8).

Antidepresivni efekat escitaloprama se manifestuje pozitivnim uticajem na sve aspekte major depresivnog poremećaja: raspoloženje, aktivnost, volju, radno funkcionisanje, nagonske dinamizme. Escitalopram ima sposobnost visoko-selektivne blokade ponovnog preuzimanja serotonina, čime značajno povećava koncentraciju i promet serotonina na nivou sinaptičke pukotine i celog CNS-a. Ovakvo delovanje omogućava poboljšano ili u potpunosti normalizovano funkcionisanje osobe što se, između ostalog, manifestuje i u profesionalnoj, socijalnoj i porodičnoj sferi. Kompleksna je isprepletanost i povezanost depresije i poremećenog funkcionisanja (radnog, socijalnog i porodičnog). Poremećeno funkcionisanje-onesposobljenost jeste jedan od kardinalnih simptoma depresivnog poremećaja. Sa druge strane, osobe kod kojih postoji onesposobljenost (nezaposlenost, nemoguć-

nost socijalne integracije, nerešeno stambeno pitanje, usamljenički život, razvod...) mnogo češće razvijaju depresivnu simptomatologiju (4).

U okviru ovog istraživanja želeli smo da uporedimo efikasnost escitaloprama, (visoko selektivnog SSRI, koji deluje blokadom re-uptake-a serotonina, jednog od najnovijih antidepresiva na našem tržištu) i mianserina (tetracikličnog antidepresiva, koji deluje povećanjem turn-over-a noradrenalina, jednog od starijih i u praksi proverenih lekova za major depresivni poremećaj).

U nama dostupnoj literaturi nismo pronašli studiju koja se bavila direktnim poređenjem efikasnosti escitaloprama i mianserina. Istovremeno, postoji određeni broj studija koji se bavi upoređivanjem efikasnosti escitaloprama i mirtazapina (moderni analog mianserina, sličnog hemijskog sastava i delovanja).

Ispitanici u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi su bili približnih karakteristika, slične kliničke slike, sličnih problema sa radnim, socijalnim i porodičnim funkcionisanjem i slične težine bolesti na početku lečenja, što je objektivno i potvrđeno korišćenjem Hamiltonove skale za depresivne poremećaje i SDS upitnikom.

Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije HAMD skora u obe grupe pacijenata. Pa ipak, razlika u redukciji HAMD skora statistički je značajna u korist E grupe i ona je perzistirala tokom celog istraživanja, uključujući i HAMD skor posle mesec dana lečenja. Ovaj nalaz u nekoliko se razlikuje od rezultata dobijenih u studijama u kojima su poređeni escitalopram i mirtazapin, gde je efikasnost ova dva antidepresiva procenjena kao slična (8, 9, 10). (Tabela 1) (Grafikon 1) (Grafikon 4)

Na kraju lečenja, kod 9 (13.85%) pacijenata iz eksperimentalne grupe HAMD skor je bio veći od 17, što je ukazivalo na dalje postojanje blage depresivnosti. U kontrolnoj grupi, HAMD skor veći od 17 na kraju lečenja imalo je 26 pacijenata (40%).

Prosečna dnevna doza mianserina koju su dobijali pacijenti iz kontrolne grupe iznosila je na kraju lečenja 41.25 mg/24 h. Prosečna dnevna doza escitaloprama koju su dobijali pacijenti iz E grupe na kraju istraživanja iznosila je 12.14 mg/24 h.

Nakon šestomesečnog perioda, neželjena dejstva su se u eksperimentalnoj grupi javila kod 10.8% ispitanika, dok su se u kontrolnoj grupi javila kod 27.7% ispitanika.

Na početku lečenja profesionalna onesposobljenost (SDSP) pacijenata iz obe grupe je bila znatno izražena (Grafikon 2). Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije SDSP i u E i u K grupi (Grafikon 3). Na kraju lečenja nismo ustanovili postojanje statističke razlike u redukciji SDSP skora između E i K grupe ($p=0.053$) (Tabela 2) (Grafikon 5).

Na početku lečenja socijalna onesposobljenost (SDSS) pacijenata iz obe grupe je bila znatno izražena (Grafikon 2). Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije SDSS i u E i u K grupi (Grafikon 3). Na kraju lečenja ustanovili smo postojanje statističke razlike u redukciji SDSS skora između E i K grupe, a u korist grupe lečene escitalopramom ($p<0.01$) (Tabela 2) (Grafikon 5).

Na početku lečenja porodična onesposobljenost (SDSF) pacijenata iz obe grupe je bila znatno izražena (Grafikon 2). Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije SDSF i u E i u K grupi (Grafikon 3). Na kraju lečenja ustanovili smo postojanje statističke razlike u redukciji SDSF skora između E i K

grupe, a u korist grupe lečene escitalopramom ($p<0.01$) (Tabela 2) (Grafikon 5).

Na početku lečenja broj dana odsustvovanja sa posla u toku prethodne nedelje (DI) kod pacijenata iz obe grupe je bio sličan i iznosio je 4.1 (Grafikon 2). Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije DI i u E i u K grupi (Grafikon 3). Na kraju lečenja ustanovili smo postojanje statističke razlike u redukciji DI skora između E i K grupe, a u korist grupe lečene escitalopramom ($p=0.036$) (Tabela 2) (Grafikon 5).

Na početku lečenja broj dana smanjene produktivnosti u toku prethodne nedelje (DN) kod pacijenata iz obe grupe je bio sličan i iznosio je u 4.25 (Grafikon 2). Na kraju šestomesečnog perioda lečenja došlo je do značajne redukcije DN i u E i u K grupi (Grafikon 3). Na kraju lečenja ustanovili smo postojanje statističke razlike u redukciji DN skora između E i K grupe, a u korist grupe lečene escitalopramom ($p<0.01$) (Tabela 2) (Grafikon 5).

Rezultati naše studije slični su onima sprovedenim u Grčkoj, gde su na početku lečenja escitalopramom, pacijenti sa major depresivnim poremećajem ispoljili izrazitu profesionalnu (38%), socijalnu (41%) i porodičnu (37%) onesposobljenost. Nakon 3 meseca lečenja, 80.6% pacijenata je prijavilo zadovoljavajuće ili blago redukovano profesionalno, 79.5% socijalno i 83.5% porodično funkcionisanje (11, 12).

Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama gde je pokazano da je poboljšanje ukupnog SDS skora i pojedinačnih (SDS) ajtema značajno više u grupi pacijenata koji su postigli punu remisiju u odnosu na grupu pacijenata koji su odreagovali na terapiju bez uspostavljanja remisije ($p<0.02$), kao i na grupu pacijenata koji nisu odreagovali na terapiju i nisu uspostavili remisiju ($p<0.001$). Kod pacijenta sa major depresivnim poremećajem koji postignu punu remisiju dolazi do značajnog poboljšanja ukupnog funkcionisanja. Adekvatno (profesionalno, socijalno i porodično) funkcionisanje je ishod bitno drugačiji od prostog redukovanja simptoma. Tretmani pacijenata sa major depresivnim poremećajem koji su fokusirani na postizanje pune remisije mogu poboljšati funkcionisanje pacijenata mnogo više u odnosu na one tretmane koji su usmereni samo na postizanje terapijskog odgovora i redukovanje simptoma (13).

Na kraju, ističemo da u ograničenja ove studije spadaju relativno kratak period praćenja (follow-up period), poređenje efikasnosti samo dva antidepresiva, kao i mogućnost postojanja selection bias-a.

ZAKLJUČAK

Escitalopram u tretmanu pacijenata sa MDP ima veću efikasnost u odnosu na Mianserin.

Efikasnost Escitaloprama u normalizovanju radnog, socijalnog i porodičnog funkcionisanja kod pacijenata sa MDP je veća i statistički značajna u odnosu na Mianserin.

Efekte Escitaloprama u redukovanju onesposobljenosti kod pacijenata sa MDP, manifestuju se u normalizovanju svih aspekata funkcionisanja: radnog, socijalnog i porodičnog, uključujući i smanjeno odsustvovanje sa posla i povećanu radnu produktivnost.

LITERATURA

1. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int J Psychopharm* 1996; 11: 89-95.
2. Von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. *BMJ* 2001; 323: 948-949.
3. Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 227-240.
4. Stojanović MT, Pekmezović T, Grgurević A, Nenadović M, Milošević N, Cvetković J, Relić M. Uticaj somatskih bolesti na pojavu depresivnosti i anksioznosti u populaciji studenata. U: Psihijatrija za svet koji se menja: knjiga apstrakata četrnaestog Nacionalnog kongresa Udruženja psihijata Srbije i trećeg kongresa Udruženja psihijata Istočne Evrope i Balkana. Beograd: Institut za mentalno zdravlje, 2012; 128.
5. Mancini M, Sheehan DV, Demyttenaere K, Amore M, Deberdt W, Quail D, Sagman D. Evaluation of the effect of duloxetine treatment on functioning as measured by the Sheehan disability scale: pooled analysis of data from six randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27 (6): 298-309.
6. Guico-Pabia CJ, Fayyad RS, Soares CN. Assessing the relationship between functional impairment/recovery and depression severity: a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27 (1):1-7.
7. Gerard A, Liard F, Crochard A, Goni S, Millet B. Disability in patients consulting for anxiety or mood disorders in primary care: response to antidepressant treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8: 605-614.
8. Clarck MS, Smith PO, Jamieson B. FPIN's clinical inquiries: Antidepressants for the treatment of insomnia in patients with depression. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (9):1-2.
9. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7; (12): CD006528.doi: 10.1002 /14651858. CD006528. pub2. Review.
10. Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1270-1278.
11. Stamouli S, Yfantis A, Tzanakaki M, Zouganeli A. Escitalopram in clinical practice: effects on disability caused by depression. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 360.
12. Stamouli S, Yfantis A, Lamboussis E, Liakouras A, Lagari V, Tzanakaki M, Gialioglou D, Legault M, Parashos IA. Escitalopram in clinical practice in Greece: treatment response and tolerability in depressed patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 84 (9): 1-2.
13. Trivedi Mh, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 84 (9): 133-138.

ENGLISH

ESCITALOPRAM IN TREATMENT OF DISORDER OF WORKING AND SOCIAL FUNCTIONING INDUCED BY DEPRESSION

Zivković N.¹, Pavicević D.¹, Djokić G.¹, Bajović B.¹, Zorić K.¹, Nenadović M.^{1,2}

¹ Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević", 26 Visegradska, Belgrade

² Medical Faculty of University in Pristina / Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Major depressive disorder (MDD) is a common, and severe affective (mood) disorder which causes significant psychological distress, reduces quality of life and is associated with increased suicidal risk and mortality. Neurobiological basis of MDD is still unclear, but it is well known that serotonergic and noradrenergic neuronal systems have a significant role. Escitalopram is highly potent and highly selective serotonin re-uptake inhibitor. Purpose of this study was to estimate efficacy of escitalopram in treatment of disability and impairment in social, professional and family life in patients with MDD. This prospective clinical study included 130 patients with MDD diagnosed by ICD-10 criteria for MDD, who were divided into control (65 patients) and experimental group (65 patients). Antidepressives were tested, and patients were observed for 6 months in hospital and extra hospital conditions, according to specially designed protocol, which included Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and Sheehan Disability Scale (SDS). Control group was treated with mianserine (30-90 mg/24h) and experimental group was treated with escitalopram (10-20 mg/24h). Escitalopram therapy influenced on HAMD score with high statistical significance vs. Mianserine, $p < 0.01$. Escitalopram therapy improves all SDS scores after 6 months in comparison to Mianserine therapy with high statistical significance in Social life $p < 0.01$, Family life/home responsibilities $p < 0.01$, Days lost $p = 0.036$ and Days unproductive $p < 0.01$. Percentage of adverse effects after 6 months is significantly lower in Escitalopram (10.8%) than in Mianserine (27.7%) group. Escitalopram has significantly better efficiency in treatment of major depressive disorder and disability and impairment in depressive patients compared to Mianserine, with significantly lower adverse effects rate.

Keywords: major depressive disorder, escitalopram, mianserine, HAMD, SDS, therapeutic effectiveness.

PROMENE NA KOŠTANO-MIŠIĆNOM SISTEMU KOD BOLESTI PLUĆA

AUTORI

Dorđević-Nedeljković B.¹, Nikolić G.¹

¹ Interna klinika Medicinski fakultet Priština Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Promene na koštano-mišićnom sistemu, ne retko se javljaju kao prva manifestacija plućnih oboljenja. U istraživanje je uključeno 75 bolesnika sa dijagnostifikovanim plućnim oboljenjem od kojih je 35 imalo promene na koštano-mišićnom sistemu a 40 bolesnika bez ovih manifestacija činilo je kontrolnu grupu. U osnovnoj grupi dominiraju malignomi pluća 44% a u kontrolnoj HOBP, 50%. Najčešći reumatski entiteti u osnovnoj grupi su: osteoporoza 74%, reakcijski artritis 31%, fokalni artritis 34%, paraonkološki sindromi 29%. Upoređivane su laboratorijske vrednosti alfa 2 globulina, gama globulina, ce reaktivnog proteina, brzine sedimentacije eritrocita, blast transformacija limfocita, konzumacija kvasčevih gljivica u grupi pacijenata sa i bez promena na koštano-mišićnom sistemu. U osnovnoj grupi nalazi se značajno povećanje alfa 2 globulina u 54%, gama globulina u 57% kao i CRP 89% u odnosu na kontrolnu grupu (28%, 30% i 28%). Jako pozitivan CRP je statistički značajno češći u osnovnoj grupi ($\chi^2=25.831$, $DF=1$, $p<0.001$), ostale laboratorijske varijable nisu pokazivale statističku značajnost. Iako se ne preporučuje rutinsko ispitivanje svih pacijenata sa reumatoidnim manifestacijama na karcinom pluća, neki simptomi kao pojava, bolnog agresivnog artritisa koji slabo reaguje na terapiju kao i pojava batičastih prstiju može pobuditi sumnju na karcinom pluća.

Ključne reči: karcinom pluća, hipertrofična osteoartropatija.

UVOD

Plućna oboljenja su najstarija oboljenja humane patologije a veze između plućnih bolesti i bolesti koštano sistema, pominju se, tek od 1925 godine kada radovi L. Olbricha i plejade autora na dalje, (Aho, Anhoven a posebno, Astepanekova u periodu od 1950-1999 godine) ukazuju na prelaz od infekcijskih prema sistemskim oboljenjima vezivnog tkiva, u autoimunoj definiciji reakcijskih artritisa, koja je pomogla da se reumatske tegobe u toku plućne patologije, jasnije izuče.

Najčešće reumatološke manifestacije kod plućnih bolesti su: infekcijski artritis, tuberkulozni artritis, reakcijski artritis, fokalni artritis, Kaplanov sindrom, periartropatija humeroskapularis, osteoartropatija hipertrofika i pahidermoperiostozis.

Infekcijski artritis, se najčešće javljaju monoartikularno i to na donjim udovima ili ručju, kojem može prethoditi migratorna artralgiya. Hronični infekcijski artritis karakteriše stalna bol u zglobo, pojava fistula, progresija oboljenja, sužavanje zglobnog prostora, erozija kosti i eventualno, prisustvo bakterija u sinovijskoj tečnosti.

Tuberkuloznim artritisom najčešće su zahvaćeni kičma, kukovi i kolena a ređe šake, laktovi, ramena i sakroilijačni zglobovi. Dijagnoza se postavlja izolovanjem tbc bacila u sinovijskoj tečnosti, biopsijom sinovije i rentgenskim pregledom. Rani rentgenski nalaz karakteriše se samo senkom otoka, a nešto kasnije javljaju se suženja međuzglobnog prostora, razređenost kostiju i erozije. Asimetrična, vretenasta zadebljanja prstiju

šaka, pretežno dijafiza najčešće prate hematogenu tuberkulozu kao i tbc spondilitis.

Virusnim artritisima treba pridati poseban značaj jer svaka virusna infekcija respiratornog trakta, može dati virusni artritis koji nekada liči na reumatsku groznicu koja ide sa artralgiyama. Najvažnije, je obratiti pažnju na one artritise, koji su praćeni dorzalnim otokom šake i javljaju se unutar i par dana nakon početka infekcije. Kod ovih artritisa biopsijom sinovije nalazi se vaskulitis ali bez nekrotskih promena.

Reakcijski artritis su po definiciji Agababov, negnojna zapaljenjska oboljenja zglobova, koja nastaju kao rezultat imunih promena (imuni sinovitis) posle neke infekcije, ali u zglobo se ne nađe niti taj agens niti njegov antigen. Akutni početak artritisa, može biti mono ili oligoartikularni ređe, poliartikularni, negativan reuma faktor, često se nađe HLA 27 antigen.

Fokalni artritis često prate respiratorna oboljenja. Ma koliko fokalni artritis bio davnašnji problem, ni do danas nije potpuno razjašnjen. Dokazano je da posle odstanjenja fokusa ostaje tzv. polje smetnje, koje daje iste ili slične tegobe tako da je fokalni artritis zbirni pojam i da iz ovog pojma treba izdvojiti neke infekcije i reakcije artritisa.

Kaplanov sindrom je varijanta reumatoidnog artritisa. Radi se o reumatoidnom artritisu kod izražene pneumokonioze, i ako je varijanta reumatoidnog artritisa, ovde, plućne promene nisu visceropatija već primarna promena.

Alergijski artritis praćen je jasnom alergijskom reakcijom i nekada ima burnu kliničku sliku i liči na pravo sistemsko oboljenje vezivnog tkiva. Dijagnoza alergijskog

artritis može se postaviti: kada je artritis praćen jasnom alergijskom reakcijom, najčešće urtikarijom, i u serumskom artritisu kome predhodi primanje seruma nekoliko nedelja ranije, uz povišenu temperaturu, limfadenopatiju i urtikarijalne promene na koži.

Poliartritis se opisuje u 10 do 25% obolelih od sarkoidoze i ovo granulomsko oboljenje može da da, promene na kostima u vidu cističnih formi od 1 mm i više, koje su kružnog oblika, najčešće na falangama prstiju šaka i stopala.

Periartropatija humeroskapularis (najčešće kapsulitis), je kombinovano oboljenje okozglobnih struktura posebno entezopatija muskulosa supraspinatusa i burzitis subdeltoide. Rano nastaje ograničenje pokreta ruke, na rentgenografiji se otkriva subhondralna skleroza velike krvge humerusa i periartikularne kalcifikacije.

Osteoartropatija hipertrofika i pahidermoperiostoza zaslužuju posebnu pažnju u tumorima pluća. a karakterišu se: maljičastim prstima, periostoznim artritisom i neurovegetativnim tegobama. Ako se isključe bronhiektazije, karcinom bronha, amiloidoza i drugo, onda su ostali uzroci urođeni i esencijalni. Kod malignoma grudne duplje češći je artritis i artralgiya a retko postoji pahidermija (sekundarna pahidermoperiostoza). Oba ova oboljenja mogu se izlečiti samo odstanjenjem tumora na plućima.

Kod bolesnika sa malignim oboljenjem, posebno pluća, javljaju se udaljeni sindromi na koštano-mišićnom sistemu a koji nisu metastaze i, najčešće su zahvaćena kolena, ramena i lumbosakralna kičma i to po tipu oligoartritis. Vrlo često uz bol u zglobovima postoji bol u dugim kostima i mišićima ali nije strogo lokalizovana. Nakon zračenja i odstranjenja primarnog tumora tegobe se za izvesno vreme smiruju.

CILJ RADA

Imajući u vidu da su promene na koštano-mišićnom sistemu često prva manifestacija nekih plućnih oboljenja, cilj našeg rada bio je da ispitamo učestalost ovih promena kao i da prikazemo, eventualne osobitosti i pulmonalnih i reumatskih oboljenja, a posebno kliničku sliku, labaratorijske varijable, instrumentno-aparatne nalaze kod bolesnika kod kojih se javljaju promene na koštano-mišićnom sistemu.

MATERIJAL I METODE

Opservirano je 75 bolesnika sa dijagnostifikovanim plućnim oboljenjem, a od ovog broja 35 su osnovna grupa (pulmološka oboljenja praćena promenama na koštano-mišićnom sistemu) i 40 bolesnika bez promena na koštano-mišićnom sistemu kao kontrolna grupa. Iz istraživanja su izuzeta oboljenja respiratornog trakta kao sekundarna u toku reumatskih oboljenja, posebno sistemskih, od primarnih oboljenja respiratornog trakta praćenih promenama na koštano-mišićnom sistemu.

Bolesnici su ispitivani onim redom kojim su pristizali, randomizacije nije bilo, po uobičajenoj logici dijagnostičkog postupka (anamneza, sadašnje stanje, labaratorija i instrumentno-aparatno ispitivanje).

Parakliničko ispitivanje se odvijalo na sledećim nivoima:

a) rutinske labaratorijske varijable (se, hemoglobin, eritrociti, leukociti, leukocitarna formula, hematokrit, urin, ureja, kreatinin, transaminaze i dr.)

b) Pulmološke varijable (direktna baciloskopija sputuma, prik test, kultura sputuma na bakteriologiju, gljivice, kao i kultura sputuma i pleuralnog evakuata na Levenštajn, sputum na citologiju, biopat pleure i bronhoskopski dobijen na patohistološki nalaz).

c) Reumatološke varijable (nespecifični biološki sindrom inflamacije: fibrinogen, elektroforeza, imuno-elektroforeza, CRP, specifični biološki sindrom inflamacije: Valer-Roze, Lateks, Reuma faktor, ASOT, parametri ćelijske imunosti: reakcije imune alteracije leukocita, limfoblastna transformacija sa fithemaglutininom, broj T i B limfocita rozetnom tehnikom.

d) instrumentno-aparatna ispitivanja (rentgenografija, spirometrija, torakocenteza, biopsija pleure, bronhoskopija, kompjuterizovana tomografija, gasni status, ultrazvuk zglobova i okozglobnih struktura, artocenteza i po potrebi biopsija sinovije, artroskopija.

Kontrolnu grupu od 40 bolesnika, čine bolesnici sa plućnom patologijom, dokazanom klinički, kulturelno, citološki, patohistološki.

Statistički metod

Dobijeni rezultati grupisani su i obrađeni korišćenjem savremene statističke metodologije: procena značajnosti neparametrijskih varijabli, vršena je primenom testa Kolmogorova i Smirnova, a parametrijskih, srednjom vrednošću, standardnom devijacijom, Studentovim T testom, dok je njihova povezanost procenjivana na osnovu testa korelacije.

Kriterijum za statističku značajnost bio je: $p < 0,05$ $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

REZULTATI

U našem ispitivanju u osnovnoj grupi plućnih bolesnika sa promenama na koštano-mišićnom sistemu, dominiraju osobe ženskog pola, 74% (26/35) a u kontrolnoj grupi muškog pola 75%. (30/40).

U odnosu na učestalost i težinu tuberkuloze u obe grupe je sličan procenat (70%, 7/10 u osnovnoj a, 63%, 10/16 u kontrolnoj) fibrokazeozne ftize, ali u kontrolnoj grupi je više kavitarne ftize 38% (6/16) u odnosu na osnovnu grupu gde je procenat kavitarne ftize 30% (3/10). Ne postoji statistički značajna razlika između grupa prema težini i učestalosti ftize ($\chi^2 = 0.153$, DF=1, $p = 0.696$) (Tabela 1).

Tabela 1. Bolesnici sa tuberkulozom pluća prema težini i učestalosti ftize

Težina tuberkuloze	Osnovna grupa		Kontrolna grupa		Svega	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Fibrokazeozna ftiza	7	70	10	63	17	65
Kavitarne ftize	3	30	6	38	9	35
Ukupno	10	100	16	100	26	100

U tabeli 2. pokazana je učestalost plućnih entiteta sa izuzećem plućne tuberkuloze, u osnovnoj i kontrolnoj grupi. U osnovnoj grupi, dominiraju malignomi pluća u 44% bolesnika (10 bronhogeni i 1 alveolarni). Tumori pluća su statistički značajno češći u osnovnoj grupi (Fišerov test tačne verovatnoće, $p < 0,001$) dok u kontrolnoj grupi dominira hronični bronhitis, u 50% ispitivanih bolesnika. ($p < 0,01$), takođe u kontrolnoj grupi nema tumora pluća, niti pneumonija.

Tabela 2. Plućni entiteti osim tuberkuloze pluća

Učestalost plućnih entiteta	Osnovna grupa		Kontrolna grupa		Značajnost p
	Broj	%	Broj	%	
Plućni entitet					
Hronični bronhitis	3	12	12	50	<0.01
Bronhijalna astma	2	8	2	8	1.000
Pneumonija	2	8	0	0	0.490
Tumori pluća	11	44	0	0	<0.001
Absces pluća	1	4	2	8	0.609
Bronhiektazije	2	8	3	13	0.667
Eksudativni pleurit	3	12	4	17	0.702
Pneumonitis	1	4	1	4	1.000

Tabela 3. Reumatološki entiteti prisutni kod bolesnika osnovne grupe (35 pulmoloških bolesnika)

Entitet	Broj entiteta	%
Morbus Poncet	3	9
TBC artritis	6	17
Fokalni artritis	12	34
Infekcijski artritis	5	14
Alergijski artritis	9	26
Reakcijski artritis	11	31
Paraonkološki sindrom	10	29
Periartropatija humeroskapularis	3	9
Metastaze uslovno reumatološke	9	26
Osteoporoza	26	74
Hipertrofična artropatija	3	9
Sarkoidozna artropatija	1	3
Kaplanov sindrom	1	3

Tabela 4. Osnovne laboratorijske varijable u obe izučavane grupe, ali i neki instrumentno-aparatni nalazi

Laboratorijska varijabla	Osnovna grupa		Kontrolna grupa		Značajnost p	
	Broj	%	Broj	%		
SE preko 100	21	60	19	48	0.395	
Leukociti >20000	11	31	9	23	0.541	
Jako poz. CRP	31	89	11	28	<0.001	
Reakcija imune alteracije leukocita	Smanjen	19	54	53	0.877	
Blast transformacija lim.	Smanjen	26	74	22	0.135	
Konzumacija kvašćevih gljivica	Smanjen	16	46	12	0.244	
Valer Roze	Pozitivan	3-11	27	1-5	20	1.000
Elektroforeza	+α2 gl.	19	54	11	28	0.034
	+γ gl.	20	57	12	30	0.033
Imunoelektroforeza	+IgM/IgG	9	26	11	28	0.862
Obstruktivna plućna insuficijencija		6-10	60	9-16	56	1.000
Restriktivna plućna insuficijencija		4-10	40	7-16	44	1.000
Poremećaj gasnog statusa		10-12	83	6-17	35	0.022
Bronhoskopija	Pat. nalaz	17-21	81	10-13	77	1.000
Bronhoalveolarna lavaža	Pat. nalaz	14-21	67	10-13	77	0.704

DISKUSIJA

Ispitivanja 75 bolesnika, a od obog broja 35 su osnovna grupa (pulmološka primarna oboljenja praćena promenama na koštano-mišićnom sistemu) i 40 pulmoloških bolesnika, bez promena na koštano-mišićnom sistemu (kontrolna grupa) pokazala su sledeće:

- Kavitarna ftiza je češća u kontrolnoj grupi, a to je grupa bez reumatoloških entiteta. Ovo može govoriti da težina tuberkuloze pluća nije ključni faktor u pojavi promena na koštano-mišićnom sistemu u izučavanoj grupi, već neki drugi faktori za kojima treba dalje tragati, ali moguće je da, osobitost "taksi zglobova" za primarnu noksu iz respiratornog trakta, doprinosi ovoj pojavi.

- Spektar pulmološke nozologije u našim izučavanjima, zaslužuje posebnu pažnju:

Tabela 3. pokazuje da su najčešći reumatološki entiteti u bolesnika osnovne grupe:

- Osteoporoza u 26 reumatoloških entiteta to jest
- Reakcijski artritis u 26 reumatoloških entiteta
- Fokalni artritis u 12 reumatoloških entiteta
- Paraonkološki sindromi u 10 reumatoloških entiteta.

Tabela 4 prikazuje uporedne vrednosti inflamatornih parametara, imunoloških i nekih instrumentno-aparatnih nalaza kod pacijenata osnovne i kontrolne grupe (bez promena na koštano-mišićnom sistemu):

- U bolesnika osnovne grupe i kontrolne grupe sličan je procenat povišene SE, preko 100, kao i leukocitoze preko 20000.

- RIAL, blast transformacija limfocita i konzumacija kvašćevih gljivica smanjena je u obe grupe ispitanika u podjednakom odnosu.

- Valer-Roze i imunoelektroforezom dobijeni, IgM, IgG pokazuju sličan porast u obe grupe.

- U bolesnika osnovne grupe nalazi se značajno povećanje alfa 2 globulina u 54% i gama globulina u 57% za razliku od kontrolne grupe, 28% i 30%.

- U bolesnika osnovne grupe nalazi se jako povišen CRP, u 89% za razliku od kontrolne grupe, 28%.

Jako pozitivan CRP je statistički, značajno češći u osnovnoj grupi ($\chi^2 = 25.831$, DF=1, p<0.001).

U osnovnoj grupi dominiraju tumori, a u kontrolnoj hronični bronhitis, što govori da su nekrotske (alternativne) plućne promene najdominantnije u pomenutoj osnovnoj grupi sa pratećim promenama na koštano-mišićnom sistemu, koje ne treba gubiti iz vida ali i druga infekcijsko-alergijska oboljenja u osnovnoj izučavanoj grupi.

- Spektar promena na koštano-mišićnom sistemu, na terenu pomenutih plućnih infekcijskih i tumoroznih oboljenja (sva su bila maligna), pokazuje sledeće:

Javljuju se:

1. Infekcijska reumatska oboljenja
2. Osteoporoza
3. Neoplastična oboljenja (paraneoplastični sindrom)
4. Oboljenja sa imunim zbivanjima

Iz ovoga se mogu, do izvesne mere izvući sledeći zaključci:

a) Infekcija dobija dalji alergijski (imuni) tok na koštano-mišićnom sistemu, a to su fokalni, alergijski i reakcijski artritis, a koji su put ka kasnijoj pojavi pravih autoimunih oboljenja (2,4.). Ovakva mogućnost je i teorijski objašnjiva, dakle put je :infekcija-immuna-autoimuna oboljenja, pa bi pomenuta reakcijska oboljenja bila sredina između "čistih" infekcija i "čistih" autoimunih oboljenja.

b) Pojava paraneoplastičnog sindroma, još nije ni približno objašnjena, ali se pretpostavlja da nastaje kao posledica uticaja tumora na organizam, preko imunokompleksa, biogenih amina ili preko drugih tumorskih endogenih produkata.

- Koje se konkretne promene na koštano-mišićnom sistemu, baziraju na kom pulmološkom, ili pravilnije, kojim reumatskim tegobama je pulmološko oboljenje osnovica, pokazuju naša izučavanja. Na osnovu naših izučavanja, slobodni smo da konstatujemo sledeće: i napred iznetu konstataciju, da su infekcije i tumori dve osnovne baze, posebno kada se studiraju u međusobnom odnosu, ove dve grupe oboljenja. Ovo se može objasniti činjenicom da su karcinomi, posebno adenokarcinomi metabolički i hormonski najaktivniji. Campanella (6) i saradnici govore da se paraneoplastični sindrom javlja u 13% pacijenata sa resektabilnim nemikrocelularnim karcinomom pluća. Pritom, najčešća klinička prezentacija bila je hipertrofična osteoartropatija koja je kod nas dijagnostifikovana u 30,6% obolelih od karcinoma pluća. U studiji Sridhara i saradnika (17) taj procenat je (29%). Ipak treba imati u vidu da je većina pacijenata asimptomatska, te vrlo često lekar bude prvi koji verifikuje postojanje hipertrofične osteoartropatije, te su i podaci o dužini trajanja simptoma vrlo često nepouzdati. I ako se uglavnom, smatra da se hipertrofična osteoartropatija povlači sa dobrim odgovorom na terapiju karcinoma (9) postoje i podaci o perzistiranju promena i nakon regresije tumora (17). Nasuprot njima, pacijenti sa artritisom su imali izražene bolove u zahvaćenim zglobovima i svi su u predhodnih par meseci opservirani i lečeni od strane reumatologa. Za sve pacijente bilo je zajedničko da su seronegativni i da su loše reagovali na terapiju, te su samoinicijativno povećavali dozu propisanih antireumatika. Postoje brojna objašnjenja hipertrofične osteoartropatije ali u novije vreme, velika pažnja posvećuje se ulozi citokina i hormona rasta (12,19) kao i povećanju vrednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta, koji se smatra odgovornim za angiogenezu tumora, ali bi se mogao dovesti u vezu i sa formiranjem novih krvnih sudova u distalnim delovima ekstremiteta i proliferacijom vezivnog tkiva (5). Što, se tiče patogeneze poliartritisa, verovatno su udruženi imunološki mehanizmi, uključujući i povećanu produkciju inflamatornih citokina,

cirkulišućih imunokompleksa, krioglobulina odgovorni za pojavu ovog fenomena (13). Ipak, podaci u literaturi o ulozi, poreklu i mehanizmu dejstva antitela u razvoju paraneoplastičnog sindroma, odnose se uglavnom na neurološki paraneoplastični sindrom (15).

- Klinika i plućnih oboljenja i propratnih reumatskih tegoba je uobičajena, ali, prividno je pulmološka nozologija „blaža“, pravilnije manje burna, verovatno kao posledica primene nesteroidnih antireumatika i kortikosteroida. Plućna simptomatologija je manje izražena i o ovome treba voditi računa u pulmološkoj praksi, kada se javne respiratorna oboljenja praćena promenama na koštano-mišićnom sistemu.

- Laboratorijske varijable koje smo radili pokazuju sledeće:

Nespecifični i specifični biološki sindrom inflamacije je češći u osnovnoj grupi, jer se uz pulmološku „umeće“ i reumatološka komponenta.

Obstruktivni poremećaj ventilacije je češći u osnovnoj, a restriktivni poremećaj ventilacije u kontrolnoj grupi.

U osnovnoj grupi češći je poremećaj gasnog statusa.

ZAKLJUČAK

- Kavitarna ftiza je češća u kontrolnoj grupi, što govori da pojava reumatskih tegoba u osnovnoj grupi, nije bazirana na težini plućnog oboljenja, već na nekim drugim faktorima koje tek treba istraživati.

- U spektru pulmoloških oboljenja u osnovnoj grupi dominiraju infekcijska oboljenja respiratornog trakta i tumori istog, ali i alergijska oboljenja, a od promena na koštano-mišićnom sistemu javljaju se osteoporozna, imuna zbivanja, paraneoplastični sindrom i infekcijska oboljenja sa reakcijskim stanjima.

- Ispitivanja govore da se patološki proces u osnovnoj grupi sve više približava sredini između „čistih“ infekcija i autoimunih zbivanja, a to su tzv. reakcijska stanja. Ovo je karakteristika pulmoloških oboljenja sa propratnim promenama na koštano-mišićnom sistemu, u našem istraživanju.

- I ako se ne preporučuje rutinsko ispitivanje karcinoma pluća kod svih pacijenata sa reumatoidnim manifestacijama, kod pacijenata sa opterećenom anamnezom, pojava maljičastih prstiju bez dodatnog oboljenja kojim bi se mogla objasniti ova pojava, i iznenadna pojava agresivnog, najčešće seronegativnog artritisa uz slab odgovor na terapiju mogla bi ukazivati na postojanje karcinoma pluća.

LITERATURA

1. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
2. Kato H, Kageshita T, Miyatake H, et al. Case report No 142: large cell lung cancer accompanied by remarkable leukocytosis and hyperlactemia. *Clin Calcium* 2004;14(6):142-6.
3. Alamoudi OS. Lung cancer at a University Hospital in Saudi Arabia: a four-year prospective study of clinical, pathological, radiological, bronchoscopic and biochemical parameters. *Ann Thorac Med* 2010;5(1):30-6.
4. Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68(1):111-4.

5. Silveira LH, Martinez-Lavin M, Pineda C et al. VEGF and hyperosteoarthropathy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18(1):57-62.
6. Campanella N, Moraci et al: Paraneoplastic syndroms in 68 cases of respectable non small cell lung carcinoma: Can they help in early detection? *Med Oncol.* 1999;16(2):129-33.
7. Griva M, Kubanek J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-differentiated small cell lung cancer. *Vnitř Lek* 2002;48(10):993-5.
8. Zaluska M, Janota B, Papierska L. Personality and behavioural disturbances, with delusional-hallucinatory and delirium episodes in the course of hyponatremia due to paraneoplastic inappropriate vasopressin secretion (SIADH). *Psychiatr Pol* 2006;40(6):1149-60.
9. Jajić Z, Grasio S, et al: Reactivation of primary hypertrophic osteoarthropathy by bronchogenic carcinoma. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. 19(1):95-7. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2007;204:161-170. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 251-259
10. Palgan K, Przybyszewski M, Bartuzi Z. Severe hyponatremia in patient with tumor of mediastinum. *Pol Merkur Lekarski* 2008;25(146):153-4.
11. Karthik S, Roop R, Mediratta N. Adenocarcinoma of lung presenting with dysgeusia. *Thorax* 2004;59:84.
12. Bradley JD, Pinals RS: Carcinoma polyarthritis: Role of immune complexes in pathogenesis. *J. Rheumatol* 1983, 10;826-8.
13. Stummvoll GH, Aringer M, Mchold KP et al.: Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasm: Report of two cases and review of the literature. *Scand J. Rheumatol.* 2001; 30(1):40-4.
14. Takaoka S, Yamane Y, Nishiki M, et al. Primary pulmonary squamous cell carcinoma associated with elevated IL-6, leukocytosis, hypercalcemia, phagocytosis, reactive lymphadenopathy and glomerular mesangial cell proliferation via the production of PTHrP and G-CSF. *Intern Med* 2008;47(4):275-9.
15. Darnel RD: Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorder. *Proc Nat Acad. Sci USA*, 1996;93(10):4529-36
16. Hastings R, Araiza F, Burton D, et al. Role of parathyroid hormone-related protein in lung cancer cell survival. *Chest* 2004;125:150S.
17. Shridhar KS, LOBO, OF, Altman RD: Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998 ; 114(6):1535-7.
18. Shibata H. Treatment for the electrolytic disorders in cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35(13):2330-3
19. Hirakata Y, Kitamura S; Elevated serum transforming growth factor beta level in primary lung cancer patients with finger clubbing. *Eur J. Clin. Invest* 1996;26:820-30.
20. Johnson JJ, Leonard Segal A, Nashel DJ; Jackouds type arthropathy: an association with malignancy. *J. Rheumatol*, 1989. 16 : 1280-1285.

ENGLISH

RHEUMATOID LIKE SYNDROMS IN LUNG DISEASES

Djordjevic-Nedeljkovic B, Nikolic G

Internal Clinic Medical College of Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Rheumatoid disease are common in lung disease especially as paraneoplastic syndrome in lung cancer. A review of case report and small series suggest as many as 10-29% patients with lung cancer develop different rheumatoid syndromes. 75 patients with lung disease were included in the study and have been divided in two groups: with and without rheumatoid syndromes. The aim of this work was to assess the importance of rheumatoid syndromes as an early sign of lung diseases especially lung cancer. The most common rheumatoid presentation in our group with lung and rheumatoid disease (35/35) were osteoporosis 74%, arthritis 31%, paraneoplastic syndromes 29%. The most common presentations in 11 patients with lung cancer were hypertrophic osteoarthropathy, 3/11 (30,6%). In the values of erythrocyte sedimentation, white blood cell, fibrinogen there was no statistically significant difference between groups with and without rheumatoid symptoms. On the contrary, the values of CRP, were significantly higher in group with rheumatoid syndromes. Circulated, rapid progression, pure response to antirheumatoid therapy in patients with risk for cancer, this sign may suggest the hidden lung neoplasm.

Key words: lung cancer, hypertrophic osteoarthropathy

VISKOSUPLEMENTI-NOVI PRISTUP U LEČENJU OSTEOARTROZE KOLENIH ZGLOBOVA

AUTORI

Petković Z.¹, Muratović M.², Mirković J.¹, Novaković T.¹, Milinić S.¹, Smiljić Lj.¹, Trajković R.¹, Fajertag M.³

¹ Universitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica,

² Internacionalni Universitet u Novom Pazaru, Odsek za Psihologiju, Novi Pazar

³ Zdravstveni centar, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značaj detaljnog reumatološkog pregleda, osoba starije populacije, kao i na značaj rane i intenzivne terapije u toku prvih nedelja bolesti. Nova grupa lekova koja je prihvaćena od strane WHO/ILAR je grupa sporodelujućih lekova za lečenje osteoartroze (OA). Viskosuplementacija poboljšava reološke osobine sinovijske tečnosti ubacivanjem viskozno-elastične substance u zglob. Hialuronan pripada ovoj grupi lekova. Samo ovako sveobuhvatan pristup u lečenju osteoartroza može omogućiti funkcionalno zadovoljavajući status i odgoditi operativni pristup u lečenju ovih bolesti

Cljučne reči: Osteoartroza, kriterijumi, terapija, hialuronan.

UVOD

Artoza-osteoartrozis (OA) je stanje koje predstavlja neuravnoteženost degenerativnih i reparativnih procesa u celom zglobo i njegovim sastavnim delovima, sa sekundarnim inflamatornim promenama, naročito u sinoviji, ali i u samoj zglobnoj hrskavici (1). Osteoartroza kolenog zgloba (Gonartroza) je hronično degenerativno oboljenje kolenih zglobova, koje se više javlja kod žena naročito posle menopauze i kasnije. Brojnije su sekundarne gonartroze kao posledica statičkih poremećaja, mikrotrauma, cirkulatornih smetnji, direktnih povreda ili preležanih oboljenja. Osteoartroza kolenih zglobova je često udružena sa gojaznošću. Gojaznost se smatra faktorom rizika broj jedan za OA, koji se može sprečiti.

Osteoartroza je najčešća forma artritisa i vodeći uzrok invaliditeta u svetu.

Oštećenje hrskavice može da nastane zbog traume, abnormalnog opterećenje zgloba i prekomernog habanja ili kao deo procesa starenja. Zahvaćenost hrskavice u OA varira od suptilnih do ekstenzivnih promena, odnosno, širok je spektar promena koji su detektabilni ultrazvukom (UZ). One uključuju: gubitak oštine površinske ivice, gubitak jasnoće hrskavice, istanjenost hrskavice i iregularnost subhondralnog profila kosti (2). Simptomi OA, poput bola i ograničene pokretljivosti, redukuju pokretljivost i smanjuju kvalitet života. Gubitak hrskavice rezultira suženjem zglobnog prostora, što je najraniji radiografski detektibilan simptom OA. Sa progresijom bolesti, hrskavica dalje postaje sve istanjenija, dolazi do fisuracije i fragmentacije, a okolna kost hipertrofiše formirajući osteofite (3). Otok zgloba uz bol je najčešći uzrok traženja ultrazvučne dijagnostike (4, 5). Deo kliničke slike su i krepitacije pri pokretu, koje se ponekad palpiraju ili čuju pri pasivnim pokretima zgloba.

Sem navedenih simptoma, kliničku sliku čine i ukočenost zgloba-pri prvim pokretima posle mirovanja; inflamacija zgloba; deformitet i oštećenje funkcije zgloba.

Klasifikacioni kriterijumi za osteoartrozu kolena (The Amerikan College of Rheumatology Criteria for Clasificaton of Idiopathic Osteoarthritis (OA) of the Knee. 1986.):

Bol u kolenu i najmanje tri od sledećih kriterijuma:

- životna dob iznad 50 godina;
- ukočenost u zglobu kolena koja traje manje od 30 minuta;
- krepitacije pri pokretima;
- bolna osetljivost na palpaciju i pri pokretima;
- deformacija-uvećanje zgloba kolena;
- odsustvo lokalne toplote pri palpaciji.

Lečenje artroza je kompleksno: opšte mere se odnose na smanjenje telesne težine i izbegavanje povreda; u cilju smanjenja bola i ukočenosti zglobova daje se madikamentna terapija (analgetici i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NAIL); i hondroprotektori (lekovi II reda- simptom modifikujući lekovi). Radi smanjenja bola, povećanja pokretljivosti zgloba i ojačanja muskulature primenuje se fizikalna terapija, a kod teže oštećenih zglobova i hirurško lečenje.

Sporodelujući lekovi za osteoartrozu-Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SADOA) čine dve grupe lekova:

a) Simptomatski-sporodelujući lekovi za lečenje OA-(SYSADOA)

b) Bolest modifikujući lekovi- Disease Modifying OA Drugs (DMOAD-s)

Mogu da preveneraju, oblože ili da obnove oštećenu hrskavicu u obolelom zglobo i nemaju direktne efekte na simptome bolesti. Koriste se u lečenju OA kolena, sa nešto manjim rezultatima kod OA kuka i šaka, a uticaj na ostale zglobove do sada nije utvrđen (6).

Smanjenje blova i poboljšanje funkcionalnog statusa pokretljivosti i kvaliteta života bez ispoljavanja neželjenih efekata terapije, je cilj lečenja osteoartroze

CILJ RADA

Postavljeni cilj ovog istraživanja, uvažavajući navedene podatke, bio je da se ispita terapijska efikasnost različitih modaliteta lečenja na smanjenje bola kod pacijenata sa osteoartrozom kolenih zglobova.

MATERIJAL I METODE

Studija obuhvata trogodišnje prospektivno istraživanje kod 88 bolesnika u Zdravstvenom centru u Kosovskoj Mitrovici. Ispitanici studijske grupe (61 bolesnik), sa osteoartrozom kolenih zglobova (dijagnostikovana RTG i metodom MSUZ-koji je veoma komforan za pacijenta), su bili na terapiji NAIL, glikokortikoidima i intraartikularnom terapijom visoko prečišćene hijaluronske kiseline (Ostenil®), po standardnoj proceduri. Kontrolnu grupu su činila 27 bolesnika sa degenerativnim promenama na ostalim zglobnim strukturama.

Za procenu efikasnosti lečenja mereni su jačina bola i funkcija pacijenta na osnovu sposobnosti kretanja VAS skalom (0-100).

Navedeni podaci ubačeni su u bazu podataka formiranu u Microsoft Access 2003®, dok je statistička obrada rađena u Microsoft Excel 2003®.

U obradi dobijenih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode kao i analitički parametrijski Studentov t-test.

REZULTATI

Prospektivnom studijom kod svih ispitanika sagledani su podaci od važnosti za dijagnostikovanje osteoartroze. Demografske podatke analizirali smo najpre prema demografskim karakteristikama. Raspodela pacijenata u ispitivanoj i kontrolnoj grupi, po intervalima starosne dobi prikazana je tabelom 1.

Tabela 1. Osteoartroza i godine starosti

Dobne grupe	Ispitanici		Kontrola		Ukupno		Statistička značajnost
	N	%	N	%	N	%	
11-20	0	0.00	8	29.63	8	9.09	t prop.=3.31; p<0.001
21-30	0	0.00	18	66.67	18	20.45	t prop.=7.21; p<0.001
31-40	2	3.28	1	3.70	3	3.41	t prop.=0.097; p>0.05
41-50	14	22.95	0	0.00	14	15.91	t prop.=4.23; p<0.001
51-60	29	47.54	0	0.00	29	32.95	t prop.=7.37; p<0.001
61-70	15	24.59	0	0.00	15	17.05	t prop.=4.42; p<0.001
71-80	1	1.64	0	0.00	1	1.14	t prop.=1.0; p>0.05
Ukupno	61	100.00	27	100.00	88	100.00	
$\bar{X} \pm SD$	56.0±8.27		23.9±4.25		45.96±16.74		
	D=0.39; p<0.01		D=0.67; p<0.01		D=0.96; p<0.001		

Između dijagnostičkih grupa (Tabela 1) postoji statistički značajna razlika prema starosti pacijenata (p<0,001). Starosna dob je bila statistički značajno veća u grupi pacijenata sa artrozom kolenih zglobova.

Raspodela pacijenata po prisutnom faktoru rizika - prekomerna telesna težina, pokazuje tabela 2.

Tabela 2. Učestalost povećane, normalne i smanjene telesne težine bolesnika sa osteoartrozom

Telesna težina	Ispitanici		Kontrola		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Povećana	58	95.08	2	7.40	60	68.18
Normalna	3	4.91	25	92.59	28	31.81
Smanjena	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ukupno	61	100.0	27	100.0	88	100.0

Da je gojaznost zanimljiva iz više razloga pokazuje i tabela 2, što je u saglasnosti sa opšte prihvaćenim kriterijumima. 58 ispitanika (95,08%) studijske grupe imalo je povećanu telesnu težinu, dok je kod ispitanika kontrolne grupe u najvećem broju slučajeva (92,59%), telesna težina bila normalna.

Distribuciju u odnosu na primenjivanu terapiju pokazali smo tabelom br 3.

Tabela 3. Učestalost primenjene terapije kod bolesnika sa osteoartrozom kolenih zglobova u odnosu na kontrolnu grupu

Lek	Ispitanici		Kontrolna		t prop.	p
	N	%	N	%		
Ostenil®	22	36.07	0	0.00	5.82	p<0.001
Pronison	17	27.87	5	18.52	0.98	p>0.05
Diazepam	15	24.59	7	25.93	0.13	p>0.05
Diclofenac	14	22.95	11	40.74	1.61	p>0.05
Piroxicam	12	19.67	4	14.81	0.56	p>0.05
Naproxen	12	19.67	6	22.22	0.26	p>0.05
Kalcitonin	12	19.67	0	0.00	3.83	p<0.001
Demetrin	10	16.39	0	0.00	3.43	p<0.001
Ketonal	9	14.75	1	3.70	1.88	p>0.05
Amitriptilin	7	11.48	9	33.33	2.16	p<0.05
Nimesulid	6	9.84	1	3.70	1.15	p>0.05

Iako su nesteroidni antiinflamatorni lekovi efikasni u suzbijanju bola koji je gotovo uvek prisutan u OA, intraartikularna primena kortikosteroida je povoljna za suzbijanje simptoma, a njihova česta primena se ne preporučuje zbog mogućeg štetnog delovanja na zglobovu hrskavicu.

Posmatrajći raspodelu pacijenata sa primenjenom terapijom u tabeli 3 se jasno vidi da su bolesnici uzimali veliki spektar lekova. Kod ispitanica studijske grupe, od ukupnog broja obolelih, Ostenil® je primalo 22 bolesnika ili 36,07%.

Tabela 4. Osteoartroza i uspeh primenjene terapije

Uspeh terapije	Ispitanici		Kontrola		Statistička značajnost
	N	%	N	%	
Dobar	49.00	80.33	23.00	85.19	t prop.=0.56; p>0.05
Vrlo dobar	12.00	19.67	4.00	14.81	t prop.=0.56; p>0.05
Ukupno	61.00	100.00	27.00	100.00	
	D=0.30; p<0.01		D=0.35; p<0.01		
	$\chi^2=0.0009$; p>0.05				

Zbirni rezultat terapijskog uspeha prikazan je tabelom 4, gde uočavamo da je kod 49 bolesnika ili 80,33% obolelih u studijskoj grupi dobijen dobar terapijski uspeh.

DISKUSIJA

S obzirom da je osteoartrza bolest koja pogadja rano aktivnu populaciju, uglavnom posle četrdesete godine starosti, ima kako medicinske, tako i socio-ekonomske implikacije.

Kako smo već izneli u uvodu, jedan od razloga za nastanak degenerativnih promena na zglobovima jesu i godine starosti kao i prekomerna telesna težina.

Naši nalazi pokazuju da je najveći broj bolesnica sa osteoartrzom kolenih zglobova starosne dobi od 50 do 60 godina, odnosno 47,54%. Kod bolesnica starosti 60 do 70 godina osteoartrza se javlja u 24,59%, a u 22,95% javlja se kod bolesnica starosti od 41 do 50 godina (tabela 1).

Većina ljudi ukoliko dugo živi, imaće očigledne znake osteoartrze na bilo kom zglobu. Mnoge studije su pokazale da identifikacija osoba sa brzom progresijom OA je od velikog kliničkog interesa.

Multivarijantnom analizom 1194 koreanaca utvrđeno je, da je pored pola, gradje tela i snage mišića, faktor rizika za OA i starenje (OR 1,10,95% CI) i povećanje BMI (OR 2,26,95% CI), (7).

Visok indeks telesne mase (ITM), prema rezultatima velikih presek populacionih studija, predstavlja važan faktor rizika za nastanak osteoartrisa kolena, koji se može radiografski i sonografski dokumentovati. Šta više, postoji linearan trend relativnog rizika za osteoartritis kolena sa povećanim ITM. Populaciona studija sprovedena na 5000 ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je pokazala da svako povećanje ITM za 5 jedinica povećava rizik za pogoršanje radiografskih promena na kolenu, koje su konzistentne za osteoartritis, za duplo (8).

U skladu sa opšte važećim kriterijumima, tabela 2 pokazuju visok stepen osteoartrze kolenih zglobova i povećanu telesnu težinu kod 58 ispitanika studijske grupe (95,08%), Dok je u kontrolnoj grupi svega 7,4% (2 bolesnika) imalo povećanu telesnu težinu.

Gojazne osobe imaju veću prevalencu osteoartrze kolena, mada još uvek nije rasvetljeno da li gojaznost prethodi ili je posledica OA zbog otežane pokretljivosti i smanjene funkcije zgloba.

Gubitak jasnoće kao i gubitak oštine između sinovijalne membrane i hrskavice (synovial space-cartilage interface) su karakteristike, koje, i u odsustvu drugih znakova, daju za pravo da se dokaže postojanje OA. Integritet Synosial space-cartilage interface je glavna karakteristika koja OA razlikuje od zdravih hrskavica. Isprekidana ili iregularna ivica zajedno sa istanjenom hrskavicom su najčešći ultrasonografski znak uznapredovale osteoartrze kolenih zglobova (9).

Značajni sastavni deo zglobne hrskavice je hialuronan (hialuronat ili hialuronska kiselina). Visoka koncentracija hialuronana u sinovijalnoj tečnosti je veoma važna za normalno funkcionisanje zgloba. Elastična svojstva hialuronana dozvoljavaju sinovijalnoj tečnosti da apsor-

buju energiju prilikom opterećenja zglobova. Intraartikularno unošenje visoko-elastične supstance, koja sadrži hialuronan je visokosuplementacija, čiji su efekti pravljanje viskoznosti i elastičnosti sinovijalne tečnosti i održavanje homeostaze zgloba. Kao posledica povećane sinteze hialuronana javlja se hondroprotektivni efekat. Hondroprotektori su danas, terapija izbora za osteoartrzu. Brojne su studije u kojima je dokazana njihova nadmoć i efikasnost u odnosu na ostalu terapiju (10, 11, 12).

Iz istraživanja se vidi da su naši bolesnici uzimali veliki spektar različitih lekova, najviše se koristio OSTENIL®, preparat hialuronske kiseline niže koncentracije (20mg/ml) i manje molekilske težine (1,25 miliona Daltona). Terapijsku efikasnost smo vrednovali vizuelno-analognom skalom (VAS) boli, koja se inicijalno prosečno kretala oko 55mm. Od ukupnog broja ispitanika studijske grupe (uključeni su pacijenti kod kojih je dokazan II i III radiografski stadijum gonartroze po Kellegren-Lawrence), 22 bolesnika (36,07) je primalo 3-5 intra-artikularne ampule Ostenila®, na sedam dana po jedna. Mesec dana nakon primljene poslednje ampule, jačina bola je manja, a pokretljivost zglobova veća. Taj efekat je bio izražen i posle 6, a kod pojedinih i posle 12 meseci. Kod ostalih bolesnika studijske grupe, kao i kod ispitanika kontrolne grupe (njih 27), kojima nije aplikovana hialuronska kiselina, efekat smanjenja bola i pojačane zglobne pokretljivosti, bio je znatno manjeg intenziteta. Polazeći od prethodnih podataka, iz zbirne tabele terapijskog uspeha (tabela br.4), uočava se da smo dobar uspeh imali kod 80,33% (a to je smanjenje bolova i poboljšanje opšteg stanja).

Terapija viskosuplementima značajno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba, što je u saglasnosti sa komparativnim kliničkim studijama (13). Viskoznost i elastičnost sinovijalne tečnosti zavisi od koncentracije i molekilske težine datog leka. Ostenil® je preparat male molekulske težine, tokom redovnog i kontinuiranog aplikovanja, jednom nedeljno (uz date instrukcije od strane lekara) u toku 3-5 nedelja, nije bilo neželjenih efekata niti komplikacija od strane gastrointestinalnog trakta, kao ni mišićno-skeletnih komplikacija.

ZAKLJUČAK

Lečenje hialuronskom kiselinom pokazalo se efikasno kod bolesnika koji imaju osteoartrzu jednog zgloba, odnosno kolenih zglobova. Radi se o izvanredno snažnom stimulatoru obnavljanja zglobne hrskavice i veoma potentnom leku u terapiji teških oblika osteoartrisa.

LITERATURA

1. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet 2005; 365: 965-973.
2. Martino F. Muskuloskeletal Sonography tehnicue, Anatomy, Semeiotics and Pathological Findings in Rheumatic Diseases, Springer-Verlag 2006.

3. Mihajlović V. Fizikalno lečenje artroza zglobova, Acta Rheumatologica, Belgradensia, XII Kongres reumatologa Jugoslavije, Igalo 1998 god., 66.
4. D'Agostino, M.A., Conaghan, P., Le Bars, M., Baron, G., Grassi, W. Martin-Mola, E. et al. (2005) EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 64: 1703-1709.
5. Conaghan P et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility. Ann Rheum Dis 2005; 64:1710-1714.).
6. Branković S, Džimić A, Stefanović D. Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Subotica, 2012 .55
7. Park NG, Kim WG, Choi YM. Risk Factors for symptomatic knee osteoarthritis in Koreans. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2002; abstract 297.
8. Szoek C, Dennerstein L, Guthrie J, Clark M, Cicuttini F. The relationship between prospectively assessed bodyweight and physical activity and prevalence of radiological knee osteoarthritis in postmenopausal women. J Rheumatology 2006; 33:1835-1840.
9. Qvistgaard, E., Christensen, R., Torp-Pedersen, S. and Bliddal, H. (2006a) Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. Osteoarthritis Cartilage 14: 163-170
10. Wright K. Et al: „Viscosupplementation for osteoarthritis“ Am.J. Orthop. Feb 2000:80-89.
11. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE. Hialuronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. Am J Sports Med. 2009; 37:1636-44.
12. Frampton JE. Hyalan G-F 20 single injection formulation. Drugs Aging. 2010;27:2277-85.
13. Kalay S. The effectiveness of intra-articular hyaluronic acid treatment in primary knee osteoarthritis. Specialization thesis. Ankara, Turkey, 1997.

ENGLISH

VISCOSUPPLEMENTATION - NEW APPROACH IN OSTEOARTHRITIS KNEE JOINTS TREATMENT

Petkovic Z.¹, Muratovic M.², Mirkovic J.¹, Novakovic T.¹, Milinic S.¹, Smiljic Lj.¹, Trajkovic R.¹, Fajertag M.³

¹University of Pristina, Faculty of Medicine, Kosovska Mitrovica

²International University of Novi Pazar, Department of Psychology, Novi Pazar,

³Health Center Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Results of this study indicate the importance of a detailed rheumatologic examination of persons older population, as well as the importance of early intensive therapy during the first weeks of illness. The new group of drug officially accepted by the WHO/ ILARS is Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SADOA). Viscosupplementation may be defined as restoration of the rheological properties of the synovial fluid by injection of viscoelastic substances into the joint. Hyaluronan belongs to the SADOA. Only this adequate approach in treatment of osteoarthrosis can lead to proper functional status and delay surgical approach in treatment of this disease.

Key words: osteoarthrosis, criteria, treatment, hyaluronan

HIPERTROFIJA MIOKARDA LEVE KOMORE U ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJi I UTICAJ PRIMENJENE TERAPIJE

AUTORI

Antić G.¹, Marčetić Z.²

¹ KBC Priština, Gračanica

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Arterijska hipertenzija (AH) je definisana kada je sistolni krvni pritisak 140 mmHg ili više, dijastolni krvni pritisak 90 mmHg ili više, ili kada se uzima antihipertenzivna terapija. Jedna od posledica AH je hipertrofija miokarda leve komore (HMLK). Cilj rada je bio da se ukaže na ponašanje HMLK u smislu njene evolucije tj. regresije ili pak progresije kod bolesnika na odgovarajućem terapijskom tretmanu (ACE-inhibitori, beta-blokatori, Ca-antagonisti, diuretici), kao i da se prouči ponašanje hipertrofinog miokarda leve komore u odnosu na vrstu i karakter terapije tj. primenom monoterapije, politerapije ili pak nepridržavanjem propisane terapije. Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 120 bolesnika ženskog i muškog pola sa dijagnostikovanom HMLK u AH. Bolesnicima je ordinirana adekvatna antihipertenzivna terapija kojom su bili tretirani i praćeni narednih šest meseci. Tokom hospitalizacije krvni pritisak je meren svakodnevno, zatim na dvonedeljnim kontrolama i 24-časovnim praćenjem krvnog pritiska u intervalima od dva meseca, tokom narednih šest meseci. Tokom hospitalizacije je rađeno ehokardiografsko ispitivanje koje je ponavljano po isteku perioda praćenja od šest meseci a merena je debljina septuma u sistoli-IVS, debljina zadnjeg zida u sistoli-PWT kao i dijastolni dijametar leve komore-LVID. Na osnovu dobijenih podataka izračunavan je indeks mase leve komore-IMLK po formuli Američkog udruženja ehokardiografista (ASE) korigovan u odnosu na površinu tela. Na osnovu dobijenih rezultata smo zaključili da je postignuto statistički značajno smanjenje IMLK primenom adekvatnog terapijskog tretmana. Najznačajnije smanjenje IMLK je postignuto u grupi ispitanika sa dužinom trajanja AH od 0 do 5 godina. Najveći broj bolesnika sa regulisanom AH bio je tretiran kombinacijom lekova ACE-inhibitor+beta-blokator. Primenom kombinacije lekova ACE-inhibitor + beta-blokator postignuta je regresija HMLK kod najvećeg broja bolesnika ali je kvalitativno najveći stepen regresije HMLK postignut primenom kombinacije lekova ACE-inhibitor+beta-blokator+Ca-antagonist, dok je primenom samo ACE-inhibitora taj stepen regresije bio najmanji. Kod svih bolesnika koji su neredovno uzimali terapiju došlo je do progresije HMLK u AH.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, hipertrofija miokarda leve komore, terapija.

UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je definisana kada je sistolni krvni pritisak 140 mmHg ili više, dijastolni krvni pritisak 90 mmHg ili više, ili kada se uzima antihipertenzivna terapija (1).

AH je posledica delovanja jednog ili više faktora čiji su krajnji efekti povišenje udarnog, odnosno, minutog volumena srca i/ili periferne vaskularne rezistencije. U najvažnije etiološke faktore se ubrajaju (1): genetski faktori, neadekvatan unos soli, renalni mehanizmi, defekti u celularnim transportnim mehanizmima, simpatički nervni sistem, renin-angiotenzin sistem, hiperinsulinemija i insulinska rezistencija, endotelna disfunkcija.

Hipertenzivne komplikacije nastaju direktnim tj. hemodinamskim dejstvom AH na srce i krvne sudove i dobo reaguju na antihipertenzivnu terapiju. Od njih su najznačajnije: ubrzana-maligna faza AH, hemoragični moždani udari, kongestivna srčana insuficijencija, nefroskleroza, aortna disekcija. Aterosklerotične komplikacije su pak rezultat ubrzane ateroskleroze i ispoljavaju se kroz ishemijsku bolest srca, naprasnu srčanu

smrt, srčane aritmije, aterotrombotične moždane udare i perifernu vaskularnu bolest.

Jedna od posledica AH je i hipertrofija miokarda leve komore (HMLK). Ona predstavlja proces prilagodavanja miokarda na povećan rad nastao usled opterećenja češće i izraženije pritiskom nego zapreminom. Istraživanja su dokazala da je HMLK izraz fiziološkog a zatim patološkog procesa i da predstavlja jedan od najznačajnijih činilaca rizika za nastanak ishemijske bolesti srca zbog promena kako na velikim, epikardnim arterijama, tako i na malim, intramiokardnim arteriolama (2, 3). Sa druge strane, regionalna miokardna ishemija oko žarišta nekroze u infarktu miokarda dovodi, tokom ponovnog oblikovanja, do regionalne HMLK. Prema tome, miokardna ishemija može biti posledica ali i uzrok HMLK. U HMLK postoji nesklad između mase miokarda i koronarnog protoka (4). Udruženost HMLK i miokardne ishemije može biti potencijalni rizik od naprasne srčane smrti (5, 6).

Dakle, HMLK predstavlja nenormalno povećanje mase leve komore koje može biti primarno tj. idiopatsko, ili sekundarno kao posledica adaptivne konsekvence

brojnih patoloških kardiovaskularnih stanja. Histološki, hipertrofija leve komore se definiše kao povećanje volumena kardiomiocita (7), bez pridružene hiperplazije tj. povećanja broja ćelija, jer je srčano tkivo sastavljeno od ćelija koje nemaju sposobnost mitotskih deoba (8). Na autopsiji, HMLK postoji kada je apsolutna masa leve komore veća od 200 gr (1).

HMLK predstavlja remodelovanje leve komore u pokušaju normalizacije zidnog stresa (1). Mnogobrojni patološki procesi koji deluju na miokard leve komore i povećavaju sistolni ili dijastolni stres kao što su AH, valvularne srčane mane (stenoza aortnog zaliska, insuficijencija aortnog i mitralnog zaliska), regionalni ili globalni ispadi u kontraktilnosti mogu uzrokovati hipertrofiju i kasnije insuficijenciju leve komore. Najčešći uzroci HMLK su AH i gojaznost (9).

U svakom od navedenih stanja HMLK ima cenralnu ulogu u hroničnoj adaptaciji na povećani pritisak ili volumen u sistemskoj cirkulaciji, tj. važna je kompenzatorna mera za oštećenu kontraktilnost ili postojeće hemodinamsko opterećenje (stres), ali istovremeno u njoj postoji osnova za početak patološkog procesa (10, 11, 12). Kada hipertrofična masa leve komore pređe kritičnu granicu, nastaviće svoju samostalnu evoluciju i delovaće kao samostalan faktor rizika daljeg kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

U dijagnostici HMLK se danas koriste brojne metode: radiografske i radionuklearne, elektrokardiografija (EKG), ehokardiografija, ventrikulografija, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca.

CILJ RADA

Shodno navedenoj problematici cilj rada je:

1. da se ukaže na ponašanje HMLK u smislu njene evolucije tj. regresije ili pak progresije kod bolesnika na odgovarajućem terapijskom tretmanu (nefarmakološkom i farmakološkom-ACE-inhibitori, beta-blokatori, Ca-antagonisti, diuretici);

2. da se prouči ponašanje hipertrofanog miokarda leve komore u odnosu na vrstu i karakter terapije tj. primenom monoterapije, politerapije ili pak nepridržavanjem propisane terapije;

3. uočiti prednost načina lečenja u toku prirodne evolucije AH.

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 120 bolesnika ženskog i muškog pola, hospitalizovanih na odeljenju kardiologije, KBC Priština-Gračanica, sa dijagnostikovanom HMLK u AH. Bolesnicima je ordinirana adekvatna antihipertenzivna terapija kojom su bili tretirani i praćeni narednih šest meseci.

Dijagnoza AH i HMLK u AH postavljena je na osnovu:

1. anamnestičkih podataka o bolesniku

2. vrednostima krvnog pritiska (tokom hospitalizacije i prilikom kontrolnih pregleda, uključujući i 24-časovno praćenje krvnog pritiska)

3. EKG kriterijuma za HMLK u AH, i

4. ehokardiografskih kriterijuma za HMLK u AH.

U zavisnosti od primenjene antihipertenzivne terapije bolesnici su bili odeljeni u tri grupe:

1. bolesnici sa HMLK u AH tretirani monoterapijom

2. bolesnici sa HMLK u AH tretirani politerapijom

3. bolesnici sa HMLK u AH koji se nisu pridržavali terapije.

Od bolesnika hospitalizovanih na odeljenju kardiologije dobijeni su svi potrebni anamnestički podaci o bolesniku kao i o dotadašnjem toku bolesti.

Tokom hospitalizacije krvni pritisak je meren svakodnevno, zatim na dvonedeljnim kontrolama i 24-časovnim praćenjem krvnog pritiska u intervalima od dva meseca, tokom šest meseci koliko je trajalo istraživanje. Kao kriterijum za povišen krvni pritisak uzete su vrednosti 140-159 mmHg za sistolni, odnosno 90-99 mmHg za dijastolni krvni pritisak (JNC-VI-1997. god.).

U više navrata je bolesnicima rađen EKG (i tokom hospitalizacije i prilikom kontrolnih pregleda) a kriterijum kojeg smo se pridržavali prilikom dijagnostikovanja HMLK u AH bio je Sokolow-Lyon indeks (zbir amplitude S zupca u V1/V2 i R zupca u V5/V6 jednak ili veći od 35 mm).

Tokom hospitalizacije je rađeno ehokardiografsko ispitivanje koje je ponavljano po isteku perioda praćenja od šest meseci a merena je debljina septuma u sistoli-IVS, debljina zadnjeg zida u sistoli-PWT kao i dijastolni dijametar leve komore-LVID, gde je kao kriterijum za HMLK u AH uzimana vrednost od 11 mm i više za IVS i PWT a 56 mm i više za LVID. Na osnovu dobijenih podataka izračunavan je indeks mase leve komore - IMLK po formuli Američkog udruženja ehokardiografista (ASE)(13), korigovan u odnosu na površinu tela. Normalne vrednosti iznose za muškarce 134 g/m², a za žene 110 g/m².

Svim bolesnicima su rađene rutinske laboratorijske analize, između ostalog, i zbog utvrđivanja i praćenja pridruženih faktora rizika za bolesti kardiovaskularnog sistema.

Za ispitivanje značajnosti razlike između poređenih grupa korišćeni su: za parametarska obeležja - Studentov T-test, a za neparametarska obeležja - Hi kvadrat test.

REZULTATI

Tabela 1. Uporedni nalaz vrednosti arterijskog krvnog pritiska (sistolnog i dijastalnog) pre i posle medikamentnog lečenja i prema polu ispitanika

Pol	Sistolni (mmHg)		Dijastolni (mmHg)	
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije
Ženski 54 (45%)	182.02	140.10	110.77	86.15
Muški 66 (55%)	182.90	142.30	110.90	87.70

Statističkim testiranjem pomenutih vrednosti Studentovim T-testom nađeno je da postoji statistički značajna razlika između navedenih vrednosti sistolnog i dijastalnog krvnog pritiska, tj. p<0.05. Odnosno, bez obzira na pol bila je moguća adekvatna terapija krvnog pritiska.

Tabela 2. Tri uporedna (uslovna) stadijuma trajanja AH i zastupljenost ispitanika prema polu

Dužina trajanja AH	M	Ž	Ukupno
0-5 godina I	20 (16.7%)	13 (10.8%)	33 (27.5%)
5-10 godina II	18 (15%)	19 (15.8%)	37 (30.8%)
Preko 10 godina III	28 (23.3%)	22 (18.3%)	50 (41.7%)

Najveći broj ispitanika je bio u III grupi sa dužinom trajanja AH preko 10 godina.

Svi ispitanici su zadovoljavali ehokardiografske kriterijume za HMLK. Srednje vrednosti IMLK pre lečenja su iznosile 151.5 g/m² a nakon terapijskog tretmana 135.05 g/m² što pokazuje da je došlo do smanjenja mase leve komore u toku lečenja a statističkim upoređivanjem Studentovim-T testom dobijenih vrednosti nađeno je da postoji statistički značajna razlika, tj. $p < 0.05$.

Tabela 3. Rezultati terapije u pogledu smanjenja IMLK u zavisnosti od dužine trajanja AH i prema polu

Pol	IMLK	Ispitivane grupe prema AH (g/m ²)		
		I	II	III
M	IMLK I	144.8	161.0	147.5
M	IMLK II	125.3	145.5	143.6
Ž	IMLK I	139.3	142.9	148.4
Ž	IMLK II	125.2	124.7	138.3

U svim ispitivanim grupama je smanjen IMLK a najviše u I grupi koju čine ispitanici sa najmanjom dužinom trajanja AH što se zapravo i očekivalo jer se ovde postižu najbolji rezultati u pogledu regresije HMLK u AH.

Tabela 4. Uporedni prikaz bolesnika kod kojih je došlo do regulisanja AH a u zavisnosti od primenjene terapije

Grupe lekova	ACE-inhibitor	ACE-inhibitor + beta-blokator	ACE-inhibitor + beta-blokator + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + diuretik	ACE-inhibitor + beta-blokator + diuretik + beta-blokator
(g/m ²)	27	45	3	14	15	3
Procenat	22.5%	37.5%	2.5%	11.67%	12.5%	2.5%

Monoterapijom (ACE-inhibitor) tretirano je 27 (22.5%) bolesnika a ostatak kombinacijom lekova (politerapija) pri čemu je najviše bolesnika, 45 (37.5%) regulisalo AH primenom kombinacije ACE-inhibitor+ beta-blokator.

Tabela 5. Prikaz smanjenja IMLK pomoću izabranih lekova izraženo u g/m² i procentualno

Grupa lekova	ACE-inhibitor + beta-blokator + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + diuretik + beta-blokator	ACE-inhibitor + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + diuretik	ACE-inhibitor + beta-blokator	ACE-inhibitor
(g/m ²)	27.7	23.5	18.6	17.7	14.1	12.4
Procenat	16.4%	15%	13.1%	10.7%	10.2%	9.8%

Uočava se da je primenom ACE-inhibitora došlo do regresije HMLK od 12.4 g/m² (9.8%) što ujedno predstavlja i najmanju postignutu regresiju dok je kombinacijom lekova ACE-inhibitor+beta-blokator+Ca-antagonist postignuta najveća regresija u ovoj studiji, 27.7 g/m² (16.4%).

Tabela 6. Uporedni pregled nepromenjenosti i progresije HMLK u zavisnosti od (ne)uzimanja terapije

Uzimanje terapije	Progresija HMLK	Nepromenjena HMLK	Ukupno
Neredovno	9 (7.5%)	-	9 (7.5%)
Redovno	7 (5.8%)	3 (2.5%)	10 (8.3%)
Ukupno	16 (13.3%)	3 (2.5%)	19 (15.8%)

Od ukupno 120 (100%) ispitanika u zavisnosti da li su redovno koristili terapiju ili ne, HMLK je ostala nepromenjena u 3 (2.5%) bolesnika a dalja progresija je registrovana kod 16 (13.3%) bolesnika.

Kod svih 9 (7.5%) bolesnika koji nisu redovno uzimali terapiju došlo je do progresije HMLK. Od 10 (8.3%) bolesnika koji su redovno uzimali terapiju kod njih 3 (2.5%) je HMLK ostala nepromenjena, dok je kod 7 (5.8%) bolesnika došlo do progresije HMLK.

DISKUSIJA

Framinghamska studija je pokazala da je HMLK nezavisan prtilac uzrasta, krvnog pritiska, valvularnih mana, gojaznosti i postinfarktne stanja (14). Autopsijski podaci su pokazali da IMLK raste između treće i sedme decenije u žena a ostaje relativno stabilan u muškaraca (15). Manja zastupljenost žena u odnosu na muškarce u periodu pre menauze (do 40. godine života) objašnjava se relativnom hormonalnom zaštićenošću žena u fertilnom periodu dok se ta razlika gubi nakon menopause (15). Ovo govori o uticaju hormona na masu levog ventrikula (16). U odmakloj životnoj dobi sposobnost za razvoj miokarde hipertrofije kao odgovor na povećanje afterloada može biti smanjen. Kod oba pola nađeno je smanjenje leve ventrikularne mase u osoba preko 70 godina (1).

Bolesnici kod kojih se tokom noći održavaju povišene vrednosti krvnog pritiska (tzv. nondipper) imaju veću učestalost HMLK (1). U bolesnika sa graničnom AH učestalost HMLK određene ehokardiografski iznosi 12%, dok je u bolesnika sa blagom AH 20%. U starijih osoba sa izolovanom sistolnom AH nađena je prevalencija od 26% (17).

HMLK u AH je od izuzetnog kliničkog značaja. Tri su razloga za to (18, 19).

Prvi, HMLK je nezavisan faktor rizika za nastanak infarkta miokarda, naprasne srčane smrti i srčane insuficijencije. Rezultati Framinghamske studije su pokazali da 35% muškaraca i 20% žena umre unutar pet godina od pojave ehokardiografskih znakova HMLK (2).

Drugo, HMLK je mnogo češća nego što se ranije mislilo. Osobe sa blagom AH imaju 2-3 puta češće EKG znake za HMLK, a 10 puta češće kod težih oblika AH u poređenju sa normotenzivnim osobama. Učestalost EKG znakova HMLK se kreće do 8%. Ehokardiografski utvrđena HMLK je mnogo češća u bolesnika sa AH nego što se to EKG-om utvrđuje. Učestalost se kreće od 12 do 60% u zavisnosti od visine krvnog pritiska, starosti, pola i telesne težine.

Treće, lečenje AH može da dovede do regresije HMLK i time da ovaj značajni morbidogeni faktor modifikuje.

HMLK je nasuprot ranijim shvatanjima rana komplikacija AH kao i prtilac u njenoj evoluciji, ali i nezavisni činilac, smatra se "zloslutnim" prognostičkim znakom ili "belegom smrti", jer ona predstavlja veću miokardnu ranjivost sa sklonošću ka miokardnoj ishemiji, povećanoj ektopičnoj aktivnosti srca kao i naprasnoj srčanoj smrti (1).

Mogućnost regresije mase leve komore efektivnim smanjenjem krvnog pritiska demonstrirana je u preko 400 kliničkih studija. Međutim, u malom broju studija su bolesnici praćeni dugoročno, tako da nije bilo moguće direktno potvrditi da li regresija HMLK neposredno popravlja i udaljeno preživljavanje. Jednom meta-analizom

studija utvrđeno je da kontrola AH terapijom beta-blokatorima, ACE-inhibitorima i Ca-antagonistima dovodi do regresije HMLK, dok pri tome diuretici redukuju dimenzije šupljina ali ne izazivaju regresiju hipertrofičnog miokarda. Rezultati ovog ispitivanja o stepenu uticaja pojedinih lekova u smislu monoterapije i kombinacija lekova u smislu politerapije u potpunosti su saglasni sa nalazima tih studija. Pri tom je važno napomenuti da je u novijim studijama dokazano da, sem regulisanja AH i redukcija telesne težine povoljno utiče na regresiju HMLK (20, 21). Redukcija HMLK sprečava progresivno propadanje sistolne funkcije a najčešće je praćena i poboljšanjem dijasolne funkcije.

Takođe, novije studije jasno ukazuju da bolesnici kod kojih nakon dugotrajne terapije ili pak prilikom nepridržavanja propisane terapije nije došlo do regresije HMLK imaju značajno veću učestalost kardiovaskularnih komplikacija (22).

Odgovore na pitanja zašto kod nekih bolesnika i pored redovnog uzimanja adekvatne terapije postoji nepromenjenost stepena HMLK ili čak progresija treba tražiti u dugogodišnjem trajanju AH, rezistenciji na primenjenu terapiju, postojanju gojaznosti i pridruženih bolesti kao što je diabetes mellitus što poništava pozitivne efekte primenjene terapije.

ZAKLJUČAK

1. Postignuto je značajno smanjenje IMLK primenom adekvatnog terapijskog tretmana;
2. Najznačajnije smanjenje IMLK je postignuto u I grupi ispitanika sa dužinom trajanja AH od 0 do 5 godina;
3. Najveći broj bolesnika sa regulisanom AH bio je tretiran kombinacijom lekova ACE-inhibitor+beta-blokator;
4. Primenom kombinacije lekova ACE-inhibitor+beta-blokator postignuta je regresija HMLK kod najvećeg broja bolesnika ali je kvalitativno najveći stepen regresije HMLK postignut primenom kombinacije lekova ACE-inhibitor+beta-blokator+Ca-antagonist, dok je primenom samo ACE-inhibitora taj stepen regresije bio najmanji;
5. Kod svih bolesnika koji su neredovno uzimali terapiju došlo je do progresije HMLK u AH.

LITERATURA

1. Antić G.: Evaluacija hipertrofije miokarda leve komore u esencijalnoj arterijskoj hipertenziji u zavisnosti od primenjene terapije. Magistarski rad. Priština, 1999.
2. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.*, 1990; 322:1561-6.
3. Levy D., Garrison R.J., et al.: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort, the Framingham Heart Study. *Ann Int Med.*, 1989; 110:101-8.
4. Pearson A.C., Pasierski T., Lebovitz A.J.: Left ventricular hypertrophy: diagnosis, prognosis and management. *Am Heart J.*, 1991; 1:148-157.
5. Dunn F.G., Pringle S.D.: Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. *Am J Card.*, 1987; 60:191-221.
6. Hittinger L., Mirsky L., Shen Y.T., et al.: Hemodynamic mechanisms responsible for reduced subendocardial coronary reserve in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1995; 92:978-986.
7. Becker H.E., Anderson R.H.: *Cardiac pathology*. London, Gower Medical Publishing, 1983.
8. Lazić S.: Procena dijasolne funkcije leve komore u arterijskoj hipertenziji. Doktorska disertacija. Kosovska Mitrovica, 2010.
9. Kljajić S.: Senzitivnost i specifičnost elektrokardiograma u ehokardiografski dokazanoj hipertrofiji miokarda leve komore. Magistarski rad. Kosovska Mitrovica, 2009.
10. Grossman W.: Cardiac hypertrophy: useful adaptation of pathologic proces. *Am J Med.*, 1980; 69:576-584.
11. Simone G., Lornezo L., Maccia D., et al.: Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol.*, 1987; 60:1317-1327.
12. Lorell B.J., Grossman W.: Cardiac hypertrophy-consequences for diastole. *J Am Coll Cardiol.*, 1987; 9:1189-1192.
13. Devereux R.B., Reichek N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*, 1997; 55:613-618.
14. Levi B.J., Anderson K.M., Savage D.D., et al.: Echocardiographic detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risc factors. *Ann Intern Med.*, 1988; 108:7-13.
15. Klizman D.W., Scholz D.G., Hagen P.T., et al.: Age related changes in normal human hearts during the first 10 decades of the life, Part II (Maturity), A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20-29 years-old. *Mayo Clin Proc.*, 1988; 63:137-146.
16. Garavaglia G.E., Messerly F.H., Schieder R.E., et al.: Sex differences in cardiac adaptation to essential hypertension. *Eur Heart J.*, 1989; 10:1110-1114.

17. Drayer J., Weber M.A., De Young J.L.: Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med.*, 1983; 143:90-92.
18. Hadži Pešić M. Lj.: Hipertrofija miokarda leve komore u arterijskoj hipertenziji i progresija u srčanu insuficijenciju. Zbornik radova: Hipertrofija miokarda leve komore. Niška Banja, 1997; 43-50.
19. Mancía G.: Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Eur Heart J.*, 1996; 17:7-9.
20. Dahla A.B.: Regression of left ventricular hypertrophy, are there differences between antihypertensive agents. *Cardiology*, 1992; 81, 307.
21. Dahlof B., Pennert K., Hansson L.: Reversal of LVH in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypert.*, 1992; 5:95-110.
22. Gobner R.: Major new developments affecting treatment and prognosis in hypertension. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am.*, 1990; 73:97-114.

ENGLISH

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN ARTERIAL HYPERTENSION AND INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Antić G.¹, Marčetić Z.²¹ Clinical Hospital Center Priština-Gračanica² Medical Faculty University of Priština-Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Arterial hypertension (AH) is defined when systolic blood pressure is equal or higher than 140 mm, diastolic equal or higher than 90 mmHg, or using of antihypertensive therapy. One of consequences of AH is left ventricular hypertrophy (LVH). Aim of this work was to estimate evolution (progression or regression) of LVH during adequate antihypertensive therapy (ACE-inhibitors, beta-blockers, Ca-antagonist, diuretic) and also to study behavior of hypertrophic myocardium of left ventricle comparing with type and character of therapy, meaning of mono, polytherapy or in situation when patients are not using antihypertensive therapy. Investigation included 120 patients, males and females, with diagnosis of LVH in AH. Adequate therapy was prescribed to all patients and they were followed in period of 6 months. During the hospitalization blood pressure was measured every day, on controls every two weeks after that and also by 24 hours TA monitoring which was repeated every two months in following period of 6 months. Also, during the hospitalization we performed echocardiographic examination which was repeated at the end of following period of 6 months. We measured thickness of septum in systole-IVS, thickness of last wall in systole-PWT, and diastolic diameter of left ventricle, LVID. Based on these informations we measured left ventricle mass index-IMLK based on formula of American Echocardiographic Society (ASE) and corrected due to body surface. We concluded that exist statistically significant regression of IMLK with using of adequate therapy. Most significant reduction of IMLK was in patients in whom AH lasting from 0 to 1 year. Most of the patients with regulated AH were treated with combination ACE-inhibitors + beta blockers and in largest number of the patients reduction of IMLK was achieved with that combination. But, qualitative best results were in group of patients treated with combination ACE-inhibitors + beta blockers + Ca-antagonist while worse results were in group treated only with ACE-inhibitors. In all patients without regular antihypertensive therapy we registered progression of LVH in AH.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, therapy

PRIMENA KALCIJUMA I VITAMINA D3 U PREVENCIJI OSTEOPOROZE U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH KORTIZONOIDIMA

AUTORI

Nestorović V.¹, Mirić D.², Mirić M.³, Petković Z.⁴, Smilić Lj.³, Smiljić S.¹, Nestorović D.⁵

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Interna Klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁵ Dom zdravlja Medikus Univerzalis, Kruševac

SAŽETAK

Jatrogena osteoporoza javlja se često kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji u dužem vremenskom intervalu koriste kortikosteroide. Cilj ovog rada je da se prouči preventivni efekat aplikacije kalcijuma (1250 mg / dan) i vitamina D3 (400I.U) u prevenciji nastanka jatrogene osteoporoze u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa a koji su lečeni kortikosteroidima. Preparati kalcijuma i vitamina D3 administrirani su u kombinovanom lečenju 36 pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Primali su kortikosteroide u dnevnoj dozi 5-40 mg (prednizolon tabl), prosečne doze 20,8 mg. Pratili smo i vršili procenu gustine koštanog tkiva osteodenzitometrom u predelu proksimalnih falangi šake, određivali koncentracije vitamina D3, kalcijuma iz seruma ispitivanih osoba. Unos kalcijuma i vitamina D3 u toku 6 meseci (jedna tableta dnevno) dovodi do sprečavanja gubitka gustine koštane mase. Koncentracije vitamina D3 u krvnom serumu kao i ukupnog kalcijuma su bile u opsegu donjih granica referentnih vrednosti. Terapijski efekat vitamina D3 ogledao se u normalizaciji metabolizma holekalciferola u organizmu aktiviranjem apsorpcije kalcijuma iz creva i sprečavanjem nastanka jatrogene osteoporoze usled dugotrajne aplikacije kortikosteroida. Kombinovano administriranje preparata kalcijuma i vitamina D3 klinički je efikasno u prevenciji nastanka jatrogene osteoporoze kod obolelih od reumatoidnog artritisa a koji su pod konstatnom terapijom kortikosteroida u periodu od tri meseca.

Ključne reči: reumatoidni artritis, osteoporoza, vitamin D3, kalcijum, osteodenzitometrija.

UVOD

Kost predstavlja metabolički aktivno tkivo koje se konstatno stvara i razgrađuje i ponovo formira tokom života. Ovi procesi zavise od osteoblastne i osteoklastne aktivnosti (1). Na funkciju koštanih ćelija utiču mnogobrojni faktori (genetski, metabolički, nutritivni, hormoni, mehaničko opterećenje lokomotornog aparata, aplikacija kortikosteroida i dr. Čvrstinu kosti čine kvalitet kosti (mikro i makroarhitektura, mineralizacija, kolagene veze i mikrofrakture) i kvantitet kosti (gustina kosti). Poznata je činjenica da dugotrajna primena kortikosteroida može da dovede do pojave osteopenije i osteoporoze jer kortikosteroidi imaju direktan uticaj na kosti izazivajući povećanje koštane resorpcije. Kortikosteroidi imaju dvostruko inhibitorno dejstvo na metabolizam kalcijuma u organizmu: dovode do smanjene apsorpciju kalcijuma iz creva i povećanog lučenje kalcijuma iz bubrega. Osteoporoza se javlja u preko 50% obolelih koji su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima (1 - 9). Pored toga pacijentima sa komorbiditetom se savetuje ograničena upotreba diuretika i redukcija unosa natrijum hlorida. U pojedinim slučajevima preporučuje se upotreba kalcitonina, bisfosfonata, natrijum fluorida ili anaboličkih steroida. Pacijentima se savetuje adekvatan higijensko-dijetetski režim ishrane i fizičke aktivnosti kao i primena bioloških dodataka hrani kalcijuma i vitamin D3 u preven-

tivi nastanka gubitka koštane mase. Poznato je recimo da osobe koje žive u mediteranskim zemljama i koje u jelovniku imaju dosta morske ribe manje oboljevaju od reumatoidnog artritisa.

Vitamin D stimuliše formiranje i sazrevanje kostiju i utiče na diferencijaciju prekursora koštanih ćelija. Pored navedenih efekata vitamin D ima i endokrinu funkciju gde je ključni efektor tkivo bubrega. Hidroksilacijom u ćelijama proksimalnih tubula a zatim i hepatocita stvara se hormon 1,25-dihidroksi D3 koji preko steroidnih hormona reguliše transkripciju gena (genomski efekat) i ćelijski transport kalcijuma (negenomski efekat). Navedene efekte vitamin 1,25 D3 postiže posredstvom receptora koji su locirani na semipermeabilnoj ćelijskoj membrani ili u jedru ćelije.

Smanjeni nivo vitamina D dovodi do povećane učestalosti autoimunih bolesti (multipla skleroza, reumatoidni artritis, zapaljenska bolest creva). Receptori vitamina D se nalaze u mnogim vrstama ćelija imunog sistema (10, 11), uključujući i T-limfocita i reguliše posebno funkciju T-pomoćnih ćelija (što je važno za inhibiciju autoimunih procesa T helper 1 odgovora). Eliminacija vitamina D ili smanjen broj receptora u eksperimentima na životinjama dovodi do povećanja zapaljenjskih procesa npr. kolitisa. Druge studije pokazuju da uzimanje vitamina D u reumatoidnom artritisu štiti pacijente od nastanka osteoporoze. Polimorfizam genet-

skih varijanti receptora ćelija za vitamin D imaju za posledicu smanjen afinitet receptora za vitamin D i povećan rizik za razvoj autoimunih bolesti (12).

Kombinacija vitamina D i kalcitonina pozitivno utiče na koštanu gustinu. Kalcitonin inhibiše aktivnost a u kostima i smanjuje koštanu resorpciju. Kombinacija vitamina D i kalcitonina povećava trabekularnu koštanu masu i sprečava pad kortikalne koštane mase u osteoporozu (13). Kalcitonin sam ili sa malim dozama vitamina D povećava koštanu masu u periodu od dve godine. Imajući u vidu gore navedene činjenice cilj ovog rada je da se prouči preventivni efekat bioloških dodataka hrani kalcijuma i vitamina D3 u prevenciji nastanka jatrogene osteoporoze u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa tretiranih kortizonoidima.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje je bilo uključeno 36 žena starosti 28 - 69 godina sa reumatoidnim artritismom. Dijagnozu reumatoidnog artritisa postavljena je na osnovu DAS 28 skora. Na osnovu DAS 28 skora sve pacijente smo podelili na osnovu stepena aktivnosti bolesti u tri grupe (visoka aktivnost, niska aktivnost i faza remisije) Prvu grupu je činilo 17 pacijentkinja sa DAS skorom većim od 5.1 što je ukazivalo na visoku aktivnost bolesti. Drugu grupu činilo je 9 pacijentkinja čiji DAS 28 je iznosio ispod 3.2 što je ukazivalo na nisku aktivnost bolesti. Deset pacijentkinja sa DAS 28 skorom manjim od 2.6 su smatrane da su u remisiji.

Pacijentkinje sa visokom aktivnošću bolesti (n=17) je primala kortikonoide u prosečnoj dnevnoj dozi od 20.8 mg (Prednizolon, tablete). Pored toga administrirana je i kombinovana dnevna terapija kalcijum karbonata (1250 mg) i holekalciferola (400 IJ). Druga grupa pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovana niska aktivnost (n=9) bolesti primala je kortikonoide u prosečnoj dnevnoj dozi od 11.8 mg (Prednizolon, tablete), ali nisu administrirani kalcijum karbonat i holekalciferol. Kod treće grupe pacijentkinja (n=10) nismo administrirali kortikonoide već samo suplemente (vitamin D3 400 IJ i kalcijum karbonat 1250 mg). Pre uključivanja suplementarne terapije kod svih je urađena ehotomografija bubrega i isključena nefrolitijaza.

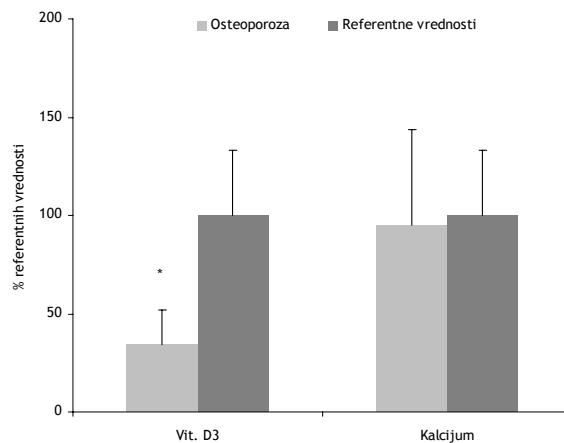
Kod svih pacijentkinja smo pratili gustinu koštanog tkiva ultrazvučnim osteodenzitometrom marke DBM Sonic 1200 (IGEA, Italy) u predelu metafiza proksimalnih falangi šake i to od II do V kao i proksimalnih antroartikularnih zglobova od II do V. Posle šest meseci od sprovedene terapije ponovili smo osteodenzitometrijski pregled. Takođe svim pacijentkinjama određivali smo koncentracije 25 (OH) vitamina D3 pre i posle sprovedene terapije elektrohemijskim metodom (ECLIA) na automatskom aparatu Roche Cobas 411e, a koncentracija kalcijuma u krvi na aparatu Roche Cobas INTEGRA 400 Analyser.

REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 36 žena (n=36) životne dobi 28-69 godina, kod kojih je prethodnim kliničkim ispitivanjima dijagnostikovano reumatoidni artritis. Prosečna starost pacijentkinja u prvoj grupi visokog stepena aktivnosti bolesti iznosila je 39.2±6.6 godina; u drugoj grupi sa niskim stepenom aktivnosti bolesti 42.1±7.5 godina i u trećoj grupi gde su pacijentkinje bile

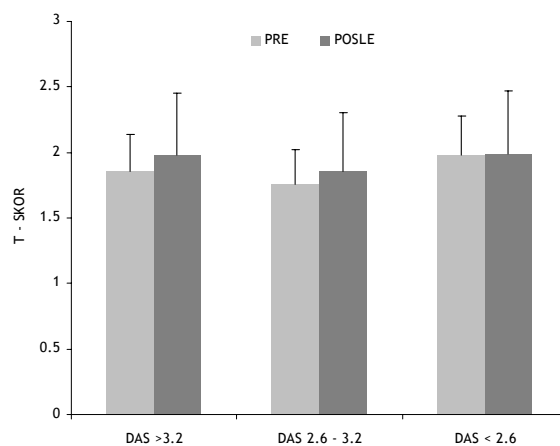
u fazi remisije prosečna starost iznosila je 51.6±9.28 godina. U odnosu na referentne vrednosti koncentracija vitamina D je u grupi sa osteoporozom je bila niža, dok se koncentracija ukupnog kalcijuma u serumu nije značajno razlikovala (Grafikon 1).

Grafikon 1. Koncentracija vitamina 25-OH-D i kalcijuma u serumu kod osteoporoze

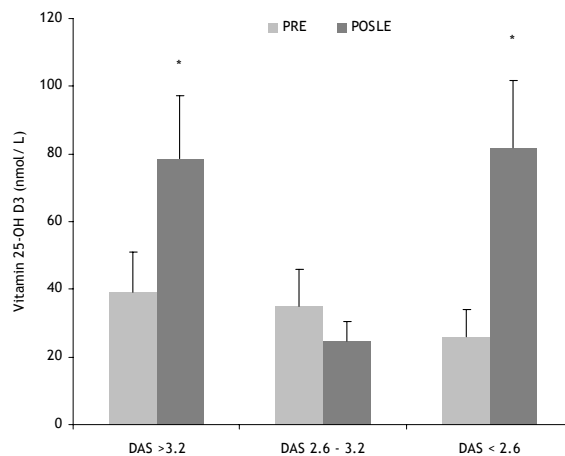


* p < 0.05, u odnosu na kontrolne vrednosti

Grafikon 2. Gustina koštanog tkiva u predelu metafiza proksimalnih falangi šake pre i posle terapije



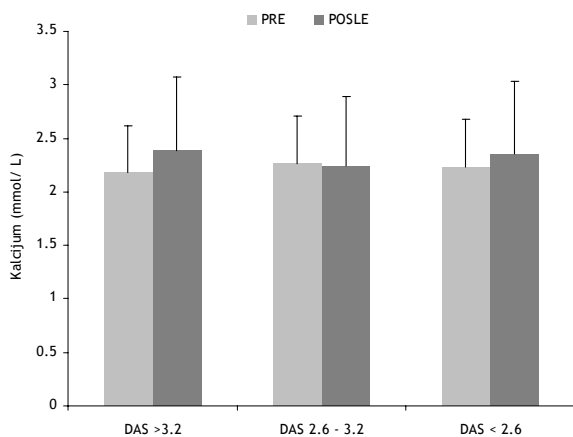
Grafikon 3. Koncentracija vitamina 25-OH-D3 pre i posle terapije



* p < 0.05, posle u odnosu na pre

Kod svih pacijenatkinja odredili smo gustinu koštanog tkiva u predelu metafiza proksimalnih falangi šake, i to od II do V kao i proksimalnih antroartikularnih zglobova od II do V, i dobili sledeće rezultate: u prvoj grupi pacijenatkinja sa visokom aktivnošću bolesti T skor iznosio je 1.86 ± 0.42 , kod druge grupe pacijenatkinja 1.76 ± 0.32 a kod treće grupe 1.98 ± 0.21 (Grafikon 2). Pacijenatkinje koji su primale terapiju kortizonoidima prosečne dnevne doze 20.8 mg u toku šest meseci kao i terapiju suplementima izgubile su neznatno gustinu kostiju u predelu falangi leve šake 0.18% (T skor iznosio je 1.98). Pacijenatkinje druge grupe koji su primale terapiju kortizonoidima prosečne dnevne doze 11.8 mg u toku šest meseci bez suplementarne terapije su značajno izgubile gustinu kostiju u predelu falangi leve šake i to oko 0.67% za šest meseci (T skor iznosio je tada 1.86). Trećoj grupi koja je bila u fazi remisije bolesti i kod kojih je osteodenzitometrijom dijagnostikovana osteopenija, administrirana je samo suplementarna dnevna terapija kalcijum karbonata (1250mg) i holekalciferola (400IJ). Kod njih je gustina kostiju u predelu falangi šake bila 0.07% niža nego šest meseci pre (T skor je bio 1.99).

Grafikon 4. Koncentracija vitamina 25-OH-D3 pre i posle terapije



Prosečna koncentracija 25(OH)D3 je kod prve grupe bila 38.97 nmol/L (8,23-63, 28 nmol/L), što je ispod donje linije preporučenih vrednosti (75 - 125 nmol/L). Kod druge grupe pre započete terapije prosečna koncentracija 25(OH)D3 iznosila je 35.24 nmol/L akod treće 25.97 nmol/L . Nakon šestomesečne terapije došlo je do porasta koncentracije 25(OH)D3 kod prve grupe na 78.54 nmol/L , dok je kod druge grupe došlo do pada (Grafikon 3) tako da je prosečna koncentracija 25(OH)D3 bila 24.67 nmol/L , dok je koncentracija kalcijuma od 2.21 mmol/L ($2.17-2.32 \text{ mmol/L}$) bila unutar referentnog dijapazona ($2.16-2.60 \text{ mmol/L}$). Prosečna vrednost kalcijuma je pre započete terapije kod prve grupe bila 2.18 mmol/L ($2.16-2.2 \text{ mmol/L}$) što je na donjim granicama preporučenih vrednosti. Kod druge grupe je pre započete terapije prosečna koncentracija kalcijuma bila 2.26 mmol/L a kod treće 2.23 mmol/L . Nakon šestomesečne terapije je došlo do porasta nivoa kalcijuma kod prve grupe na 2.38 nmol/L , dok je kod druge grupe došlo do pada tako da je prosečna koncentracija kalcijuma u toj grupi bila 2.24 mmol/L (Grafikon 4).

Kod pacijenatkinja koje su koristile vitamin D3 srednja vrednost vitamina 25(OH)D3 je bila 78.54 nmol/L ($78-$

112.6 nmol/L). U celokupnoj populaciji ispitanica relativan deficit vitamina D3 ($25-75 \text{ nmol/L}$) je nađen kod 69.8% a izraziti deficit ($<25 \text{ nmol/L}$) kod 27.1% pacijenatkinja. 78% posto pacijenatkinja sa relativnim deficitom vitamina je uzimalo suplement vitamina D, a u grupi sa izrazitim deficitom suplemet je uzimalo oko 51% pacijenatkinja.

DISKUSIJA

Metaboliti vitamina D preko preko enzimskih puteva i transformacije vezujući se za receptore na površini ćelija (mVDR) ili posredstvom receptora (nVDR) u jedru ćelije ostvaruju efekte na ciljna tkiva (3, 14). U sprezi sa paratiroidnim hormonom, kalcitoninom i polnim hormonima reguliše metabolizam kosti kalcijuma, fosfora i neuromišićne funkcije. U koži se pod uticajem UVB zraka 7-dehidroholesterol pretvara u provitamin D3, a zatim u vitamin D3 (holekalciferol) Tako se obezbeđuje preko 80% potreba organizma za vitaminom D. Drugi izvor vitamina D je ergosterin koji se nalazi u hrani iz kojeg nastaje vitamin D2 (ergokalciferol).

Prirodni vitamin D je biološki inaktivan. Pod uticajem enzima 25 hidroksilaze u jetri vitamin D se aktivira prelazi u 25(OH)D - kalcidiol, aktivni cirkulišući metabolit koji u proksimalnim tubulima bubrega pod uticajem $1-\alpha$ hidroksilaze prelazi u aktivan oblik $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ - kalcitriol. Aktivnost ovog enzima i nastanak kalcitriol stimulišu PTH, hipofosfatemija i hipokalcemija indirektno preko parathormona (15). Estrogen i hormon rasta stimulišu bubrežni enzim 1α hidroksilazu, dok su inhibirajući faktori hiperfosfatemija i kortizol (kortizonoidi). Kalcitriol reguliše interstinalnu apsorpciju kalcijuma, odnosno sintetiše transportni protein za kalcijum u tankom crevu, a pojačava i crevnu apsorpciju fosfora i magnezijuma (16), inhibiše sekreciju i sintezu parathormona i značajan je za normalan metabolizam kosti (17). Oko 75% efekata se ostvaruje vezivanjem za nukleusni vitamin D receptor (VDR). Deficit vitamina D je povezan sa poremećajem metabolizma kalcijuma, osteoblastne aktivnosti, mineralizacije matriksa i koštane mineralne gustine (1, 18).

U metabolizmu kostiju značajnu ulogu ima i kalcitonin. Kalcitonin je polipeptidni hormon koji nastaje u parafolikularnim ćelijama (C-ćelije) štitne žlezde, a manja količina i u neuroendokrinih ćelijama probavnog sistema i pluća. Učestvuje u održavanju homeostaze kalcijuma i fosfata, te u manjoj meri magnezijuma, zajedno sa paratiroidnim hormonom (PTH). Izlučivanje kalcitonina stimuliše porast koncentracije jona kalcijuma u krvnom serumu, kao i gastrina i pentagastrina.

Eksperimentalni radovi a i kliničko iskustvo ukazuju da insuficijencija vitamina D u organizmu može da bude jedan od faktora u nastanku autoimunih bolesti (18). Pored toga, primena kortizonoida dovodi do progresije gubitka koštane gustine osteopenije i osteoporoze (19). Poznato je da vitamin D utiče na metabolizam koštanog tkiva. Efekti vitamina D se ogledaju još i u regulaciji ćelijске proliferacije i diferencijacije. Vitamin D ima imunomodulatorni efekat (19). Utiče na inhibiciju i diferencijaciju u sazrevanju mijeloidno dendritskim ćelijama ali i na ćelije histokompatibilnog kompleksa (CD-80, CD-86, CD-40) kao i na sazrevanje proteina (CD-1a i CD-83). Pored toga vitamin D utiče i na makrofage u fazi antigen prezentujućih ćelija kao i na dendritske ćelije ali dovodi do inhibicije IL-2. Vitamin D3 direktno deluje na T helper-1 i T helper-2 ćelije.

Vitamin 1,25(OH)₂ D₃ smanjuje proliferaciju T helper-1 ćelija, inhibiše proizvodnju IL-2, gama interferona, tumor nekrotizirajućeg faktora alfa i pored toga ima anti-proliferativne efekte (20).

Iz svih navedenih razloga potrebno je pre uvođenja kortizonoida u terapiju reumatoidnog artritisa odrediti BMD, uraditi analizu faktora za frakturu, odrediti bio-hemijske markere pre terapije i nakon tri meseca od sprovedene terapije kortizonoidima, i ukoliko je moguće korigovati osnovnu terapiju kortizonoidima. Ukoliko je potrebno započeti terapiju osteoporoze-osteopenije ali svakako je potrebno uvesti suplementaciju vitaminom D i kalcijumom. Savetuje se oboje od reumatoidnog artritisa koji su na terapiji kortizonoidima da koriste kortizonoidne u što kraćem vremenskom periodu i to kortizonoidne koji imaju kratak poluvek, da održavaju umer-

enu fizičku aktivnost, koriste adekvatnu suplementaciju kalcijuma i vitamina

ZAKLJUČAK

Rezultati nam ukazuju da pacijentkinje sa reumatoidnim artritisom imaju deficit vitamina D koji se uvećava primenom kortizonoida. Suplementarna terapija kalcijuma (1250 mg/ dan) i vitamina D₃ (400 IJ) zaustavlja osteopeniju u pacijentkinja koje boluju od reumatoidnog artritisa i sprečava nastanak jatrogene osteoporoze u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa a koji su lečeni kortizonoidima u periodu od šest meseci.

LITERATURA

1. Vasić A, Relić G, Nestorović V. Osteoporoza, Univerzitet u Prištini Kosovska Mitrovica 2011.g.
2. Hirani V, Primatesa P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing* 2005; 34: 485-491.
3. Vasić A, Nestorović V, et al. Ortopedija reumatologija i fizikalna medicina u rehabilitaciji lokomotornog aparata. Univerzitet u Prištini Kosovska Mitrovica; 2011: 166-167.
4. Lewiecki EM. Benefits and limitations of bone mineral density and bone turnover markers to monitor patients treated for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 15 - 22.
5. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maamer M, Garabedian M, Sebert JL, Fardellone P. Prediction of bone mass density variation by bone remodelling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5175 - 5179.
6. Fisher BAC, Venables PJ. Inhibiting citrullination in rheumatoid arthritis: taking fuel from the fire;“ Department of Rheumatology, Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, London W6 8RF, UK ;² Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, 65 Aspenlea Road, London W6 8LH, UK *Lancet* 370: 657-666, 2007.
7. Gerlag DM, Haringman JJ, Smeets TJ, Zwinderman AH, Kraan MC, Laud PJ, Morgan S, Nash AF, Tak PP. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3783
8. Sen D, Prabana R. Vitamin D in Rheumatoid Arthritis: Panacea or Placebo? Division of Rheumatology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine Missouri, 2012.
9. Post TM, Cremers SC, Kerbusch T, Danhof M. Bone physiology, disease and treatment. Towards disease system analysis in osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 89 - 118.
10. Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the ageing skeleton. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 235 - 240.
11. Gwang GS, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Age* 2012; 31:1733-1739.
12. K. Henriksen, J. Bollerslev, V. Everts and M. A. Karsdal. Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology—Implications for future treatments of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 72:1123-1137.
13. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention . *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 66(Suppl 2):S98-S112.
14. Bartik L, Whitfield GK, Kaczmarek M, Lowmiller CL, Moffet EW, Furrick JK, Hernandez Z, Haussler CA, Haussler MR, Jurutka PW. Curcumin: a novel nutritionally derived ligand of the vitamin D receptor with implications for colon cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem* 2010; 21:1153-1161.
15. Hidalgo AA, Trump DL, Johnson CS. Glucocorticoid regulation of the vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121:372-514.
16. Hidalgo AA, Deeb KK, Pike JW, Johnson CS, Trump DL. Dexamethasone enhances 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ effects by increasing vitamin D receptor transcription *J Biol Chem.* 2011; 286:36228-36237.
17. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007;158:1-235.
18. Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* 2007;46:846-848.

19. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-47.
20. Waleed M. Abuzeid, Nadeem A. Akbar, Mark A. Zacharek. Vitamin D and Chronic Rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:13-17.

ENGLISH

CALCIUM AND VITAMIN D3 IN PREVENTION OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS ON LONG-TERM CORTISONOID TREATMENT

Nestorović V.¹, Mirić D.², Mirić M.³, Petković Z.⁴, Smilić Lj.⁴, Smiljić S.⁴, Nestorović D.⁵

¹ Institute of Physiology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Institute of Biochemistry, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institute of Pathophysiology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Internal Clinic, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

⁵ Medical Care Unit "Medicus Universalis", Kruševac

SUMMARY

Iatrogenic osteoporosis occurs frequently in patients with rheumatoid arthritis who used corticosteroids for a long period of time. The aim of this study was to investigate the preventive effect of calcium application (1250 mg / day) and vitamin D3 (400 IU) in the prevention of iatrogenic osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis, who were treated with corticosteroids. **Materials and Methods:** Preparations of calcium and vitamin D3 were administered in the combined treatment of 26 patients with rheumatoid arthritis. They were receiving corticosteroids at a daily dose 5-40 mg (prednisolone tabl.) , mean dose of 20.8 mg. We estimated the density of the bone tissue with osteodensimeter in proximal phalanges area of the hand. We also measured the 25 (OH) vitamin D3 levels in test subjects, then calcium and phosphate. Intake of calcium and vitamin D during the six months period (one tablet/day), leads up to preventing loss of bone density. Vitamin D3 (25 OH) levels in the serum were within normal ranges. Concentrations of total serum calcium and phosphate concentrations were also within the range of normal values. Therapeutic effect of vitamin D3 was reflected in the normalization of cholecalciferol metabolism in the body by activating calcium absorption from the gut and prevention of iatrogenic osteoporosis due to long-term application of corticosteroids. **Conclusion:** Combined use of calcium and vitamin products D3 is clinically effective in the prevention of iatrogenic osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis, which are under constant corticosteroid therapy in the three-month period.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, vitamin D3, calcium, osteodensitometry

EFEKT AZITROMICINA NA RAZVOJ STRES ULKUSNIH LEZIJA PACOVA IZLOŽENIH ALKOHOLNOM STRESU

AUTORI

Rašić J.¹, Nestorović V.², Janićijević-Hudomal S.¹, Rašić D.³, Kisić B.⁴

¹ Institut za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Azitromicin je makrolidni antibiotik novije generacije. Cilj ispitivanja bio je da ispita uticaj azitromicina na želudac pacova izloženih alkoholnom stresu. Ispitivanje je sprovedeno na laboratorijskim pacovima tipa Wistar. Azitromicin je aplikovan intragastrično pre stresa u dozi od 250 mg/kg TM. Veličina submukoznih krvarenja izražena je kao indeks krvarenja (IK), a ispitivan je i broj apoptotskih ćelija u gastičnoj mukozi, kao i patohistološke promene. Azitromicin je sprečio pojavu submukoznih krvarenja na sluznici želuca, pa je površina krvarenja bila ravna nuli (IK=0.00 mm²), što je značajno ($p < 0.001$) u odnosu na površinu krvarenja kod kontrole (IK=128.94 mm²). U gastičnoj mukozi životinja tretiranih azitromicinom dokazan je smanjen broj apoptotskih ćelija. Primena azitromicina u pre-tretmanu alkoholnog stresa sprečila je pojavu submukoznih krvarenja.

Ključne reči: azitromicin, alkohol, gastične lezije.

UVOD

Stres ulkusi su u većini slučajeva multiple, superfi-cijalne lezije mukoze želuca, okružene malo ili nimalo zapaljenskom reakcijom (petehije ili erozije), ili se radi o dubokim fokalnim oštećenjima sluznice (stres ulkusi) (1,2,3). Klinička ispitivanja sprovedena na vrlo teškim bolesnicima u Jedinicama Intenzivne Nege (JIN), registrovala su oštećenja mukoze želuca kod 75-100% bolesnika u okviru prva 24h od prijema u JIN-e (4, 5).

Istraživanja patogeneze stres ulkusa na eksperimentalnim životinjama traju već četrdeset godina. Dugogodišnja ispitivanja utemeljila su više eksperimentalnih modela za izazivanje stres ulkusa, a jedan od njih je primena alkohola. Danas se zna da su za razvoj stres ulkusnih lezija odgovorni: ishemija želudačne mukoze, redukcija citoprotektivnih mehanizama, usporena peristaltika želuca i pojačana sekrecija želudačne kiseline (6,7). Citoprotektivni mehanizmi mukoze želuca direktno zavise od adekvatne mikrocirkulacije gornjih partija gastrointestinalnog sistema, jer je ona odgovorna za dopremanje hranljivih materija i uklanjanje štetnih, u prvom redu slobodnih kiseoničnih radikala (8,9). U poslednjih nekoliko godina posebno se ističe uloga oksidativnog stresa i enzima antioksidantne zaštite u razvoju stres ulkusa. Poremećaj ravnoteže ofanzivnih i odbrambenih faktora mukoze želuca ima za posledicu razvoj akutnog zapaljenja, tj. inflamaciju (6,7). Takođe, uočen je poremećaj apoptoze u ćelijama mukoze želuca kod stres ulkusa (7). O preventivnom delovanju makrolidnog antibiotika azitromicina, i uopšte antibiotika, na razvoj stres ulkusa vrlo malo je poznato, pa nas je zaintrigiralo da ispitamo njegov uticaj.

CILJ RADA

Naše ispitivanje imalo je za cilj da ispita uticaj azitromicina na razvoj stres ulkusa kod pacova izloženih alkoholnom stresu, kao i da utvrdi patohistološke promene i stepen apoptoze ćelija gastične mukoze u istih.

MATERIJAL I METODE

Materijali

Azitromicin kapi (Hemomycin® kapi 200mg/5mL) su proizvedene u Hemofarmu (Vršac, Srbija). Za TUNEL obeležavanje DNK fragmenata korišćeni su komercijalni kitovi za in situ detekciju ćelija u apoptozi (In Situ Cell Detection Kit, POD, Boehringer Mannheim GmbH).

Životinje

Ispitivanje je sprovedeno na polno zrelim mužjacima laboratorijskih pacova tipa Wistar (n=30), prosečne telesne mase 200-230 grama. Pacovi su odgajani namenski u vivarijumu Centra za biomedicinska istraživanja Galenika a.d. Životinje su do početka oglada boravile u standardnim kavezima na sobnoj temperaturi od 22±1°C, sa cirkadijalnim ritmom (12h dan/12h noć). Sve životinje su tretirane prema principima međunarodne deklaracije o životinjama (Guide for care and Use of Laboratory Animals, NIH publication № 85-23).

Izazivanje i merenje gastričnih lezija

Prvu OO grupu činile su netretirane, zdrave kontrolne životinje. Druga AO grupa je izložena alkoholnom stresu, intragastričnom aplikacijom 1 mL apsolutnog alkohola, nakon čega su životinje vraćene u metaboličke kaveze, ali bez vode. Posle isteka 1h, životinje su žrtvovane u etarskoj narkozi. Treća AA grupa dobijala je azitromicin (250 mg/kg TM) 5 uzastopnih dana pre izlaganja stresu, a poslednja doza je primenjena 2.5h pre početka stresa. Srednja pojedinačna doza azitromicina određena je na osnovu srednje pojedinačne doze za čoveka na kg telesne mase (TM) životinje i Clark-ove formule. Nakon žrtvovanja životinji je uzuznim rezom otvarana trbušna duplja i želudac oslobođen od ligamenata, a potom odstranjen iz trbušne duplje presecanjem trbušnog dela ezofagusa i duodenuma. Makroskopski su praćeni izgled i veličina želuca. Želudac je otvaran makazama duž velike krivine i beleženo je ima li sadržaja i kakav je. Nakon toga, želudac je ispiran tekućom vodom i fiksiran iglicama za stiroporsku pločicu. Promene u želudačnoj mukozi posmatrane su pod lupom, i sve su foto dokumentovane digitalnim aparatom tipa Canon Power Shot A40. Fotografije su prebačene u PC i pomoću programskog modula Get Area Lite za Corel Draw 11 izračunata je površina prethodno obeleženih promena. Veličina submukoznih krvarenja izražena je kroz indeks krvarenja ili ulkusni indeks (IK ili UI), koji je izračunat kao količnik iz površine krvarenja (mm²) i broja životinja.

$$\text{IK ili UI} = \frac{\text{površina krvarenja u mm}^2}{\text{broj životinja}}$$

Ovako izračunati indeksi krvarenja ili ulkusni indeksi bili su osnovni pokazatelji za procenu antiulkusnog efekta azitromicina.

Histopatološko ispitivanje

Za histološku obradu preparati su pripremani standardnim tehnikama, rezanjem, kalupljenjem u parafinu i sečenjem na kliznom mikrotomu 4-6 μm debljine, a potom bojeni hematoksilin-eozinom. Histološki preparati analizirani su svetlosnim mikroskopom tipa Leica DML S2, a specifične promene su foto dokumentovane digitalnim aparatom tipa Canon Power Shot S70.

Analiza stepena apoptoze

Za analizu stepena apoptoze upotrebljeni su histološki preparati pripremljeni standardnim tehnikama, rezanjem, kalupljenjem u parafinu i sečenjem na kliznom mikrotomu 4-6 μm debljine.

Za utvrđivanje stepena apoptoze primenjena je TUNEL (TdT terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick and labelling) koja se bazira na specifičnom vezivanju terminalne deoksinukleotidil transferaze (TdT) za 3' OH krajeve DNK produkovane aktiviranim endonukleazama (10).

Preparati su analizirani na fluorescentnom mikroskopu tipa Zeiss, a foto-dokumentovani kamerom tipa Nikon. Pozitivne ćelije bile su fluorescentno zelene boje i izmenjenog oblika. Na svakom preparatu je određen broj pozitivnih ćelija u 20 žlezda mukoze želuca u dva različita isečka.

Statistička analiza

Rezultati merenja su prikazani kao srednja vrednost (X bar) i standardna devijacija (SD) od 10 pojedinačnih životinja. Testiranje statističke značajnosti razlika između srednjih vrednosti izvršeno je pomoću Studentovog t-testa, za male i nezavisne uzorke. Kriterijum za statističku značajnost je bio p<0.05, p<0.01 i p<0.001.

Za statističku obradu rezultata korišćena je kompjuterska analiza na PC-AT (Intel-Pentium IV) kompjuteru, u programima: INSTANT i QPRO. Kriterijum za statističku značajnost bio je p<0.05, p<0.01 i p<0.001.

REZULTATI

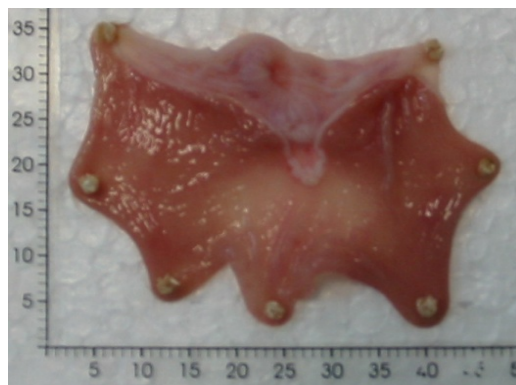
Efekt azitromicina na gastrične lezije izazvane alkoholnim stresom

Alkoholni stres izazvao je promene u vidu trakastih submukoznih krvarenja, manjeg ili većeg intenziteta kod svih 10 ispitivanih životinja (Slika 1). Prilikom otvaranja, primećen je veliki volumen želuca i prisustvo sukrvičavog sadržaja. Prosečna površina submukoznih krvarenja iznosila je IK ili UI = 128.94 ± 71.30 mm².



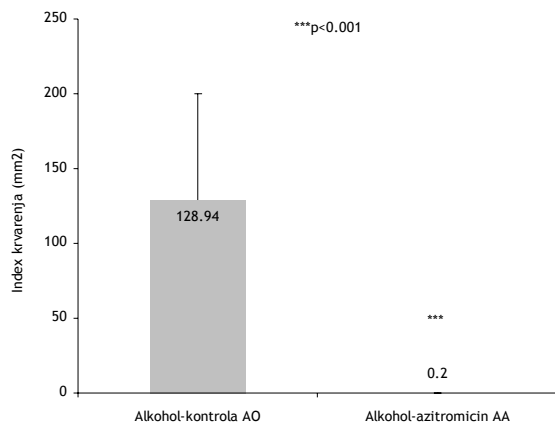
Slika 1. Makroskopski izgled želuca kontrolne AO grupe životinja izložene alkoholnom stresu

Azitromicin primenjen u pretretmanu alkoholnog stresa sprečio je pojavu krvarenja, samo kod jedne od 10 ispitivanih životinja zabeležena je blaga hiperemija (Slika 2). Kod svih životinja želudac je bio veliki, ispunjen vazduhom i alkoholom, ali je u svakom u manjoj ili većoj meri bio prisutan žuti mukus. Ukupna površina krvarenja bila je značajno smanjena (IK ili UI = 0.00 mm² prema 128.94 ± 71.30 mm² u kontrole (p < 0.001), što se može videti na grafikonu 1.



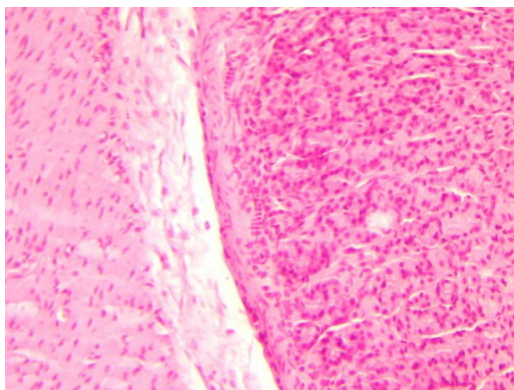
Slika 2. Makroskopski izgled želuca AA grupe životinja, koja je primila azitromicin u pretretmanu alkoholnog stresa

Grafikon 1. Makroskopske promene kod životinja AA grupe, koje su primile azitromicin u pretr etmanu alkoholnog stresa

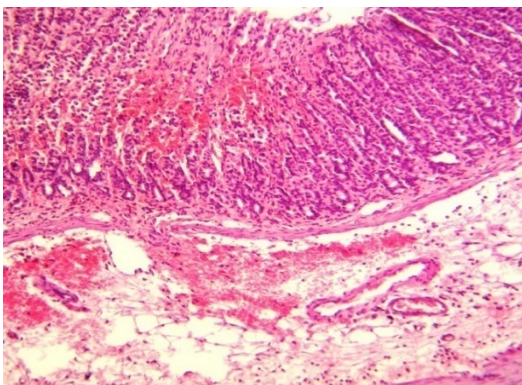


Efekt azitromicina na histopatološke promene u gastričnoj mukozi životinja izloženih alkoholnom stresu

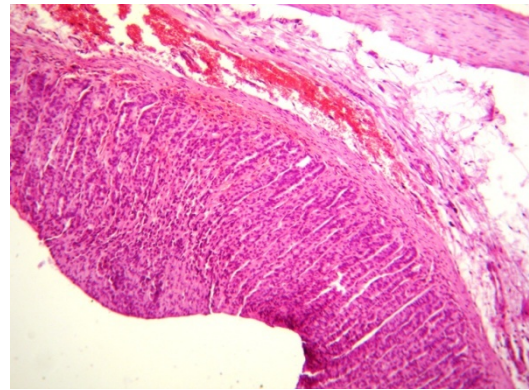
Kod kontrolne grupe zdravih životinja konstatovan je normalan nalaz, u kojem je bilo dosta leukocita u lamini muscularis mucosae (Slika 3). Histološkom analizom potvrđena su golim okom vidljiva submukozna i intramukozna krvarenja izazvana dejstvom alkohola (Slika 4). Zabeleženi su hiperemični krvni sudovi i mnoštvo leukocita (polimorfonukleara i mononukleara) u mukozi i submukozi, a uočeni su i plići i dublji defekti mukoze. Pretretman azitromicinom je doveo do odsustva defekata i krvarenja, a uočene su blaga hiperemija, edem submukoze, fokalno dosta leukocita (monocita i limfocita, i poneki neutrofil) i perivaskularno pojedinačni mastociti (Slika 5).



Slika 3. Mikroskopski izgled želuca kontrolne OO grupe zdravih (netretiranih) životinja (uveličanje 100x)



Slika 4. Mikroskopski izgled želuca kontrolne AO grupe životinja izložene alkoholnom stresu (uveličanje 100x)

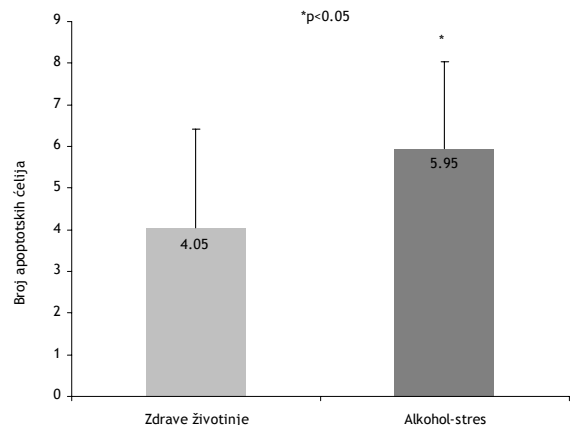


Slika 5. Mikroskopski izgled želuca AA grupe životinja, koja je u pretretmanu alkoholnog stresa primila azitromicin (uveličanje 100x)

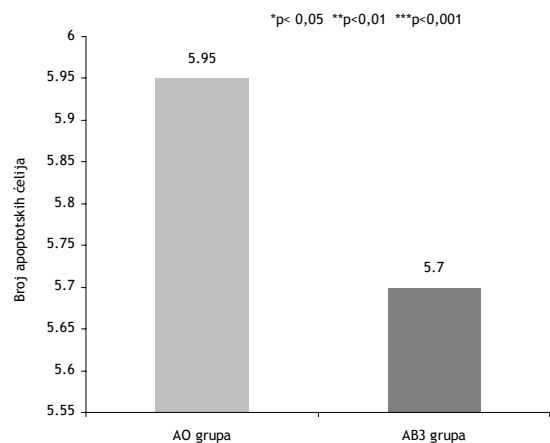
Efekt azitromicina na stepen apoptoze u gastričnoj mukozi životinja izloženih alkoholnom stresu

Alkoholni stres značajno je povećao broj apoptotskih ćelija u gastričnoj mukozi u odnosu na zdravu kontrolu (5.95 ± 2.09 prema 4.05 ± 2.37 , $p<0.05$) (Grafikon 2). Pretretman azitromicinom značajno je smanjio broj apoptotskih ćelija u gastričnoj mukozi (2.00 ± 1.59 prema 5.95 ± 2.09 kontrola, $p<0.001$) (Grafikon 3).

Grafikon 2. Broj apoptotskih ćelija u mukozi želuca kod životinja AO grupe, koje su izložene alkoholnom stresu



Grafikon 3. Broj apoptotskih ćelija u mukozi želuca kod životinja AA grupe, koje su primile azitromicin u pretretmanu alkoholnog stresa



DISKUSIJA

Intragastrična primena apsolutnog etanola, dovela je do razvoja submukoznih krvarenja u glandularnom delu želuca kod svih ispitivanih životinja. Patohistološki nalaz je potvrdio intramukozno i submukozno krvarenje, a u bazalnom sloju uz laminu muscularis mucosae, i ispod nje viđeni su brojni leukociti, pre svega monociti i limfociti.

Oštećenje sluznice želuca primenom alkohola, predstavlja dinamičan i multifaktorijski proces. Niske doze alkohola stimulišu lučenje želudačne kiseline (HCl), i to verovatno preko gastrina i histamina. Visoke doze, pak, oštećuju mukoza, najverovatnije povratnom difuzijom H⁺ jona i direktnim oštećenjem parijetalnih ćelija. Koncentracija alkohola veća od 20% uništava odbrambeni sloj mukusa i bikarbonata, zatim smanjuje koncentraciju sulfhidrilnih jedinjenja, koja su bitna za stabilizaciju ćelijskih membrana i neutralizaciju reaktivnih kiseoničkih radikala (ROS). U stvari, suštinski proces u oštećenju sluznice želuca alkoholom jeste ishemija nastala zbog poremećene mikrocirkulacije (11,12).

Alkohol, takođe, može povećati produkciju leukotrijena i smanjiti sintezu prostaglandina, i na taj način oslabiti gastričnu mukoznu barijeru. Postoje podaci i o značajnoj ulozi mastocita na mestu oštećenja gastrične sluznice, jer je dokazano da ketoprofen, stabilizator mastocita može prevenirati alkoholom izazvano oštećenje. Mastociti oslobađaju brojne medijatore koji su odgovorni za oštećenja sluznice želuca, a u prvom redu histamin, serotonin (5-HT), leukotrijene i faktor aktivacije trombocita (11,12). 5-HT smatra se važnim medijatorom alkoholnog oštećenja, jer izaziva vazokonstrikciju, posledičnu ishemiju, a nakon toga i nagomilavanje ROS i oksidativni stres u tkivu. Pored toga, vazokonstrikcija izazvana 5-HT dovodi do infiltracije neutrofila i oslobađanja mijeloperoksidaze na mestu oštećenja mukoze (12,13).

Zanimljivo je da niske koncentracije alkohola mogu potencirati odbrambene mehanizme gastrične mukoze. Gastroprotekcija nije uvek indukovana egzogenim davanjem citoprotektivnih supstanci, već i primenom umereno štetnih agenasa na sluznicu. Tako, kontinuirana oralna primena 10-20% alkohola sprečava masivna oštećenja mukoze želuca, naknadnom primenom 100% alkohola. Navedeni fenomen, poznat je pod nazivom „adaptivna“ citoprotekcija. Za fenomen adaptivne protekcije, smatraju se odgovornim prostaglandini, ali i azot monoksid (NO), epidermalni faktor rasta (EGF), supstanca P (SP), peptid povezan s genom za kalcitonin (CGRP) i senzorni nervi. Opisan je fenomen „direktne“ citoprotekcije, koja se postiže primenom endogenih prostaglandina, ali i primenom donora NO i faktora rasta (EGF, TGF- α), kao i lokalnom primenom malih doza kapsaicina koje stimulišu sekreciju CGRP i SP iz kapsaicin-senzitivnih nerava (14,15,16).

Dosađajna istraživanja ukazuju na značajnu ulogu oksidativnog stresa u razvoju alkoholom izazvanog stres ulkusa. Produkcija ROS, odnosno oksidativni stres je najodgovorniji za submukozna krvarenja u želucu kod životinja izloženih alkoholnom stresu. Smatra se da su alkoholom izazvane ishemija i inflamacija, odgovorne za produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, i to superoksid anjona (O₂⁻), hidroksil radikala (OH[•]) i vodonik peroksida (H₂O₂) koji reaguju sa lipidima ćelija i povećavaju intenzitet Lpx (17,18). Neutrofili, koji su u velikom broju pris-

utni na mestu inflamacije proizvode mijeloperoksidazu, koja pak katalizuje reakcije u toku kojih se proizvode OH⁻ joni (17). Takođe, alkohol konvertuje enzim ksantin dehidrogenazu (XDH) u formu zvanu ksantin oksidazu (XOD), koja pak, podstiče sintezu ROS. U odbrani ćelija mukoze želuca od ROS, glavnu ulogu imaju enzimi superoksid dizmutaza (SOD), katalaza (CAT) i glutation peroksidaza (GSHPx), a verovatno i glutation reduktaza (GSHR), ali je značajan i glutation (GSH) čiji se sadržaj smanjuje u alkoholnom stresu (18). Međutim, postoje oprečni podaci o tome da li se aktivnost navedenih enzima povećava ili smanjuje u želucu kod alkoholnog stresa (19).

O preventivnom delovanju azitromicina, i uopšte antibiotika na razvoj stres ulkusa ima vrlo malo objavljenih radova. Još 1995. godine Kalueff je pokušao da objasni antiulkusno delovanje benzil penicilina u stresu, ali mehanizam protektivnog delovanja je ostao nerazjašnjen, mada su ga pokušali objasniti bihejvioralnim uticajem penicilina (20). Kasnije je još jedna grupa autora primenila amoksicilin u pacova izloženih imobilizacionom stresu ubrzanom hladnoćom (CRS), i postigla preventivno dejstvo. Smatrali su da bi se preventivni efekat amoksicilina mogao bazirati na antisekretornom dejstvu, zatim stimulaciji sekrecije mukusa, i eventualno antioksidantnom dejstvu (21).

Najnovija istraživanja potvrđuju gastroprotektivno delovanje tetraciklinskog antibiotika doksiciklina, koji je sprečio razvoj gastričnih lezija pod uticajem etanola i nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL) indometacina. Doksiciklin je ispoljio antioksidativno dejstvo, tako što je smanjio intenzitet Lpx i povećao sadržaj GSH, ali i smanjio aktivnost matriks metaloproteinaze (MMPs), jedne klase Zn zavisne endopeptidaze, čija je uloga značajna u razvoju gastričnih ulceracija, nastalih dejstvom stresa, alkohola, NSAIL i Helicobacter pylori infekcije (22).

Objavljenih radova o uticaju azitromicina, odnosno makrolidnih antibiotika na oksidativni stres i enzime antioksidantne zaštite u mukozi želuca stresiranih životinja, gotovo da nema. Ipak, postoji relativno mali broj objavljenih radova o uticaju azitromicina na oksidativni status u neutrofilima i eritrocitima u inficiranom plućnom tkivu. Smatra se da azitromicin može ispoljiti antioksidantni efekat u neutrofilima inficiranog tkiva, i to kako u in vitro, tako i u in vivo uslovima (23,24). Taj efekat je bio vremenski-zavisan, i vrlo bitan za antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo azitromicina u plućnom tkivu miševa inficiranih vrlo rezistentnom bakterijom Pseudomonas aeruginosa (25). U eritrocitima eksperimentalnih zamoraca sa upalom srednjeg uha, zabeležen je značajan porast aktivnosti azot oksid sintaze (NOS), pad aktivnosti XOD i nivoa malondialdehida (značajnog indikatora oksidativnog stresa) kod životinja tretiranih makrolidnim antibioticima, između ostalih i azitromicinom, u odnosu na grupu koja nije primala antibiotik (26).

U našem istraživanju ispitivali smo i eventualni antioksidantni efekat azitromicina, ali ga nismo potvrdili. Je značajno povećao intenzitet Lpx u odnosu na kontrolnu AO grupu, i smanjio sadržaj GSH, i aktivnost GSHPx i GSHR, dok je povećao aktivnost Px, CAT i XOD (19).

Alkoholni stres je značajno povećao, a azitromicin značajno smanjio broj apoptotskih ćelija u žlezdama mukoze želuca u odnosu na kontrolu. Za sada nema objavljenih rezultata o uticaju antibiotika na apoptozu ćelija mukoze želuca, pa u tom smislu naše rezultate ne

možemo prodiskutovati u svetlu ostalih. Međutim, u poslednjih nekoliko godina ispituje se uticaj antibiotika na apoptozu neutrofilnih i limfocitnih ćelija u in vitro i in vivo uslovima, kao i u prisustvu ili odsustvu bakterija. Podaci su vrlo kontradiktorni od onih koji ističu da azitromicin indukuje apoptozu neutrofila i limfocita, pa do onih koji tvrde suprotno da primena azitromicina sprečava apoptozu istih ćelija (27,28).

Naši rezultati ukazuju na vrlo značajno gastroprotektivno dejstvo azitromicina kod životinja izloženih alkoholnom stresu. Mehanizam gastroprotektivnog delovanja azitromicina je kompleksan, i verovatno zasnovan na jačanju citoprotektivnih mehanizama, tj. pojačanoj produkciji mukusa, a možda i smanjenoj sekreciji želudačne kiseline. Azitromicin nije ispoljio antioksi-

dantno dejstvo kod alkoholnog stresa, ali pretpostavljamo da je ispoljio antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo.

ZAKLJUČAK

Azitromicin je ispoljio snažan gastroprotektivni efekat kod životinja izloženih alkoholnom stresu, a najverovatniji mehanizam je jačanje citoprotektivnih mehanizama, antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo, ali ne i antioksidantno dejstvo. Za bolje i preciznije razumevanje mehanizma gastroprotektivnog delovanja azitromicina neophodna su dodatna istraživanja.

LITERATURA

1. Marik PE, Vasu T, Hirani H, Pachinburavan M: Stress ulcer prophylaxis in the new millenium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38(11): 2222-28.
2. Janićijević-Hudomal S, Rašić J, Mikić D, Piperski V: Incidenca stres ulkusa kod bolesnika sa sepsom. *Praxis Medica* 2009; 37(1-2): 73-6.
3. Monning AA, Prittie JE: A review of stress-related mucosal disease. *J Vet Emerg Crit Care* 2011; 21(5): 484-95.
4. Spirt MJ, Stanley S: Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2006; 26: 18-28.
5. Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H: Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they implemented in Lebanese health care centers? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011; 2(4): 27-35.
6. Spirt MJ: Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy. *Clinical Therapeutics* 2004; 26: 197-213.
7. Rašić J: Uloga inflamatornih i oksidativnih parametara u razvoju stresom indukovanih ulkusnih lezija pacova i mogućnost njihove modulacije različitim lekovima. Doktorska disertacija, Kosovska Mitrovica, 2007.
8. Popovic M, Janicijevic-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S: Effects of various drugs on alcohol-induced oxidative stress in the liver. *Molecules* 2008; 13: 2249-59.
9. Popovic M, Janicijevic-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S, Vojnovic M: Antioxidant effects of some drugs on immobilizations stress combined with cold restraint stress. *Molecules* 2009; 14: 4505-16.
10. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben Sason SA: Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1999; 119: 493-501.
11. Kalia N, Bardhan KD, Reed MWR, Jacob S, Brown NJ: Mast cell stabilization prevents ethanol-induced rat gastric mucosal injury: Mechanisms of protection. *J Gastroent Hepat* 2000; 15: 133-41.
12. Adachi M, Ishii H: Role of mitochondria in alcoholic liver injury. *Free Radical Biology & Medicine* 2002. 32: 487-91.
13. Bailey SM, Cunningham CC: Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology & Medicine* 2002. 32: 11-6.
14. Konturek PC, Duda A, Brzozowski T, Hahn EG, Konturek SJ: Activation of genes for superoxide dismutase, interleukin-1B, tumor necrosis factor- α and intercellular adhesion molecule-1 during healing of ischemia - reperfusion gastric injury. *Scand J Gastroentero* 2000; 35: 452-63.
15. Ikegaya S, Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T: Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway. *Chemother* 2009; 21(4): 396-402.
16. Kanter M, Coskun O, Uysal H: The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on the ethanol - induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol* 2006; 80(4): 217-224.
17. Sairam K, Rao ChV, Dora Babu M, Vijay Kumar K, Agrawal VK, Goel RK: Antiulcerogenic effect of Methanolic extract of *Embllica officinalis*: an experimental study. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 82: 1-9.
18. Defeng W, Cederbaum AI: Alcohol, Oxydative Stress, and Free Radi-cal Damage. *Alcoh Res Heal* 2003; 4(27): 277-84.
19. Popovic M, Janicijevic-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S: Antioxidant effects of some drugs on ethanol-induced ulcers. *Molecules* 2009; 14: 816-26.
20. Kalueff AV: Study of penicillin antiulcer and behavioural effects in rats (some new possibilities for its pharmacology). *European Neuro-psychofarmacology* 1995; 5: 353.
21. Ali AT, al-Swayeh OA: Gastric protection against cold restraint stress-induced lesions by amoxycillin in rats. *Trop Gastroenterol* 1999; 20(3): 123-7.

22. Singh LP, Mishra A, Saha D, Swarnakar S: Doxycycline blocks gastric ulcer by regulating matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2011; 17(28): 3310-21.
23. Parnham MJ, Čulić O, Eraković V, Munić V, Popović-Grle S, Barišić K et al.: Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment. *European Journal of Pharmacology* 2005; 517: 132-43.
24. Hodge S, Reynolds PN: Low-dose azithromycin improves phagocytosis of bacteria by both alveolar and monocyte-derived macrophages in chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Respirology* 2012; 17(5): 802-7.
25. Tsai WC, Rodriguez ML, Young KS, Deng JC, Thannickal VJ, Tate-da K: Azithromycin Blocks Neutrophil Recruitment in Pseudomonas Endobronchial Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1331-9.
26. Aktan B, Taysi S, Gümüstekin K, Üçüncü H, Memisogullari R, Kür-sad S et al.: Effect of macrolide antibiotics on nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities, and malondialdehyde level in erythrocyte of the guinea pigs with experimental otitis media with effusion. *Polish Journal Pharmacology* 2003; 55: 1105-10.
27. Lin SJ, Yan DC, Lee WI, Kuo ML, Hsiao HS, Lee PY: Effect of azithromycin on natural killer cell function. *Int Immunopharmacol* 2012; 13(1): 8-14.
28. Kadota J, Mizunoe S, Kishi K, Tokimatsu I, Nagai H, Nasu M: Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(3): 216-20.

ENGLISH

THE EFFECT OF AZITHROMYCIN ON DEVELOPMENT OF STRESS ULCER LESIONS OF THE RATS EXPOSED TO ALCOHOL STRESS

Rasic J.¹, Nestorovic V.², Janicijevic-Hudomal S.¹, Rasic D.³, Kisić B.⁴

¹ Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Physiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Department of Internal medicine, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Institute of biochemistry, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Azithromycin is a macrolide antibiotic of the new generation. The aim of the study was to examine the effect of azithromycin on the stomach of rats exposed to alcohol stress. The study was conducted on laboratory rats of Wistar type. Azithromycin was applied intragastrically before stress in a dose of 250 mg/kg BW. Submucosal hemorrhage size is expressed as a bleeding index (BI), and also was evaluated the number of apoptotic cells, as pathohistological changes. Azithromycin prevented the appearance of submucosal hemorrhage of gastric mucosa, and the area of hemorrhage was zero (BI = 0.00 mm²), which is significant (p < 0.001) compared to the surface of bleeding in control (BI = 128.94 mm²). In gastric mucosa of treated animals it was found reduced number of apoptotic cells. The application of azithromycin in alcohol stress pretreatment prevented the appearance of submucosal hemorrhage.

Key words: azithromycin, alcohol, gastric lesions

ULOGA VITAMINA C U TUBERKULOZnom MENINGITISU

AUTORI

Katanić R.¹, Mirić D.², Kisić B.², Katanić N.¹

¹ Klinika za infektivne bolesti, Medicinski fakultet Priština, Srbija

² Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Srbija

SAŽETAK

Vitamin C je značajan antioksidans moždanog tkiva i može imati ulogu u patogenezi TBC meningitisa. U ovoj su studiji proučavane promene ukupnog vitamina C, askorbata, dehidroaskorbata i malondialdehida (MDA, kao markera oksidacionog stresa). Serum i likvor su dobijeni od pedijatrijskih pacijenata obolelih od TBC meningitisa i to na prijemu, pre početka terapije, i na kraju kliničkog lečenja, a vrednosti su upoređivane sa vrednostima pacijenata sa dijagnozom meningizma. Početne likvorske vrednosti ukupnog vitamina C, askorbata kao i početne likvorske i serumske vrednosti odnosa askorbat/ dehidroaskorbat su kod TBC meningitisa bile niže ($p < 0.05$), dok su likvorske i serumske koncentracije dehidroaskorbata bile značajno više ($p < 0.05$) u odnosu na kontrolne vrednosti. Pri kraju kliničkog lečenja TBC meningitisa koncentracija vitamina C u likvoru se približila vrednostima kontrole, dok su serumski i likvorski odnos askorbat/ dehidroaskorbat nastavili dalje da padaju. Ovi rezultati ukazuju da kod dece lečene od TBC meningitisa ne postoji deficit vitamina C, već promena njegovog redoks statusa najverovatnije uslovljena oksidacijom askorbata zbog pojačanog stvaranja oksidanasa i/ ili slabom regeneracijom dehidroaskorbata.

UVOD

Tuberkulozni meningitis / meningoencefalitis je teško zapaljenje moždanica i mozga izazvano najčešće humanim sojem bacila TBC, i čini 5 – 10% svih slučajeva ekstrapulmonalne tuberkuloze. Iako je okidač nepoznat, bolest nastaje direktnim prodorom u subarahnoidni prostor bacila prisutnog u starim, doduše minimalnim, primarnim kazeoznim lezijama, smeštenim subpialno ili subependimalno u predelu Sylvianove fisure (1). Istraživanje patogenetskog mehanizama TBC meningitisa umnogome otežava činjenica da ne postoje odgovarajući životinjski modeli. Za sada najuspešniji model zečije neurotuberkuloze pokazuje da se tri nedelje nakon inokulacije TBC bacila aktivira mikroglia, nagomilavaju T-limfociti i povećava koncentracija citokina u likvoru (2). Ono što međutim u životinjskim modelima potpuno odudara od bolesti kod ljudi je činjenica da i pored toga što postoje histopatološki dokazane moždane lezije i izolovani bacili TBC, eksperimentalne životinje ne pokazuju kliničke znake bolesti, niti nelečeno stanje ima za posledicu smrtni ishod (3).

Oslobađanje i replikacija bacila TBC dovodi do lokalne imune reakcije mikroglie i rezidencijalnih T-limfocita, i oslobađanja TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 i interferona iz okolnih i imunih ćelija u cerebrospinalni likvor (4). Prisustvo patogena i navedeni citokini pojačavaju propustljivost hemato-likvorske i hemato-encefalne barijere, aktiviraju matriksne metaloproteinaze, i aktiviraju i privlače polimorfonuklearne leukocite (PMN) iz cirkulacije u subarahnoidni prostor (1). Ove imune ćelije stvaraju velike količine oksidanasa, koji indukuju lipidnu peroksidaciju

(LPO) nezasićenih masnih kiselina, oksiduju tiol jedinjenja, proteine i nukleinske baze, i izazivaju mnoge druge hemijske modifikacije biomolekula. Zbog visokog sadržaja nezasićenih masnih kiselina i prisustva neproteinskog gvožđa CNS je veoma osetljiv na dejstvo oksidanasa, tako da, proporcionalno težini bolesti, dolazi do akumulacije produkata LPO u likvoru kod ishemijskog, hemoragijskog i traumatskog oštećenja mozga (5), kao i kod bakterijskog meningitisa (6).

Ćelije i telesne tečnosti poseduju brojne sisteme enzimске i neenzimске antioksidantne zaštite kojima održavaju homeostazu oksidanasa i sprečavaju oksidacioni stres (7). Vitamin C je značajan antioksidans, koji postoji u dve interkonvertibilne forme, kao redukovana, askorbinska kiselina (askorbat), i oksidovana forma ili dehidroaskorbinska kiselina. Potpunom oksidacijom nastaje neaktivna diketogulonska kiselina, koja se ne može redukcijom vratiti u biološki aktivne forme vitamina C, već se izlučuje urinom. Askorbat je jako redukciono sredstvo i najznačajniji antioksidans telesnih tečnosti, a posebno likvora koji zbog niske koncentracije proteina ima veoma malo enzimskih antioksidanasa (8). Askorbat je superioran skevendžer superoksid anjon radikala, lipidnih peroksid radikala kao i organskih i neorganskih peroksida, čime štiti okolne molekule od oksidacije (9). Aktivno se transportuje u CNS i u likvoru normalno dostiže oko 2-5 puta veću koncentraciju od one u serumu (10, 11).

Kod plućne TBC koncentracija askorbata u serumu se značajno smanjuje (12) a do normalizacije ne dolazi ni nakon dvomesečnog lečenja, uprkos tome što se koncentracija LPO produkata, merena kao malondialdehid (MDA), normalizuje (13). Zbog postojanja hemato-likvor-

ske i hemato-encefalne barijere prolazak lekova u CNS je veoma ograničen, pa se i pored svareme terapije i dalje veoma često javljaju komplikacije, sekvele i smrt usled TBC meningitisa (4). Vitamin C se već više godina primenjuje kao adjuvantno sredstvo pri lečenju brojnih patoloških stanja, pa i plućne TBC (14). Postoje dokazi o pojačanom stvaranju oksidanasa u mozgu kod TBC meningitisa (15), ali se malo zna o uticaju ove bolesti, njenog toka i lečenja na koncentraciju vitamina C. U ovom je radu proučavana promena vitamina C i njegovih biološki aktivnih oblika kod dece obolele od TBC meningitisa.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti i uzimanje materijala

U studiju je bilo uključeno 18 dece, starosti 6.97 ± 4.11 godina, lečenih od TBC meningitisa na Klinici za infektivne bolesti, KBC Priština (Gračanica). Kontrolnu grupu je činilo 18 pacijenata, starosti 7.16 ± 3.13 godina, primljenih na Kliniku pod sumnjom na meningitis, koji su nakon kliničkih, biohemijskih i mikrobioloških ispitivanja otpušteni sa dijagnozom meningizma.

Dijagnoza TBC meningitisa je postavljena na osnovu sledećeg: febrilnost zadnjih 10-20 dana i/ ili pozitivna porodična istorija TBC, leukocitoza likvora $> 10/\text{mm}^3$, proteinorahija $> 0.60 \text{ g/L}$, pozitivan neurološki nalaz; zatim dokaz prisustva bacila TBC (u sputumu, gastričnom lavatu, limfnom čvoru ili pozitivan PPD test), rendgenski nalaz na plućima suspektan na TBC, odgovarajući nalaz na CT-u mozga; a najčešće na osnovu kliničkog toka bolesti koji upućuje na TBC meningitis u smislu abnormalnog likvorskog nalaza i pozitivnog odgovora na antituberkuloznu terapiju. Pacijenti su u toku hospitalizacije, koja je trajala prosečno 72 (61-117) dana, primali antituberkuloznu terapiju (Izonijazid, Rifampin, Pirazinamid) u kombinaciji sa kortikosteroidima, i po potrebi simptomatsku terapiju uključujući infuzije Manitoła, kao i antikonvulzive, analgetike i antipiretike. Pacijenti nisu primali vitamin C u toku hospitalizacije.

Krv i cerebrospinalni likvor su uzimani venepunkcijom, odnosno lumbalnom punkcijom nakon usmenog odobrenja roditelja ili pratioca, i to na prijemu pre početka terapije i neposredno pre završetka kliničkog lečenja. Za biohemijska ispitivanja su korišćeni uzorci preostali nakon rutinskih analiza, koje su obuhvatale: citološki pregled likvora u Fuks-Rozentalovoj komori i bojenje razmaza po Papenhajmu, krvnu sliku i leukocitnu formulu, koncentraciju glukoze u serumu i likvoru GOD-PAP metodom, i određivanje proteinorahije metodom po Louriju (16).

Određivanje koncentracije albumina i albuminski koeficijent

Koncentracija albumina u serumu i likvoru je određivana metodom imunonefelometrije, upotrebom poliklonalnih antitela na humani albumin (Dade Behring Marburg, Germany), a rezultati su izražavani u g/L.

Albuminski koeficijent se koristi kao surogat marker propustljivosti hemato-likvorske barijere za makromolekule. Izračunavan je na osnovu modela Rajbera i Felgenhauera (17).

Merenje koncentracije vitamina C, askorbata i dehidroaskorbata

Koncentracija ukupnog vitamina C, askorbata i dehidroaskorbata je određivana u uzorcima seruma i likvora nakon deproteinizacije (60g/L metafosforna kiselina; 2 mmol/L dinatrijum EDTA) pomoću sveže napravljenog radnog rastvora dobijenog mešanjem 2,4-dinitrofenilhidrazina, tiouree i bakar sulfata (18). Kod određivanja koncentracije askorbata izostavljan je bakar sulfat iz radnog reagensa. Apsorbansa uzoraka je očitavana na $\lambda=520\text{nm}$, a koncentracija izračunavana na osnovu standardne krive sveže napravljenog rastvora askorbata u opsegu od 15 do 240 $\mu\text{mol/L}$.

Određivanje koncentracije MDA

Koncentraciju MDA, koji je relativno stabilan derivat LPO određivali smo metodom po Jenšu (19), uz određene prethodno opisane modifikacije metode (6). Koncentracija je izračunavana na osnovu molarne apsorbanse trimetinskog kompleksa od $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \times \text{L} \times \text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$.

Statističke metode

Distribucija frekvence i homogenost varijanse su utvrđivane Kolmogorov-Smirnov testom. Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti \pm standardna devijacija, kao frekvence, ili kao medijana sa 95% intervalom poverenja (u zagradi). Značajnost razlike među grupama sa Gausovom rasodelom je testirana jednosmernom analizom varijanse (ANOVA) i post hoc Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja Kruskal-Valisovim testom. Razlika među frekvencama je testirana hi-kvadrat testom. Stepenn povezanosti varijabli je testiran Pirsonovim testom linearne korelacije i regresionom analizom. Razlika manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom.

REZULTATI

Osnovne demografske i biohemijske karakteristike pacijenata sa TBC meningitisom i kontrolne grupe prikazane su na Tabeli 1. Kao što smo i očekivali, broj ćelijskih elemenata i PMN likvora, broj leukocita periferne krvi kao i koncentracija proteina, albumina i albuminski koeficijent likvora su na prijemu bili značajno veći kod pacijenata sa TBC meningitisom nego kod kontrolne grupe. Iako je glikorahija kod pacijenata bila nešto niža na prijemu, razlika nije bila statistički značajna, ali je zato odnos glikorahija/ glikemija bio značajno niži nego kod kontrolne grupe (Tabela 1). U toku hospitalnog lečenja došlo je do normalizacije broja PMN u likvoru, kao i leukocita u krvi i odnosa glikorahija/ glikemija. Pa ipak, iako je pad broja ćelijskih elemenata, proteina, albumina i albuminskog koeficijenta likvora bio značajan, vrednosti ovih varijabli se nisu normalizovale na otpustu, dok je koncentracija albumina seruma bila čak i niža od vrednosti na prijemu (Tabela 1).

Tabela 1. Osnovne demografske i biokemijske karakteristike kontrolne grupe i pacijenata sa TBC meningitismom

Karakteristike	Kontrolna grupa (n=18)	Tuberkulozni meningitis (n=18)	
		Na prijemu	Na otpustu
Starost (godine)	7.16±3.13	6.97±4.11	
Pol (m/ž)	8/10	11/7	
Čeljski elementi (EL/mm ³)	2 (0-3)	412 (89-1642)*	28 (17-40)* §
PMN (%)	0	22 (20-34)*	0 (0-2) §
Leukociti krvi (×10 ⁹ /L)	7.4 (5.6-8.0)	10.3 (8.7-12.6)*	6.8 (6.0-8.9) §
PMN (%)	59 (55-70)	64 (61-73)	61 (57-72)
Glikorahija (mmol/L)	2.4±1.4	1.9±1.2	2.2±1.2
Glikemija (mmol/L)	4.9±1.7	5.0±2.1	4.5±1.3
Glikorahija/Glikemija	0.49±0.13	0.35±0.11*	0.46±0.12 §
Proteini likvora (g/L)	0.31±0.09	1.29±0.52*	0.59±0.33* §
Albumin likvora (g/L)	0.25±0.06	0.96±0.49*	0.48±0.26* §
Albumin seruma (g/L)	44.0±3.7	41.6±5.9	37.2±3.8*
Albu. koeficijent (×10 ⁻³)	4.7 ± 1.4	20.9 ± 10.2*	12.1±7.1* §

* p<0.05 u odnosu na kontrolnu grupu; § p<0.05 u odnosu na vrednosti na prijemu

Tabela 2. Vitamin C i malondialdehid u likvoru dece sa TBC meningitismom

U likvoru dece	Kontrolna grupa (n=18)	Tuberkulozni meningitis (n=18)	
		Na prijemu	Na otpustu
Vitamin C (μmol/L)	130.5±27.7	96.0±32.0*	118.4±31.2
Askorbat (μmol/L)	111.3±23.0	50.4±16.3*	45.7±14.7*
Dehidroaskorbat (μmol/L)	19.5±11.4	44.9±21.5	66.2±22.8*
Askorbat / Dehidroaskorbat	2.46±0.87	1.32±0.59*	0.78±0.34* §
MDA(μmol/L)	0.13±0.10	0.56±0.34*	0.51±0.30*

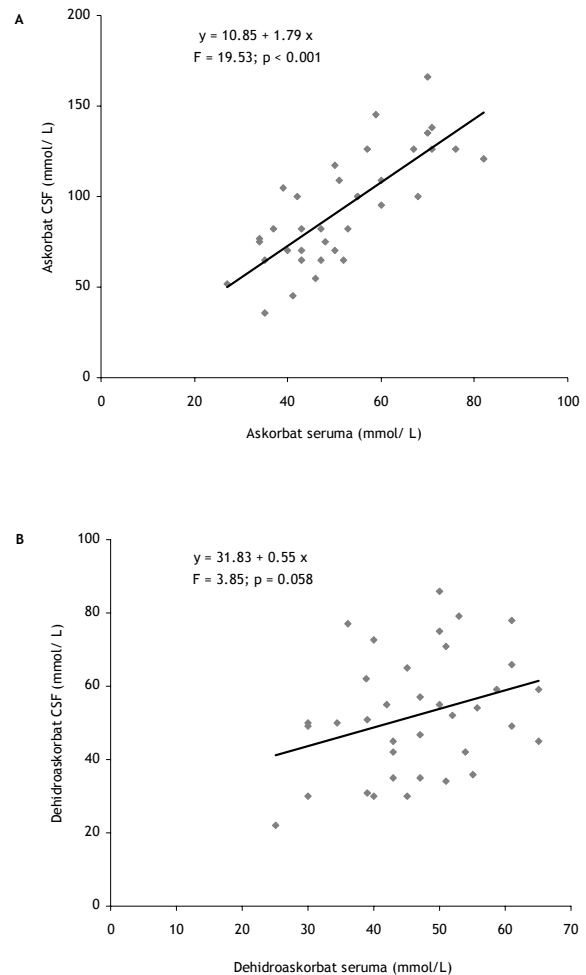
* p<0.05 u odnosu na kontrolnu grupu; § p<0.05 u odnosu na vrednosti na prijemu

Tabela 3. Serumske vrednosti vitamina C i malondialdehida kod TBC meningitisa

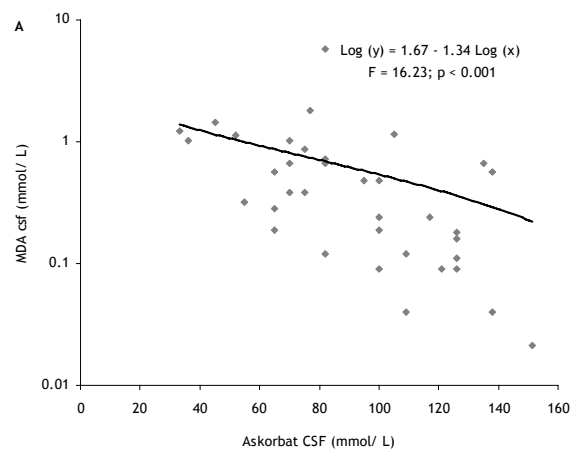
Serumske vrednosti	Kontrolna grupa (n=18)	Tuberkulozni meningitis (n=18)	
		Na prijemu	Na otpustu
Vitamin C (μmol/L)	64.4±12.8	62.3±14.7	60.5±19.4
Askorbat (μmol/L)	38.4±7.6	30.7±10.5	24.2±11.3*
Dehidroaskorbat (μmol/L)	26.4±9.3	36.4±11.1*	42.3±9.7* §
Askorbat / Dehidroaskorbat	1.53±0.61	0.98±0.55*	0.62±0.41* §
MDA (μmol/L)	0.97±0.31	2.24±1.22*	2.77±1.39*

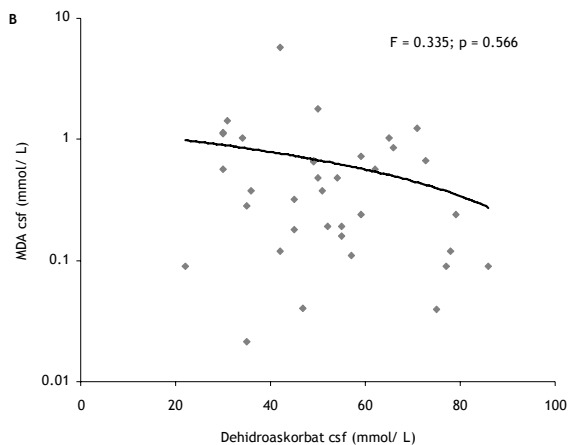
* p < 0.05 u odnosu na kontrolnu grupu; § p < 0.05 u odnosu na vrednosti na prijemu

Grafikon 1. Regresiona analiza koncentracijskog odnosa askorbata (A) i dehidroaskorbata (B) seruma i cerebrospinalnog likvora (csf)



Grafik 2. Regresiona analiza odnosa malondialdehida (MDA) i askorbata (A), odnosno dehidroaskorbata (B), cerebrospinalnog likvora (csf)





Vrednosti ukupnog vitamina C, askorbata kao i odnos dve redoks forme vitamina C u likvoru i promene koncentracije MDA u serumu i likvoru su prikazane na Tabeli 2, odnosno Tabeli 3.

Koncentracija askorbata u likvoru je značajno pozitivno korelirala sa ukupnim vitaminom C likvora ($r=0.738$; $p<0.05$) i askorbatom seruma (Graf. 1A; $r=0.598$; $p<0.05$), dok je korelacija sa MDA likvora (Graf. 2A; $r=-0.493$; $p<0.05$), MDA seruma ($r=-0.507$; $p<0.05$) i sa albuminskim koeficijentom ($r=-0.454$; $p<0.05$) bila negativna. Korelacije askorbata likvora sa albuminskim koeficijentom kao i godinama pacijenta nisu bile statistički značajne.

DISKUSIJA

U ovoj longitudinalnoj studiji je ispitivana promena koncentracije i redoks statusa vitamina C kod dece obolele od TBC meningitisa. Pokazali smo da su inicijalne vrednosti ukupnog vitamina C u likvoru jedino na prijemu niže i da se normalizuju tokom lečenja, dok je u serumu koncentracija vitamina C sve vreme bila u opsegu kontrolnih vrednosti. Za razliku od toga, inicijalne koncentracije askorbata likvora kod pacijenata su bile skoro dvostruko niže od kontrolnih i kliničko lečenje nije dovelo do njihovog normalizovanja. Serumske vrednosti askorbata su takođe već na prijemu bile niže od kontrolnih, ali je pad bio statistički značajan samo pri završetku lečenja (Tabela 2 i Tabela 3).

Koncentracija askorbata u likvoru je normalno oko dva do pet puta veća od serumske (10), što upućuje na izuzetan neuroprotektivni značaj ovog vitamina. Uz antioksidantno dejstvo, askorbat deluje i kao kofaktor nekoliko enzima, tako da ima ulogu u sintezi kateholamina, karnitina, holesterola, nekih aminokiselina, kolagena i nekoliko peptidnih hormona (20). Njegova koncentracija u tkivima i likvoru prvenstveno zavisi od peroralnog unosa i pruzimanja iz krvi, pa prema tome i od cerebralnog protoka, kao i od fine regulacije zasnovane na balansu utroška i regeneracije. Shodno tome, askorbat likvora je značajno korelirao sa askorbatom seruma (Grafik 1A), dok je interkompartmanska korelacija dehidroaskorbata bila nešto slabija (Grafik 1B).

Put askorbata iz krvi u likvor i CNS vodi kroz epitel horioidnog pleksusa. Ulazak askorbata u CNS se odvija mehanizmom aktivnog transporta preko natrijum-zavisnog transportera vitamina C (SVCT2), a brzina procesa je u fiziološkim uslovima relativno mala (11). Tako na

primer, peroralno davanje askorbata zdravim volonterima dovodi do njegovog značajnog porasta u likvoru tek posle 4 nedelja suplementacije (21). Izgleda da krvno-moždana barijera ne učestvuje u transportu askorbata pošto ne poseduje SVCT2 transportere (22). Kada askorbat dospe do likvora, onda u intersticijalnu tečnost ulazi prostom difuzijom, a odatle specifičnim transporterima u nervne ćelije i gliju.

Glavninu transportovanog vitamina u mozgu zapravo čini dehidroaskorbat. Zbog veće hidrofobnosti dehidroaskorbata može da prođe kroz horioidni epitel olakšanom difuzijom, što se odvija pomoću GLUT transportera (8). Najverovatnije se on istovremeno redukuje u askorbat (11), u čemu mogu učestvovati glutatoni i enzimi tiol-transferaze i NADPH-zavisne reduktaze (23). Osim na epitelu horioidnog pleksusa, slični transportni sistemi postoje i na nivou ćelijske membrane i pomoću njih vitamin iz međućelijskog prostora ulazi u citoplazmu neurona i glije.

Postoje međutim brojni stimuli koji delujući u patološkim uslovima remete homeostazu vitamina C u mozgu. Recikliranje i efluks askorbata iz astrocita su na primer značajno poremećeni u sepsi. Eksperimentalne studije pokazuju da je glavni razlog tome inhibicija GLUT transportera i pojačana aktivnost pro-oksidantnih enzima, inducibilne nitrit oksid sintetaze (NOS) i NAD(P)H oksidaze (24). Jedna ranija studija je pokazala da u likvoru pacijenata sa TBC mrningitisom raste koncentracije nitrata, kao odraz pojačane aktivnosti inducibilne NOS (25). I naša je studija pokazala pojačanu aktivnost oksidantasa u TBC meningitisu, što ilustruju povećane vrednosti MDA likvora. Imajući ovo u vidu, moguće je da je nagomilavanje dehidroaskorbata u likvoru naših pacijenata (Tabela 2) nastalo kao posledica slabog preuzimanja usled oksidacionim stresom indukovane inhibicije GLUT transportera u inflamacijom zahvaćenom tkivu.

S druge strane, askorbat veoma brzo redukuje različite oksidanse (9) i glavni je neenzimski antioksidans krvi i likvora. Značajne inverzne korelacije askorbata likvora i MDA, kao i askorbata likvora i albuminskog koeficijenta, koji je marker oštećenja hemato-likvorske barijere (Tabela 2; Graf. 1 i Graf. 2), upravo govore u prilog njegove antioksidantne i neuroprotektivne uloge. Kao antioksidans, askorbat donira jedan elektron i prelazi u askorbil radikal. Redukcijom pomoću glutatona, tiol transferaza i drugih reduktanasa askorbil radikal prelazi u askorbat (23). Zbog toga, pad koncentracije askorbata u likvoru kod TBC meningitisa i navedeni korelacioni odnosi takođe ukazuju na povećano angažovanje ovog vitamina u antioksidantnoj zaštiti. Do sličnih rezultata su došli i Kastenbauer i saradnici pri proučavanju bakterijskog meningitisa (26). Navedena studija je pokazala i smanjen inluks askorbata u likvor kod bakterijskog meningitisa, mereno kao odnos vrednosti u likvoru i serumu.

Ako dođe do akumulacije askorbil radikala, kao na primer pri pojačanom stvaranju oksidantasa, tada u međusobnoj koliziji dva radikala nastaje po jedan molekul askorbata i dehidroaskorbata. Dehidroaskorbat ima kratak poluživot u vodenim rastvorima, u krvi 2 - 6 minuta, i ukoliko se brzo ne redukuje podleže ireverzibilnoj oksidaciji u diketogulonsku kiselinu (27). Pa ipak, kako pokazuju naši rezultati na kraju kliničkog lečenja TBC meningitisa koncentracija dehidroaskorbata je u likvoru bila veća od inicijalnih vrednosti (Tabela 2), i generalno je zavisila od koncentracije u serumu (Graf 1B), a samo delimično i od intenziteta oksidacionog

stresa (Graf. 2 B). Ovi rezultati ukazuju da trenutna koncentracija dehidroaskorbata u cirkulaciji može uticati na njegov intratekalni nivo.

Suplementacija vitamina C predstavlja značajno polje modulacije patološkog odgovora organizma. U poređenju sa zdravim osobama, u jednoj prethodnoj studiji nije bilo pada koncentracije ukupnog vitamina C u serumu kod pacijenata lečenih od nespecifičnog bakterijskog encefalitisa (28). Prema rezultatima naše studije, početne kao ni krajnje vrednosti ukupnog vitamina C seruma se nisu menjale kod pacijenata lečenih od TBC meningitisa, dok su se likvorske koncentracije približno normalizovale u toku terapije. Ono što se međutim značajno menjalo je odnos redoks para askorbat/dehidroaskorbat. Promene su bile izraženije i ranije su se javile u likvoru nego u serumu, što ukazuje da je CNS primarno mesto odvijanja oksidacionog stresa u TBC meningitisu, u kome deluju specifični mehanizmi regulacije vitamina C. Poznato je recimo da primena kortikosteroida, uobičajena u terapiji TBC meningitisa, blokira GLUT transportere i ulazak dehidroaskorbata u nervne ćelije (29), što svakako smanjuje obim recikliranja i remeti odnose u redoks sistemu vitamina C.

Minimalne promene koje sadrže bacil TBC i postoje u mozgu i mnogo pre pojave simptoma bolesti (1), ukazuju da je TBC meningitis posledica deficitarnih mehanizama zaštite. Iako je suplementacija vitamina C moguća način jačanja endogene zaštite od infekcije, ne postoje studije o njenim efektima kod ljudi obolelih od meningitisa. U fiziološkim uslovima je potrebno dugotrajno davanje visokih doza za podizanje nivoa askorbata u likvoru (21), tako da je normalan i regularni unos vitamina najpoželjnija preventivna mera. U patološkim uslovima kao npr. kod plućne TBC, sprovedena

antituberkulozna terapija nije dovela do normalizacije nivoa vitamina u serumu (13). Multivitaminska suplementacija, uključujući i vitamin C, se nije pokazala efikasnom u regresiji radiološkog i kliničkog nalaza dece obolele od plućne TBC (30), što pokazuje da kod tuberkuloze možda postoje dublje promene metabolizma vitamina C nego što je to njegov prost prehrambeni deficit.

ZAKLJUČAK

Rezultati naše studije pokazuju da deca obolela od TBC meningitisa imaju relativno normalnu koncentraciju vitamina C u serumu i likvoru, ali da postoji ozbiljan disbalans njegovog redoks statusa u obe telesne tečnosti. Pitanje koje se neminovno postavlja je da li bi suplementacija vitamina C u ovom slučaju bila poželjna? Imajući u vidu činjenice da je neproteinsko gvožđe značajno prisutno u CNS-u i da u prisustvu askorbata katalizuje stvaranje jakih oksidanasa, da patološki proces može oštetiti mehanizme preuzimanja vitamina iz cirkulacije, kao i da kortikosteroidi koji se inače primenjuju u lečenju TBC meningitisa blokiraju GLUT transportere, teško je reći da li bi suplementacija vitamina C uopšte bila prihvatljiva kao adjuvantna terapija. S obzirom da naši rezultati ukazuju da je smanjena količina askorbata pre posledica samog inflamatornog procesa i pojačane produkcije oksidanansa nego hroničnog deficita vitamina, smatramo da su potrebna dodatna istraživanja metabolizma vitamina C kod obolelih od TBC meningitisa.

LITERATURA

1. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 733 - 752.
2. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 243 - 261.
3. Olin RM, Armién GA, Cheeran C-JM, Rock RB, Molitor WT, Peterson KP. Role of nitric oxide in defense of central nervous system. *J Infect Dis* 2008; 198: 886 - 889.
4. Thwaites GE, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160-170.
5. Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke* 2001; 32: 898 - 902.
6. Miric D, Katanic R, Kisić B, Zoric L, Miric B, Mitic R, Dragojevic I. Oxidative stress and myeloperoxidase activity during bacterial meningitis: Effects of febrile episodes and the BBB permeability. *Clin Biochem* 2010; 43: 246 - 252.
7. Kisić B, Mirić D, Dragojević M, Dragojević I. Zaštita organizma od štetnog dejstva slobodnih radikala kiseonika. *Praxis Med* 2006; 34: 69 - 75.
8. Rose RC. Ascorbic acid metabolism in protection against free radicals: a radiation model. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 430 - 436.
9. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6377 - 6381.
10. Agus BD, Gambhir SS, Pardridge MW, Spielholz C, Baselga J, Vera JC, Golde WD. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest* 1997; 100: 2842 - 2848.
11. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter (SVCT2). *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 719 - 730.
12. Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 263 - 266.

13. Johnkeneddy N, Onyinyechi AS, Chukwunyere NNE. The antioxidant status and lipid peroxidation product of newly diagnosed and 6 weeks follow-up patients with pulmonary tuberculosis in Owerri, Imo state, Nigeria. *Asian Pacif J Trop Dis* 2011; 292 - 294.
14. Madhavi M, Samudram P, Kumar AH, Victor L. Effect of antioxidant vitamins C and E supplementation on its plasma levels and on lipid profile in pulmonary tuberculosis patients. *Am J Infect Dis* 2009; 5: 263 - 272.
15. Ray G, Aneja S, Jain M, Batra S. Evaluation of free radical status in CSF in childhood meningitis. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 115 - 120.
16. Lowry OX, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
17. Reiber H, Felgehauer K. Protein transfer at the blood-cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chem Acta* 1987; 163: 319 - 328.
18. McCormic DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Methods for the determination of ascorbic acid. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 1313 - 1314.
19. Jentzch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 251 - 256.
20. Chatterjee BI, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 258: 24 - 47.
21. Lonrot K, Metsa-Ketela T, Molnar G, Ahonen JP, Latvala M, Peltola J, Pietila T, Alho H. The effect of ascorbate and ubiquinone supplementation on plasma and CSF total antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 211 - 217.
22. Qiao H, May JM. Development of ascorbate transport in the brain capillary endothelial cells in culture. *Brain Res* 2008; 1208: 79 - 86.
23. Wells WW, Xu DP. Dehydroascorbate reduction. *J Bioenerg Biomembr* 1994; 26: 369 - 377.
24. Wilson JX, Dragan M. Sepsis inhibits recycling and glutamate-stimulated export of ascorbate by astrocytes. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 990 - 998.
25. Qureshi GA, Baig SM, Bednar I, Halawa A, Parvez SH. The neurochemical markers in cerebrospinal fluid to differentiate between septic and tuberculous meningitis. *Neurochem Int* 1998; 32: 197 - 203.
26. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology* 2002; 58: 186 - 191.
27. Koshiishi I, Mamura Y, Liu J, Imanari T. Degradation of dehydroascorbate to 2,3-diketogulonate in blood circulation. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1425: 209 - 214.
28. Caksen H, Cemek M, Dede S, Dulger H, Cemek F. Lipid peroxidation and antioxidant status in children with acute purulent meningitis and encephalitis. *Inter J Neurosci* 2004; 114: 105 - 111.
29. Thorn NA, Nielsen FS, Jeppensen CK. Characteristics of ascorbic acid uptake by isolated ox neurohypophyseal nerve terminals and the influence of glucocorticoid and tri-iodothyronine on uptake. *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 97 - 106.
30. Mehta S, Mugusi FM, Bosch RJ, Aboud S, Chatterjee A, Finkelstein JL, Fataki M, Kisenge R, Fawzi WW. A randomized trial of multivitamin supplementation in children with tuberculosis in Tanzania. *Nutrition J* 2011; 10: 120 - 130.

ENGLISH

THE ROLE OF VITAMIN C IN TUBERCULAR MENINGITIS

Katanic R.¹, Mirić D.², Kisić B.¹, Katanić N.¹

¹Clinics for Infectious Diseases, Medical Faculty Priština, Serbia

²Institute of Biochemistry, Medical Faculty Priština, Serbia

SUMMARY

Vitamin C is an important brain antioxidant which may have implications in pathogenesis of TBC meningitis. This study evaluated changes of total vitamin C, ascorbate, and dehydroascorbate in serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients treated on for TBC meningitis. Samples were collected at admission, before therapy was initiated, and at the end of clinical treatment, and compared with values obtained from patients diagnosed as meningismus. Baseline CSF total vitamin C, ascorbate, and CSF and serum ascorbate/ dehydroascorbate ratio were lower ($p < 0.05$), while CSF and serum dehydroascorbate levels were higher than controls ($p < 0.05$). After completion of clinical treatment, CSF total vitamin C tended to return to almost normal levels, whilst ascorbate/ dehydroascorbate ratio in CSF and serum further dropped. Serum total vitamin C levels did not differ from controls neither at baseline nor at the end of the study. These results suggest changes of vitamin C redox state, possibly due to intensified oxidation of ascorbate during increased production of oxidants and/ or poor regeneration of dehydroascorbate, rather than vitamin C deficiency in children treated on for TBC meningitis.

Keywords: meningitis, tuberculosis, vitamin C

ANTIHIPERTENZIVNA TERAPIJA I ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD EHOKARDIOGRAFSKI DOKAZANE HIPERTROFIJE MIOKARDA LEVE KOMORE

AUTORI

Antić G.¹, Marčetić Z.²

¹ KBC Priština, Gračanica

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Hipertrofija miokarda leve komore (HMLK) predstavlja nenormalno povećanje mase leve komore koje može biti idiopatsko ili je posledica adaptivne konsekvence brojnih kardiovaskularnih patoloških stanja. Standardni elektrokardiogram (EKG) je više decenija bio jedina metoda za dijagnozu HMLK. Ona se na EKG-u ispoljava uvećanjem voltaže QRS kompleksa. Cilj rada je bio da se utvrdi senzitivnost EKG promena metodom Sokolow-Lyon za HMLK dokazanoj ehokardiografski kao i da se prouči ponašanje hipertrofisanog miokarda leve komore u odnosu na vrstu i karakter terapije tj. primenom monoterapije, politerapije ili pak nepridržavanjem propisane terapije kao i kakva je evolutivnost EKG promena za HMLK u tim slučajevima. Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 120 bolesnika ženskog i muškog pola sa dijagnostikovanom HMLK u AH. Bolesnicima je ordinirana adekvatna antihipertenzivna terapija kojom su bili tretirani i praćeni narednih šest meseci. Dijagnoza AH i HMLK postavljena je na osnovu anamnestičkih podataka o bolesniku, vrednostima krvnog pritiska (tokom hospitalizacije i prilikom kontrolnih pregleda, uključujući i 24-časovno praćenje krvnog pritiska), EKG kriterijuma za HMLK u AH (Sokolow-Lyonov indeks), i ehokardiografskih kriterijuma za HMLK u AH. Našom studijom je utvrđena mala senzitivnost EKG promena za HMLK u AH po Sokolow-Lyon kriterijumu (58%) dok je sa druge strane primenom adekvatne antihipertenzivne terapije moguće regulisati krvni pritisak i postići regresiju HMLK. Utvrđena je i tendencija regresije EKG promena za HMLK mada utvrđena razlika za period ispitivanja od šest meseci nije bila statistički značajna. Izvesno je da je potreban duži vremenski period lečenja i praćenja da bi došlo do značajne regresije EKG promena za HMLK.

Ključne reči: hipertrofija miokarda leve komore, elektrokardiografske promene, terapija.

UVOD

Hipertrofija miokarda leve komore (HMLK) predstavlja nenormalno povećanje mase leve komore koje može biti idiopatsko ili je posledica adaptivne konsekvence brojnih kardiovaskularnih patoloških stanja (1).

HMLK ima centralnu ulogu u hroničnoj adaptaciji na povećani pritisak ili volumen u sistemske cirkulaciji (2).

U opterećenju pritiskom povećava se sistolni stres zida leve komore a to dovodi do paralelne replikacije sarkomera uzrokujući zadebljanje zida i koncentričnu HMLK. Šupljina leve komore nije povećana, a može biti čak i smanjena, znači u takvim stanjima raste odnos između debljine zida i veličine komorske šupljine (netretirana arterijska hipertenzija (AH), aortna valvularna stenoza) (1, 2, 3).

U opterećenju volumenom, povećava se dijastolni stres zida leve komore a to dovodi do replikacije sarkomera u nizu (u seriji). Tako nastaje ekscentrični tip HMLK. Ovde je šupljina leve komore povećana, ali je povećana i mišićna masa, tako da odnos između šupljine leve komore i debljine zidova ostaje relativno konstantan u ranoj fazi procesa (aortna i mitralna valvularna insuficijencija) (1, 2, 3).

U svakom od navedenih stanja (ali i drugim patološkim) HMLK ima centralnu ulogu u hroničnoj adaptaciji na povećani pritisak ili volumen u sistemske cirkulaciji, tj. važna je kompenzatorna mera za oštećenu kontraktilnost ili postojeće hemodinamsko opterećenje (stres), ali istovremeno u njoj postoji osnova za početak patološkog procesa (4, 5, 6). Kada hipertrofična masa leve komore pređe kritičnu granicu, nastaviće svoju samostalnu evoluciju i delovaće kao samostalan faktor rizika daljeg kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Funkcionalno stanje i kod koncentrične i kod ekscentrične HMLK dugo može ostati stabilno ali će se komorska hipertrofija odraziti na komorsko punjenje i postaće maladaptivna za vraćanje zidnog stresa na normalu. Sve ovo vodi progresiji dilatacije i povećava zidni stres. Sa dilatacijom odnos debljina komorskog zida i veličine komorske šupljine postaje manji, što za posledicu ima povećanje stresa na svaku miokardnu ćeliju i dalju dilataciju (2).

Prema opisanom, konačna posledica netretirane AH (koja je u praksi najčešći uzročni faktor HMLK) je kongestivna srčana insuficijencija (7).

U dijagnostici HMLK se danas koriste brojne metode: radiografske i radionuklearne, elektrokardiografija, eho-

kardiografija, ventrikulografija, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca.

CILJ RADA

Shodno navedenoj problematici cilj rada je:

1. utvrditi senzitivnost elektrokardiografskih (EKG) promena metodom Sokolow-Lyon za HMLK dokazanoj ehokardiografski;
2. da se prouči ponašanje hipertrofanog miokarda leve komore u odnosu na vrstu i karakter terapije tj. primenom monoterapije, politerapije ili pak nepridržavanjem propisane terapije i kakva je evolutivnost elektrokardiografskih promena za HMLK u tim slučajevima.

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 120 bolesnika ženskog i muškog pola, hospitalizovanih na odeljenju kardiologije, KBC Priština-Gračanica, sa dijagnostikovanom HMLK u AH. Bolesnicima je ordinirana adekvatna antihipertenzivna terapija kojom su bili tretirani i praćeni narednih šest meseci.

Dijagnoza AH i HMLK u AH postavljena je na osnovu:

1. anamnestičkih podataka o bolesniku
2. vrednostima krvnog pritiska (tokom hospitalizacije i prilikom kontrolnih pregleda, uključujući i 24-časovno praćenje krvnog pritiska)
3. EKG kriterijuma za HMLK u AH, i
4. ehokardiografskih kriterijuma za HMLK u AH.

U zavisnosti od primenjene antihipertenzivne terapije bolesnici su bili podeljeni u tri grupe:

1. bolesnici sa HMLK u AH tretirani monoterapijom
2. bolesnici sa HMLK u AH tretirani politerapijom
3. bolesnici sa HMLK u AH koji se nisu pridržavali terapije.

Od bolesnika hospitalizovanih na odeljenju kardiologije dobijeni su svi potrebni anamnestički podaci o bolesniku kao i o dotadašnjem toku bolesti.

Tokom hospitalizacije krvni pritisak je meren svakodnevno, zatim na dvonedeljnim kontrolama i 24-časovnim praćenjem krvnog pritiska u intervalima od dva meseca, tokom šest meseci koliko je trajalo istraživanje. Kao kriterijum za povišen krvni pritisak uzete su vrednosti 140-159 mmHg za sistolni, odnosno 90-99 mmHg za dijastolni krvni pritisak (JNC-VI-1997. god.).

U više navrata je bolesnicima rađen EKG (i tokom hospitalizacije i prilikom kontrolnih pregleda) a kriterijum kojeg smo se pridržavali prilikom dijagnostikovanja HMLK u AH bio je Sokolow-Lyon indeks (zbir amplitude S zupca u V1/V2 i R zupca u V5/V6 jednak ili veći od 35 mm).

Tokom hospitalizacije je rađeno ehokardiografsko ispitivanje koje je ponavljano po isteku perioda praćenja od šest meseci a merena je debljina septuma u sistoli-IVS, debljina zadnjeg zida u sistoli-PWT kao i dijastolni dijametar leve komore-LVID, gde je kao kriterijum za HMLK u AH uzimana vrednost od 11 mm i više za IVS i PWT a 56 mm i više za LVID. Na osnovu dobijenih podataka izračunavan je indeks mase leve komore-IMLK po formuli Američkog udruženja ehokardiografista (ASE)(8), korigovan u odnosu na površinu tela. Normalne vrednosti iznose za muškarce 134 g/m², a za žene 110 g/m².

Svim bolesnicima su rađene rutinske laboratorijske analize, između ostalog, i zbog utvrđivanja i praćenja pridruženih faktora rizika za bolesti kardiovaskularnog sistema.

Za ispitivanje značajnosti razlike između poređenih grupa korišćeni su: za parametaraska obeležja - Studentov T-test, a za neparametaraska obeležja - Hi kvadrat test.

REZULTATI

Tabela 1. Uporedni nalaz vrednosti arterijskog krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog) pre i posle medikamentnog lečenja i prema polu ispitanika.

Pol	Nivo TA mmHg			
	Sistolni		Dijastolni	
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije
Ženski 54	182.02	140.10	110.77	86.15
Muški 66	182.90	142.30	110.90	87.70

Statističkim testiranjem pomenutih vrednosti Studentovim T-testom nađeno je da postoji statistički značajna razlika između navedenih vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, tj. p<0.05. Odnosno, bez obzira na pol bila je moguća adekvatna terapija krvnog pritiska.

Tabela 2. Tri uporedna (uslovna) stadijuma trajanja AH i zastupljenost ispitanika prema polu

Dužina trajanja AH	M	Ž	Ukupno
0-5god. I	20 (16.7%)	13 (10.8%)	33 (27.5%)
5-10god. II	18 (15%)	19 (15.8%)	37 (30.8%)
Preko 10god. III	28 (23.3%)	22 (18.3%)	50 (41.7%)

Najveći broj ispitanika je bio u III grupi sa dužinom trajanja AH preko 10 godina.

Svi ispitanici su zadovoljavali ehokardiografske kriterijume za HMLK. Srednje vrednosti IMLK pre lečenja su iznosile 151.5 g/m² a nakon terapijskog tretmana 135.05 g/m² što pokazuje da je došlo do smanjenja mase leve komore u toku lečenja a statističkim upoređivanjem Studentovim-T testom dobijenih vrednosti nađeno je da postoji statistički značajna razlika, tj. p<0.05.

Tabela 3. Rezultati terapije u pogledu smanjenja IMLK u zavisnosti od dužine trajanja AH i prema polu

Pol	IMLK	Ispitivane grupe prema AH (g/m ²)		
		I	II	III
M	IMLK I	144.8	161.0	147.5
M	IMLK II	125.3	145.5	143.6
Ž	IMLK I	139.3	142.9	148.4
Ž	IMLK II	125.2	124.7	138.3

U svim ispitivanim grupama je smanjen IMLK a najviše u I grupi koju čine ispitanici sa najmanjom dužinom trajanja AH što se i očekivalo jer se ovde postižu najbolji rezultati u pogledu regresije HMLK u AH.

Uočava se da je primenom ACE-inhibitora došlo do regresije HMLK od 12.4 g/m² (9.8%) što ujedno predstavlja i najmanju postignutu regresiju dok je kombinacijom lekova ACE-inhibitor + beta-blokator + Ca-antagonist postignuta najveća regresija u ovoj studiji, 27.7 g/m² (16.4%).

Tabela 4. Prikaz smanjenja IMLK pomoću izabranih lekova (u vidu mono ili politerapije) izraženo u g/m² i procentualno

Grupe lekova	ACE-inhibitor	ACE-inhibitor + beta-blokator	ACE-inhibitor + beta-blokator + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + Ca-antagonist	ACE-inhibitor + diuretik	ACE-inhibitor + beta-blokator
(g/m ²)	12.4	14.1	27.7	18.6	17.7	23.5
Procentat	9.8%	10.2%	16.4%	13.1%	10.7%	15%

Tabela 5. Uporedni pregled EKG indikatora HMLK prema Sokolow-Lyonovom kriterijumu (odnos R/S)

EKG ≥ 35 mm	EKG < 35 mm
70	50

Od ukupnog broja ispitanika 120 (100%) Sokolow-Lyon kriterijum za HMLK je ispunjavalo 70 (58%) ispitanika dok 50 (42%) ispitanika taj kriterijum nije ispunjavalo. Inače, svi ispitanici su zadovoljavali ehokardiografske kriterijume za HMLK.

Tabela 6. Srednje vrednosti zbira amplitude S zupca u V1/V2 i R zupca u V5/V6 pre terapijskog tretmana i nakon njega

EKG I vs EKG II	Mean	Mean	t-value	df	p
	Group 1	Group 2			
	35.44167	35.04167	.301131	238	.763578

Srednje vrednosti EKG nalaza pre terapijskog tretmana su iznosile 35.44 mm, a nakon perioda praćenja (lečenja), 35.04 mm. Statističkim testiranjem pomenutih vrednosti Studentovim T-testom nađeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dobijenih vrednosti EKG nalaza, tj. $p > 0.05$.

DISKUSIJA

Standardni EKG je više decenija bio jedina metoda za dijagnozu HMLK. Ona se na EKG-u ispoljava uvećanjem voltaže QRS kompleksa.

Na voltažu QRS kompleksa utiču (9):

- uvećana leva komora i debljina njenih zidova, kao i uvećana površina koja proizvodi veće potencijale od normalnih;
- uvećano srce se približava zidu grudnog kosa tako da je voltaža registrovana u prekordijalnim odvodima veća;
- voltaža QRS kompleksa na EKG-u zavisi i od ekstrakardijalnih uzroka.

Kod HMLK srednji vektor QRS kompleksa rotira se ulevo, unazad i naviše i uvećava se. Kod HMLK vektor je najčešće okrenut ulevo usled čega se na EKG-u registruje visok R zubac u D1 i aVL. Ako je vektor okrenut vertikalno onda će se na EKG-u registrovati visok R zubac u D2, aVF i možda D3.

Kod HMLK širina QRS kompleksa je u početku normalna i pored toga što je zid leve komore zadebljan jer hipertrofijom miokarda miofibrili postaju širi, povećava se broj nekusa, impulsi depolarizacije se šire većom brzinom. Međutim, kasnije degeneracijom miofibrila i povećanjem intersticijalnog fibroznog tkiva impulsi se sporije šire od endokarda prema epikardu usled čega

dolazi do proširenja QRS kompleksa a nastaju i promene na ST segmentu i T talasu. Napredovanjem hipertrofije T talasi u levim prekordijalnim odvodima postaju niži, apatirani, bifazični, a kasnije asimetrično negativni uz depresiju ST segmenta. Kod HMLK repolarizacija počinje od endokarda ka epikardu, usled čega dolazi do inverznog T talasa. Uzrok obrnute repolarizacije je što porast mišićne mase nije praćen odgovarajućim porastom kapilarne mreže, tako da nastaje relativna koronarna insuficijencija (10, 11). Drugi važan uzrok je da mišićna masa nadrađa masu Purkinjeove mreže tako da aktivacioni proces kroz miokard traje duže, te dolazi do promene T talasa. Depresija ST segmenta nastaje i usled toga što početak repolarizacije prethodi kompletnoj depolarizaciji (9).

Često se na osnovu repolarizacionih promena govori o sistolnom ili dijastolnom opterećenju leve komore.

Sistolno opterećenje ogleda se, pored postojanja voltažnih kriterijuma, denivelacijom ST segmenta u levim odvodima sa konveksitetom prema gore, a T talas je simetrično negativan, dok je ST segment u recipročnim odvodima (V1 i V2) lako eleviran, a T talas je pozitivan (9).

Dijastolno opterećenje se karakteriše, pored visoke voltaže QRS kompleksa još i depresijom ST segmenta sa pozitivnim T talasom. U kasnoj fazi T talas može biti bifazičan ili negativan (9).

U HMLK ako se ukloni uzrok, tj. kada se npr. normalizuje krvni pritisak i ako promene nisu suviše odmakle dolazi do vraćanja ST segmenta na izoelektričnu liniju, a T talas postaje pozitivan (9).

Postoji veliki broj voltažnih EKG markera za HMLK a od značaja su sledeći voltažni kriterijumi QRS kompleksa za HMLK (9):

- R1 + R3 veće od 2.4 mV;
- R u aVL veće od 1.2 mV;
- R u aVF veće od 2.0 mV;
- S u V1 veće od 2.4 mV;
- R u V5 ili V6 veće od 2.6 mV;
- R u V5 ili V6 + S u V1 veće od 3.5 mV - Sokolow-Lyon kriterijum.

Mnogobrojne studije analizirale su razne kombinacije EKG promena i nađeno je da EKG ima malu senzitivnost za dijagnozu HMLK, što je potvrđeno i našom studijom. Senzitivnost EKG-a se može povećati uvođenjem novih kriterijuma, npr. upotrebom Cornell-ovog indeksa, zbir R u aVL i S u V3 veće od 3.5 mV (9).

Gojaznost dramatično smanjuje senzitivnost EKG promena za HMLK.

Mi smo našom studijom utvrdili malu senzitivnost EKG promena za HMLK u AH po Sokolow-Lyon kriterijumima (58%) a sa druge strane primenom adekvatne antihipertenzivne terapije moguće je regulisati krvni pritisak i postići regresiju HMLK. Utvrđena je tendencija regresije i EKG promena za HMLK mada utvrđena razlika za period ispitivanja od šest meseci nije bila statistički značajna. Izvesno je da je potreban duži vremenski period lečenja i praćenja da bi došlo do značajne regresije EKG promena za HMLK.

I pored toga što EKG ima nisku senzitivnost za HMLK on pruža vrlo važne informacije, uključujući i one za miokardnu ishemiju i poremećaje srčanog ritma, tako da i danas EKG predstavlja prvu dopunsku, nezamenljivu dijagnostičku metodu u srčanih bolesnika uključujući naravno i one sa pretpostavljenim ili dokazanim hipertrofičnim sindromima srca.

ZAKLJUČAK

1. Senzitivnost EKG promena za HMLK u AH po kriterijumima Sokolow-Lyon dobijena ovom studijom bila je 58%;

2. Nije došlo do značajnih EKG promena po kriterijumima Sokolow-Lyon nakon primene adekvatne antihipertenzivne terapije za period posmatranja od šest meseci.

LITERATURA

1. Kljajić S.: Senzitivnost i specifičnost elektrokardiograma u ehokardiografski dokazanoj hipertrofiji miokarda leve komore. Magistrski rad. Kosovska Mitrovica, 2009.
2. Lazić S.: Procena dijasolne funkcije leve komore u arterijskoj hipertenziji. Doktorska disertacija. Kosovska Mitrovica, 2010.
3. Ilić S.: Klinički aspekti hipertrofije miokarda leve komore. Zbornik radova: Hipertrofija miokarda leve komore. Niška Banja, 1997; 51-68.
4. Grossman W.: Cardiac hypertrophy: useful adaptation of pathologic proces. Am J Med., 1980; 69:576-584.
5. Simone G., Lornezo L., Maccia D., et al.: Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. Am J Cardiol., 1987; 60:1317-1327.
6. Lorell B.J., Grossman W.: Cardiac hypertrophy-consequences for diastole. J Am Coll Cardiol., 1987; 9:1189-1192.
7. Mc Kee P.A., Castelli W.P. et al.: The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. N Rnrl J. Med., 1971; 285:1441-1446.
8. Devereux R.B., Reichek N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation, 1997; 55:613-618.
9. Antić G.: Evaluacija hipertrofije miokarda leve komore u esencijalnoj arterijskoj hipertenziji u zavisnosti od primenjene terapije. Magistrski rad. Priština, 1999.
10. DeLeonardis V.: Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. Am J. Cardiol., 1988; 63:1080-1084.
11. Fisch C. H.: Electrocardiography and vectorcardiography, Ventricular hypertrophy, in Heart disease, ed. by Braunwald E., str. 191. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.

ENGLISH

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY PROVED BY ECHOCARDIOGRAPHIC EXAMINATION

Antić G.¹, Marčetić Z.²

¹ Clinical Hospital Center Priština-Gračanica

² Medical Faculty University of Priština-Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Left ventricular hypertrophy (LVH) is abnormal increasing mass of left ventricle which can be idiopathic or consequence of large number of cardiovascular pathological changes. Classic electrocardiogram (ECG) for long time was only method for diagnosis of LVH. On ECG it is demonstrated with higher QRS complex voltage. Aim of this work was to estimate sensitivity of ECG changes using method Sokolow-Lyon in left ventricular hypertrophy proved by echocardiographic examination and also to study behavior of hypertrophic myocardium of left ventricle comparing with type and character of therapy, meaning of mono, polytherapy or in situation when patients are not using antihypertensive therapy and evolution of ECG changes in that cases. Investigation included 120 patients, males and females, with diagnosis of LVH in AH. Adequate therapy was prescribed to all patients and they were followed in period of 6 months. Diagnosis was made based on anamnestic data, measurements of blood pressure (during the hospitalization and controls, including 24 hours TA monitoring), ECG criterias for LVH in AH (Sokolow-Lyon method), and echocardiographic criterias for LVH in AH. We found low sensitivity of ECG changes for LVH in AH due to Sokolow-Lyon criterias (58%), and in other way it was possible to regulated blood pressure with adequate therapy and achieved regression of LVH. We found tendency of regression of ECG changes for LVH but for following period this difference was not statistically significant. It is obvious that longer period of treatment and following is necessary for statistically significant regression of ECG criterias for LVH in AH.

Keywords: left ventricular hypertrophy, electrocardiographic changes, therapy

UTICAJ DRUŠTVENIH I MEDICINSKIH RAZLOGA PRI PRINUDNOM ZADRŽAVANJU NA BOLNIČKOM LEČENJU SHIZOFRENIH BOLESNIKA

AUTORI

Nenadović M.^{1, 2}, Đokić-Pješčić K.¹, Trajković G.³, Grbić I.⁴, Janković Z.¹, Katanić M.¹, Zorić K.¹, Kuzmanović A.¹, Zečević B.¹, Đorđević J.¹

¹ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini/Kosovska Mitrovica

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁴ Kliničko Bolnički Centar, Priština

SAŽETAK

Zadržavanje shizofrenih bolesnika na bolničkom lečenju, bilo dobrovoljno, uz pristanak, ili prinudno, je kompleksan problem. Prinudno hospitalizovanom bolesniku su limitirane do oduzete slobode, kao i slobodna volja za vreme takvog njegovog boravka u instituciji. Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje društvenog uticaja na prinudno institucionalno lečenje shizofrenih bolesnika, kao i komplementarnosti društvenih i medicinskih razloga za bolničko sprovođenje njihovog prinudnog lečenja. Tokom 2011. Godine, u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd prinudno je hospitalizovano 119 shizofrenih bolesnika. Za istraživanje je sačinjen upitnik zatvorenog tipa, a za njegovu popunu korišćene su istorije bolesti hospitalizovanih bolesnika sa dijagnozom F20.0 - F20.9 prema ICD 10 klasifikaciji. Korišćene su metode deskriptivne statistike. Za testiranje statističke značajnosti korišćen je χ^2 test. Agresija, kao razlog prinudnog zadržavanja u bolnici radi lečenja, primenjena je kod 52 (43,7%) shizofrenih bolesnika od čega je 38 muškaraca, a samo 14 žena. Postoji visoka statistička značajnost razlika na nivou $p < 0.01$. Agresija kao razlog za prinudnu hospitalizaciju najviše je prisutna u dobnoj grupi od 31-40 godina (kod 17 muškaraca i 5 žena). Agitacija, kao medicinski razlog prinudnog lečenja, bila je kod 63 (52,9%) shizofrena bolesnika. Od tog broja bilo je 26 muškaraca, a 37 žena. Dovođenju izrazito agresivnih shizofrenih bolesnika policija je asistirala u 43 slučaja ili 82,69%, dok je 9 (17,31%) njih hospitalizovano bez policijskog asistiranja. Policija je asistirala dovođenje agitiranih shizofrenih bolesnika u 44 slučaja ili 69,84%, koji su i prinudno zadržani na bolničkom lečenju. Nije potvrđena statistički značajna razlika između ispitanika sa agitacijom i ispitanika sa agresijom dovedenih u bolnicu uz asistenciju policije. Rezultatima našeg istraživanja potvrđen je značaj i potreba društvenog angažovanja u ostvarivanju prinudne, a za datog shizofrenog bolesnika, neophodne hospitalizacije, kao i komplementarnost društvenih i medicinskih razloga za njihovo prinudno lečenje.

Ključne reči: prinudna hospitalizacija shizofrenih bolesnika; društveni razlozi; medicinski razlozi prinudne hospitalizacije; policijska asistencija i prinudna hospitalizacija.

UVOD

Psihijatrija je na početku XXI veka definitivno klinička oblast naučne medicine potpuno ravnopravna sa ostalim medicinskim kliničkim granama, a razvila se na evropskoj psihijatrijskoj tradiciji XIX veka (1). Institucionalno lečenje i tretman duševnih bolesnika u Srbiji počeo je 1861. godine. Naučna psihijatrija ima najkraću istoriju, u poređenju sa drugim kliničkim oblastima humane medicine i vezuje se za pojavu psihofarmaka (2). Prvi psihofarmak uveden u terapiju duševnih bolesnika je Hlorpromazin (Largactil) 1962. godine. Hospitalizaciju duševnih bolesnika do pre oko 100 godina naređivao je sud (sudije - pravnici), a ne lekari. Razumljivo je da u našoj zemlji i većini zemalja evropske psihijatrijske tradicije i danas sudovi izriču meru obaveznog lečenja duševnih bolesnika na slobodi ili uz čuvanje u instituciji (3, 4). Policija veoma često asistira dovođenju duševno bolesnih u bolnicu(5).

Shizofrenija je duševno oboljenje iz grupe endogenih psihoza, danas još uvek nepotpuno poznate geneze (1). Klinička fenomenologija je dobro izučena i definiše se kao poremećaj mentalnog funkcionisanja u kome dominira pogrešan doživljaj i obrada realiteta u kombinaciji sa specifično izmenjenim emocijama, percepcijom, mišljenjem, voljnom delatnošću i nagonским dinamizmima. Aktuelna DSM IV klasifikacija definiše shizofreniju kao poremećaj nepoznatog uzroka obeležena psihotičnim simptomima koji značajno oštećuju pacijentovo funkcionisanje. Prema kriterijuma ICD 10 klasifikacije shizofreni poremećaj se karakteriše temeljnim i karakterističnim poremećajima u mišljenju, opažanju i sa zaravnjenim afektom (6). Shizofreni bolesnik sa razvijenom kliničkom slikom pogrešno doživljava sebe, realni svet i sebe u relaciji sa drugim ljudima, te je ponašanjem i preduzimanjem opasan po sebe, a ne retko i po druge ljude i materijalna dobra (1, 7).

Savremena psihijatrija mora prihvatiti podršku zajednice u lečenju i tretmanu shizofrenih bolesnika. Naš Zakon o zdravstvenoj zaštiti i Zakon o vanparničnom postupku regulišu mogućnost prinudnog zadržavanja u psihijatrijskoj bolnici radi lečenja duševnih bolesnika protivno volji samog bolesnika (8, 9). Interes zajednice i psihijatrije je usmeren na zaštitu tela i života shizofrenog bolesnika. kroz ozakonjenu primenu principa *parens patria* pri nalaganju prinudne hospitalizacije, u skladu sa Havajskom deklaracijom. Poštujući ljudska prava shizofrenog bolesnika u našoj zemlji, najduže za tri dana sud odlučuje da li će prinudno lečenje nad pacijentom biti nastavljeno i u kom vremenskom trajanju (1, 10).

CILJ RADA

Osnovni cilj rada je utvrđivanje društvenog uticaja na prinudno institucionalno lečenje shizofrenih bolesnika.

Sporadni cilj je dokazivanje komplementarnosti društvenih i medicinskih razloga za bolničko sprovođenje prinudnog lečenja nekih shizofrenih bolesnika.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, uvidom u istorije bolesti prinudno hospitalizovanih bolesnika u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, tokom 2011. godine. Prinudno je hospitalizovano 119 shizofrenih bolesnika sa dijagnozom F20.0 - F20.9 (prema ICD 10 klasifikaciji). Korišćen je upitnik zatvorenog tipa, sastavljen za potrebe ovog istraživanja i popunjavao je podacima iz istorija bolesti. Dobijeni podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike. Korišćene su mere centralne tendencije, mere varijabiliteta, a za testiranje razlika χ^2 test.

Baza podataka formirana je na osnovu obeležja iz istorije bolesti u Microsoft Office Excel 2007. Potom je baza podataka importovana u paket SPSS v. 11.5, gde su podaci statistički obrađeni, a za grafički prikaz korišćen je Microsoft Office Excel 2007.

REZULTATI

U Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd, tokom 2011. godine, prinudno je lečeno 119 shizofrenih bolesnika.

Tabela 1. prikazuje distribuciju medicinskih razloga prinudne hospitalizacije prema polu i dobnim grupama. Agresija kao razlog prinudnog zadržavanja u bolnici radi lečenja primenjena je kod 52 (43,7%) shizofrenih bolesnika od čega je 38 muškaraca, a samo 14 žena. Postoji visoka statistička značajnost razlika na nivou $p < 0.01$. Agresija kao razlog za prinudnu hospitalizaciju najviše je prisutna u dobnjoj grupi od 31-40. godina (kod 17 muškaraca i 5 žena). Agitacija kao medicinski razlog prinudnog lečenja bila je kod 63 (52,9%) shizofrenih bolesnika. Od tog broja bilo je 26 muškaraca, a 37 žena. Nije potvrđena statistička značajnost razlika prema polu u ovoj grupi. Agitacija je najčešće prisutna kod muškaraca dobnje grupe 18-30. godina (12 njih), a kod žena u dobnjoj grupi 51-60. godina (11). Tentamen suicidi (pokušano, a neuspešno samoubistvo) bio je medicinski razlog za prinudno lečenje 4 shizofrenih bolesnika ili 3,4% njih.

Tabela 1. Distribucija medicinskih razloga prinudne hospitalizacije prema polu i dobnim grupama

Medicinski razlozi	Pol	Dobne grupe					Ukupno	
		18-30	31-40	41-50	51-60	>61	n	%
		n	n	n	n	n	n	%
Agresija	M	10	17	5	5	1	38	31,9
	Ž	2	5	5	2	0	14	11,8
Agitacija	M	12	3	3	6	2	26	21,8
	Ž	6	8	9	11	3	37	31,1
Tentamen	M	0	1	0	0	0	1	0,8
	Ž	2	0	1	0	0	3	2,5
Ukupno		32	34	23	24	6	119	100,0

Tabela 2. prikazuje učestalost agresije i agitacije kao medicinskih razloga za prinudnu hospitalizaciju shizofrenih bolesnika. U tabeli je prikazana zastupljenost agresije komparativno sa agitacijom prema starosnoj dobi. Agitacija je značajno učestalija u starosnoj kategoriji 31-40 godina poredeno sa drugim starosnim kategorijama ($\chi^2=8.6$, $df = 1$, $p=0.003$).

Tabela 2. Distribucija agresije i agitacije kao medicinskih razloga za prinudno lečenje prema dobnim grupama

Dobna grupa	Agresija		Agitacija		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
18-30	12	40	18	60	30	100
31-40	22	67	11	33	33	100
41-50	10	45	12	55	22	100
51-60	7	29	17	71	24	100
>61	1	17	5	83	6	100
Ukupno	52	45	63	55	115	100

Tabelom 3. je prikazana asistencija policije pri dovođenju shizofrenih bolesnika sa izraženim kliničkim manifestacijama agresije ili agitacije, u urgentnu službu bolnice. Dovođenju izrazito agresivnih shizofrenih bolesnika policija je asistirala u 43 slučaja ili 82,69%, dok je 9 (17,31%) shizofrenih bolesnika sa izraženom kliničkom manifestacijom agresije bez asistencije policije dovedeno u bolnicu i prinudno zadržano na lečenje. Policija je asistirala u dovođenju agitiranih shizofrenih bolesnika u 44 slučaja ili 69,84%, koji su i prinudno zadržani na bolničkom lečenju. Prinudno je zadržano i 19 (30,16%) agitiranih shizofrenih bolesnika koji su u urgentnu službu bolnice dovedeni bez asistencije policije. Nije potvrđena statistički značajna razlika između ispitanika sa agitacijom i ispitanika sa agresijom, dovedenih u bolnicu uz asistenciju policije ($\chi^2 = 2.55$, $df=1$, $p=0.11$).

Tabela 3. Učestalost agresije i agitacije shizofrenih bolesnika pri urgentnom prijemu sa ili bez asistencije policije

	Agresija				Agitacija			
	Sa policijom		Bez policije		Sa policijom		Bez policije	
	n	%	n	%	n	%	n	%
43	82,69	9	17,31	44	69,84	19	30,16	

DISKUSIJA

Često se shizofreni bolesnici, i danas, prinudno hospitalizuju. Naše istraživanje pokazuje da tokom jednogodišnjeg perioda, od ukupno 585 lečenih oko 20% shizofrenih bolesnika prinudno je hospitalizovano. Podaci

drugih autora u evropskim zemljama kreću se od 10% do 40% (11) - recimo 37,5% u jednom delu Irske za period 2008-2010. godina, dok su nacionalni podaci za Irsku dvostruko niži (18.4%).

Medicinski razlozi za prinudno zadržavanje shizofrenih bolesnika na bolničkom lečenju su pre svih agresija, tj. autoagresivno i heteroagresivno ponašanje bolesnika. Prema kliničkim kvalitetima, kao i posledicama, agresivnost shizofrenih bolesnika nije ista kao agresivnost neshizofrenih duševnih bolesnika. Posebnost agresivnosti shizofrenih opredeljuje poremećaj mišljenja kod njih, posebno po sadržaj, te patološka percepcija (čulne obmane) i patološka uverenja. Klinički manifestovanom agresijom shizofreni bolesnici brane najčešće brane samog sebe ili bližnje, ili pak svoje patološke ideje i stavove (12, 13). Naše istraživanje pokazuje da je agresivnost shizofrenih frekventnija kod muškaraca i u mlađim dobnim grupama. Slični su i nalazi drugih autora (13).

Agitacija u kliničkoj manifestaciji kod shizofrenih bolesnika po učestalosti je na drugom mestu medicinskih razloga za njihovo prinudno zadržavanje na bolničkom lečenju. Shizofreni bolesnici su ne retko u nesvrshodnom i često po sebe, druge osobe i materijalna dobra, fizički rizičnom do opasnom i ugrožavajućem ponašanju. Agitacija shizofrenih bolesnika predstavlja često ekstreman psihomotorni nemir, nepredvidiv time i opasan po bolesnika, ali i bezbednost drugih osoba (14). Prirodno shizofreni bolesnik ne može realno da shvati sebe i realni svet tako da ne vlada slobodnom voljom što je opravdani medicinski razlog za prinudno zadržavanje i prinudno protiv bolesnikove volje davanje lekova (15). Značajno je da rezultati ovog rada dokazuju da su medicinski razlozi prinudnog hospitalnog lečenja shizofrenih bolesnika češći od društvene represije prema njima i policijske prinude na dolazak ovih bolesnika u psihijatrijsku ustanovu. Od

ukupnog broja shizofrenih bolesnika sa izrazitim psihomotornim nemirom, prinudno zadržanih na lečenju, kod 30% njih policija nije asistirala dolasku u psihijatrijsku bolnicu. Naši rezultati su slični i istraživanjima drugih autora (5).

Uticaj društvenih činilaca - sudstvo i policija u našoj zemlji na prinudno lečenje shizofrenih bolesnika je značajan, ali nije nezavisan od medicinskih razloga za ovaj vid hospitalizacije (16). Policijska asistencija pri dovođenju shizofrenog bolesnika na lečenje u ustanovu u preko 60% slučajeva se završi dobrovoljnim vidom hospitalizacije tih bolesnika (17, 18). Više od 10% policijski asistiranih dolazaka shizofrenih bolesnika u urgentnu psihijatrijsku službu ne bude zadržano u bolnici, već vraćeno u porodicu na dispanzerski oblik lečenja. Komplementarnost društvenih i medicinskih razloga za prinudno bolničko lečenje shizofrenih bolesnika je utvrđena u našem istraživanju kod oko 68%. Ovakav rezultat je odraz objektivnog stava društva i moći naučne oblasti psihijatrije u lečenju i ukupnom tretmanu shizofrenih i ne odstupa bitno od stavova u većini zemalja evropske subkulture.

ZAKLJUČAK

Rezultatima našeg istraživanja potvrđen je značaj i potreba društvenog angažovanja u ostvarivanju prinudne, a za datog shizofrenog bolesnika, neophodne hospitalizacije, posledično i ideo društva u prinudnom davanju adekvatnih lekova shizofrenom bolesniku.

Komplementarnost društvenih i medicinskih razloga za prinudno lečenje shizofrenih bolesnika u psihijatrijskoj bolnici je prisutna u oko 70% ovako hospitalizovanih i odražava objektivnost savremenih dometa naučne psihijatrije.

LITERATURA

1. Nenadović M.: Propedeutika psihijatrije, psihijatrijske dijagnostike i terapije. Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Bigraf-Beograd, Beograd, 2004.
2. Nenadović M. Development of hospital treatment of persons with mental disorders. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(Suppl. 1):6-9.
3. Simonović P, Nenadović M, Momčilović D. Reasons and conditions for involuntary hospitalization with special emphasis on detention without consent of mentally disordered person who voluntarily started hospital treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(Suppl. 1):21-25.
4. Ng XT, Kelly BD. Voluntary and involuntary care: three-year study of demographic and diagnostic admission statistics at an inner-city adult psychiatry unit. *Int J Law Psychiatry.* 2012;35(4):317-26.
5. Douzenis A, Michopoulos I, Economou M, Rizos E, Christodoulou C, Lykouras L.: Involuntary admission in Greece: a prospective national study of police involvement and client characteristics affecting emergency assessment. *Int J Soc Psychiatry.* 2012; 58(2):172-7.
6. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labeled X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment-Hindawi Publishing Corporation.* 2012; p:9.
7. Šapic R., Krivokapic Ž., Nenadović N., Trajković G.: Psihoticizam kao etiološki faktor politoksikomanije. *Praxis medica.* 2008; 36(3-4):37-42.
8. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Službeni glasnik Republike Srbije; 107/2005.
9. Zakon o vanparničnom postupku. Beograd. Službeni glasnik SRS; 25/1982.
10. Kallert TW. Involuntary psychiatric hospitalization: Current status and future prospects. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(Suppl. 1):14-20.
11. Katsakou C, Rose D, Amos T, Bowers L, McCabe R, Oliver D, Wykes T, Priebe S. Psychiatric patients' views on why their involuntary hospitalisation was right or wrong: a qualitative study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47(7):1169-79.
12. Soyka M.: Aggression in schizophrenia: assessment and prevalence. *Br J Psychiatry.* 2002;180:278-9.

13. Wierdsma AI, Poodt HD, Mulder CL. Effects of community-care networks on psychiatric emergency contacts, hospitalisation and involuntary admission. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61(7):613-8.
14. Raboch J, Kališova L, Nawka A, Kitzlerova E, Onchev G, Karastergiou A, et al. Coercive measures during involuntary hospitalization: Findings from 10 European countries. *Psychiatr Serv*. 2010; 61:1012-7.
15. Lawlor C, Johnson S, Cole L, Howard LM. Ethnic variations in pathways to acute care and compulsory detention for women experiencing a mental health crisis. *Int J Soc Psychiatry*. 2012;58(1):3-15.
16. Kallert TW, Mezzich JE, Monahan J, editors. *Coercive Treatment in Psychiatry - Clinical, Legal and Ethical Aspects*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
17. Strauss G, Glenn M, Reddi P, Afaq I, Podolskaya A, Rybakova T, Saeed O, Shah V, Singh B, Skinner A, El-Mallakh RS. Psychiatric disposition of patients brought in by crisis intervention team police officers. *Community Ment Health J*. 2005; 41(2):223-8.
18. Broussard B, McGriff JA, Demir Neubert BN, D'Orio B, Compton MT. Characteristics of patients referred to psychiatric emergency services by crisis intervention team police officers. *Community Ment Health J*. 2010; 46(6):579-84.

ENGLISH

THE INFLUENCE OF SOCIAL AND MEDICAL REASONS ON INVOLUNTARY ADMITMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS TO HOSPITAL TREATMENT

Nenadović M.^{1,2}, Đokić-Pješčić K.¹, Trajković G.³, Grbić I.⁴, Janković Z.¹, Katanić M.¹, Zorić K.¹, Kuzmanović A.¹, Zečević B.¹, Đorđević J.¹

¹ Clinic for mental disorders „Dr Laza Lazarević“, Belgrade

² Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Medical faculty, University of Belgrade

⁴ CHC Pristina

SUMMARY

Keeping schizophrenic patients hospitalized, whether voluntarily or involuntarily, is a complex problem. Involuntary hospitalized patients are particularly limited to deprivation of freedom and free will during their stay in such an institution. The aim of this study is to determine the social impact on coercive measures of treatment of schizophrenic patients, as well as the complementarities of social and medical reasons for hospital implementation of coercive measures of hospital treatment. In a 2011, there were 119 schizophrenic patients admitted to the Special hospital for mental disorders “Dr. Laza Lazarevic”, Belgrade. The survey method used was a prearranged closed ended questionnaire and for filling it out we used histories of illnesses of hospitalized patients (F20.0 - F20.9 according to ICD 10 classification). Descriptive statistics was used for data analysis. Hi2 - Test for testing differences was used. Aggression as a cause for involuntary hospitalization for treatment was in 52 (43.7%) schizophrenic patients, of which 38 are men and only 14 women. There is a high statistical significance of differences at $p < 0.01$. Aggression as a reason for involuntary hospitalization is most obvious in the age group of 31-40 years (17 for men and 5 women). Agitation as a medical reason for coercive treatment was observed in 63 (52.9%) schizophrenic patients. Of that number, there were 26 men and 37 women. By hospitalization of extremely aggressive schizophrenic patients police assisted in 43 cases, or 82.69%, while 9 (17.31%) of them were hospitalized without assisting police. Police assisted by admitting of agitated schizophrenic patients to a hospital treatment in 44 cases, or 69.84%, which were involuntarily admitted to a hospital for treatment. No statistically significant difference was found between patients with agitation from patients with aggression brought to the hospital with the assistance of the police. The results of our study confirmed the importance of social engagement and the need to exercise coercive, given the schizophrenic patients required hospitalization, and the complementarities of social and medical reasons for their involuntary treatment.

Keywords: involuntary hospitalization in schizophrenic patients; social reasons; medical reasons for involuntary hospitalization; police assistance and involuntary hospitalization.

OPERATIVNI TRETMAN POVREDA JETRE

AUTORI

Odalović B.¹, Vukojević V.², Tabaković D.¹, Cvetković S.¹, Mladenović S.³, Mladenović J.¹

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Klinički Centar Srbija- Urgentni Centar

³ Dom zdravlja Donja Gušterica

SAŽETAK

Jetra je najveći parenhimatozni organ u ljudskom telu koji se nalazi u nadmezo-količnom spratu peritonealne duplje abdomena i pored toga što je skoro u potpunosti zaštićena arhitektonikom grudnog koša jedan je od najčešće povređivanih abdominalnih organa. Povrede jetre su i danas predmet mnogih istraživanja koja imaju za cilj da dovedu do značajnijih pomaka u dijagnostici, kao i načinu zbrinjavanja povreda. U radu je prikazana prospektivna studija kojom su obuhvaćeni svi pacijenti sa hepatičnom traumom koji su operativno zbrinuti u periodu oktobar 2010. godine do oktobra 2012. godine u Urgentnom Centru KCS. Biće prikazane dostupne operativne procedure kod nas, relevantni dijagnostički modaliteti koji se primenjuju u cilju detektovanja hepatične traume, kao i analiziranje mnogih parametara od značaja za hirurško lečenje povrede jetre. Od ukupno 117 pacijenata koji su u navedenom periodu primljeni na Hiruršku kliniku UC KCS sa izolovanom ili udruženom povredom jetre u sklopu politraume, operisano je 90 pacijenata, dok je 27 pacijenata tretirano neoperativno.

Ključne reči: trauma jetre, operativni tretman, komplikacije.

UVOD

Hirurško lečenje velikih povreda jetre, najvećeg i najčešće povređivanog organa abdomena opterećeno je visokom stopom mortaliteta od 10% na početku 21. veka. Sa razvojem elektivne hirurgije, njena primena na traumu je postojala sve ambicioznija sa svim modalitetima kontrole krvarenja. Bez sumnje je dokazano da je intraoperativni gubitak krvi vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Segmentna anatomija jetre, kao i napredak dijagnostičkih procedura, u velikoj meri su omogućili čitav dijapazon poštenih ali efikasnih opcija hirurškog lečenja od prostih sutura, dubokih parenhimskih sutura do pravih segmentnih resekcija i klasičnih hepatektomija. Terapijski pristup povredama jetre u velikoj meri se menjao tokom proteklih godina. Izbor dijagnostičkih i terapijskih procedura u zbrinjavanju povreda jetre zavisi uglavnom od hemodinamskog statusa pacijenta (1).

Najčešći mehanizmi nastanka povrede jetre su saobraćajni traumatizam, nasilničko ponašanje, pad sa visine, povrede na radu, industrijske nesreće. Dijagnostičke poteškoće u prepoznavanju povreda jetre koje nastaju delovanjem tupe sile, mnogo su veće od prepoznavanja penetrantnih tj. ustrelnih i ubodnih povreda jetre, gde su uvek prisutni uočljivi znaci penetrantne povrede gde je prema pravcu i položaju ustrelnog ili ubodnog kanala moguće postaviti sumnju na postojanje lezije jetre. Razumljivo je da primena i opseg dijagnostičkih postupaka kod bolesnika sa povredom jetre najviše zavisi od opšteg stanja bolesnika, tj. koliko

njegovo stanje dopušta ili ostavlja vremena za izvođenje određenih dijagnostičkih procedura (2).

Tabela 1. Skala povrede jetre (liver injury scale) 1994.

Stepen	Opis povrede
I Hematom	Subkapsularni, <10% površine
Laceracija	Fisura kapsule, <1 cm u dubini parenhima
II Hematom	Subkapsularni, 10%-50% površine; Intraparenhimalno, <10 cm u dijametru
Laceracija	1-3cm u dubinu parenhima, <10 cm u dužinu
III Hematom	Subkapsularni, <50% površine; rupturirani
Laceracija	Subkapsularni ili parenhimalni hematom; Intraparenhimalni hematom >10 cm >3 cm u dubinu parenhima
IV Laceracija	Parenhimalna disrupcija koja uključuje koja 25%-75% hepatičkog lobusa ili 1-3 Kvinaudovog segmenta unutar jednog lobusa.
V Laceracija	Parenhimalna disrupcija >75% hepatičkog lobusa ili >3 Kvinaudovog segmenta unutar jednog lobusa.
VI Vaskularna	Povreda velikog krvog suda Hepatička avulzija

Esencijalno u svakoj diskusiji o povredama jetre je klasifikacioni sistem. Godine 1989. i 1994. Komitet za klasifikacije povreda organa Američke asocijacije za hirurgiju trauma (Organ Injury Scaling Comitee of the American Assotiation for the Surgery of Trauma- AAST) dao je do sada najsveobuhvatniju klasifikaciju povreda jetre (3).

Revidirano izdanje skale povrede jetre (LIVER INJURY SCALE) iz 1994. godine ima šest stepeni povrede u zavisnosti od težine istog povrede. Prvi stepen se odnosi na površne povrede jetre dubine oko 1 cm (neposredno ispod kapsule), drugi stepen se odnosi na obimnije i dublje povrede do 3 cm dužine i do 10 cm, kao i subkapsularne hematome, manje od 10 cm; treći stepen se odnosi na laceracije dublje od 3 cm, kao i na rupturane intraparenhimalne hematome; četvrti stepen podrazumeva zahvaćenost 1-3 segmenta unutar jednog lobusa; peti stepen se odnosi na povrede koje zahvataju više od tri segmenta (unutar jednog lobusa), kao i povredu velikog venskog krvnog suda, dok šesti stepen predstavlja hepatičnu avulziju.

CILJ RADA

U ovoj studiji izvršićemo analizu svih pacijenata sa traumatskom povredom jetre, operativno zbrinutih na Hirurškoj klinici UC KCS u periodu oktobar 2010.godine - oktobar 2012.godine. Prikazaćemo hirurški tretman pacijenata-najčešće primenjivanu operativnu proceduru, kao i brojne varijabile koje su od značaja za tretman pacijenata sa povredom jetre.

MATERIJAL I METODE

U toku dve godine, koliko je trajalo naše istraživanje, analizirani su svi pacijenti primljeni na Hiruršku kliniku UC KCS u navedenom periodu. Od ukupno 117 pacijenata koji su u navedenom periodu primljeni sa izolovanom ili udruženom povredom jetre, operativno je zbrinuto 90 pacijenata, dok je 27 pacijenata tretirano neoperativno.

U našoj studiji pored primenjivanih operativnih procedura, analizirane su i korišćene dijagnostičke procedure, kao i drugi značajni parametri: mehanizam i uzrok povređivanja, hirurške komplikacije, pol, godina starosti, dužina i ishod lečenja.

Veoma bitna varijabila koja je obrađena kod ispitanika u našem radu je i to da li je povreda izolovana samo na jetru ili je bilo udruženih povreda sa drugim organima u abdomenu ili van njega. Biće praćeni i segmenti jetre koji su najčešće povređivani, kao i njihov broj.

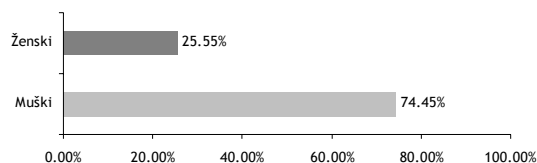
Sve povrede jetre klasifikovane su prema sistemu Američke asocijacije za hirurgiju trauma (Organ Injury Scaling Comitee of the American Assotiation for the surgery of Trauma) iz 1989.godine, odnosno, prema revidiranom izdanju skale povrede jetre (Liver Injury Scale) iz 1994.godine, koji ima šest stepeni povrede jetre u zavisnosti od težine povrede (4).

REZULTATI

Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 90 pacijenata koji su operativno zbrinuti nakon hepatične lezije, primljeni u Urgentni Centar KCS u periodu od oktobra 2010. do oktobra 2012. godine.

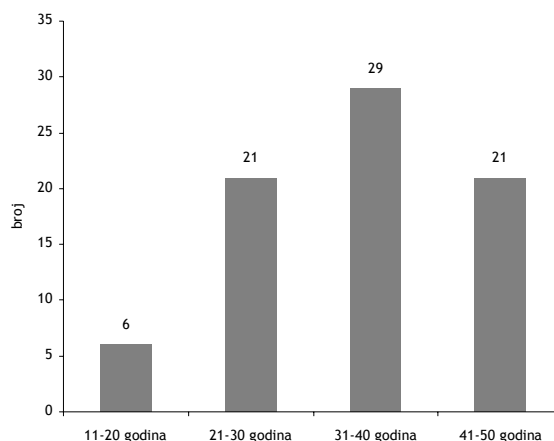
Na osnovu rezultata dobijenih našim ispitivanjem jasno se vidi, što se polne strukture pacijenata operisanih od traume jetre tiče, da je veći broj ispitanika bilo muškog pola - 67 (74,45%), a da je ispitanika ženskog pola bilo - 23 (25,55%), što se može objasniti činjenicom da su u mehanizmu povređivanja najzastupljeniji saobraćajni traumatizam, kao i povrede nanešene oružjem.

Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na pol

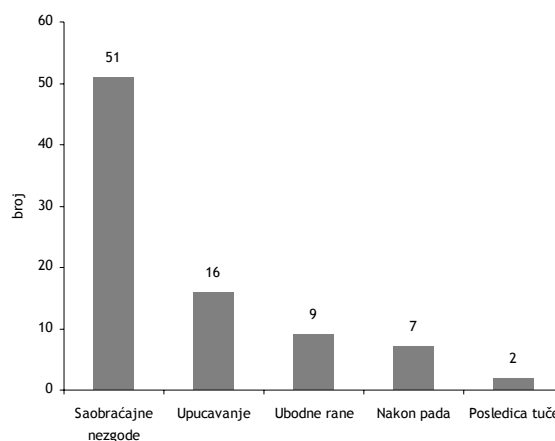


Distribucija pacijenata prema godinama starosti pokazuje da je najmlađi pacijent u našoj studiji imao 11 godina, a najstariji 69 godina. U grupi pacijenata od 11-20 godina bilo je 6 (6,66%), a u grupi od 21-30 godina bilo je 21 (23,33%) ispitanik. Grupa od 31-40 godina obuhvatila je 29 (32,22%) pacijenata, a 21 (23,33%) pacijent je pripadao grupaciji 41-50 godina. U grupi pacijenata od 51-60 godina bilo je 10 (11,11%) pacijenata, a 3 (3,33%) pacijenta je pripadalo grupi od 61-69 godina.

Grafikon 2. Distribucija pacijenata u odnosu na starosno doba



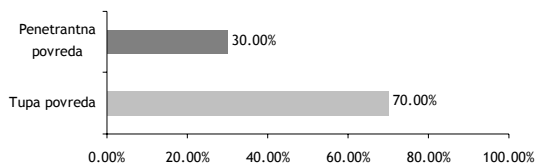
Grafikon 3. Distribucija pacijenata u odnosu na mehanizam povređivanja



U našoj studiji kao uzrok povreda jetre najzastupljenije su bile saobraćajne nezgode i to kod 51 (56,66%) ispitanika, odnosno kod 16 (17,77%) pacijenata do povrede jetre je došlo nakon upucavanja. Povrede jetre nastale kao posledica ubodnih rana zabeležene su kod 9 (10%) pacijenata, a nakon pada došlo je do lezije jetre kod 7 (7,77%) pacijenta. Kod 5 (5,55%) ispitanika je

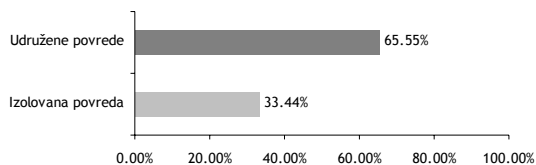
došlo do oštećenja jetre kao posledica tuče a kod 2 (2,22%) pacijenta usled eksplozivnog dejstva.

Grafikon 4. Distribucija pacijenata u odnosu na tip povrede jetre- tupe i nepenetrantne



Povreda jetre kao posledica dejstva tupe povrede zastupljena je kod 63 pacijenta ili 70%, dok je kod 27 (30%) ispitanika povreda jetre nastala kao posledica penetrantne povrede.

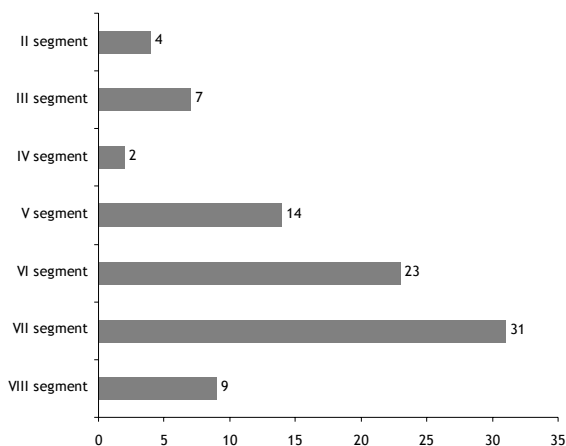
Grafikon 5. Distribucija pacijenata u odnosu na izolovane i udružene povrede



Kod 31 (34,44%) ispitanika lezija jetre je bila izolovana povreda, dok je kod 59 (65,55%) pacijenata povreda jetre je bila u sklopu udruženih povreda, odnosno politraume, od kojih je najčešće bila povreda slezine, rebara, dijafragme, pojava retroperitonealnog hematoma uglavnom kao posledica povreda karličnih kostiju.

Kod pacijenata sa povredom jetre koji su operativno zbrinuti, hepatorafija jednostavna ili ekstenzivna, je izvedena kod 74 pacijenta ili 82,22%, dok je resekcioni debridman ili hepatotomija sa selektivnom bilio - vaskularnom kontrolom urađen je kod 8 (8,88%) pacijenata, dok je povreda jetre perihepatičnom tamponadom (packing) zbrinuta kod 6 (6,66%) pacijenata. Resekcija jetre je urađena u 2 (2,22%) slučajeva.

Grafikon 6. Distribucija pacijenata u odnosu na povređeni segment jetre



U našoj studiji, po učestalosti povređivanja, najčešći je sedmi segment, kod 31 ispitanika ili 34,44%, a zatim šesti segment, kod 23 pacijenata (25,55%), pa peti

segment, kod 14 (15,55) pacijenta. Četvrti po učestalosti povređivanja je osmi segment jetre, kod 9 (10%) ispitanika, a zatim sledi treći segment, 7 (7,77%) pacijenata; pa drugi segment, kod 4 (4,44%) ispitanika. Najmanje su zastupljene povrede četvrtog segmenta, 2 (2,22%) pacijenta.

Ovakvu učestalost povređivanja segmenata jetre možemo objasniti anatomskim položajem, najbliže zidu grudnog koša, odnosno najizloženiji eventualnoj traumi, su šesti i sedmi segment.(5)

DISKUSIJA

U ovoj studiji izanalizirani su svi pacijenti sa traumatskom povredom jetre, koji su operativno zbrinuti na Hirurškoj klinici UC KCS u periodu oktobar 2010. godine-oktobar 2012.godine. U tom periodu primljeno je 117 pacijenata sa hepatičnom traumom od kojih je 90 pacijenata operativno zbrinuto. Brza i adekvatna hirurška intervencija kod bolesnika sa povredom jetre utiče na smanjenje peroperativnog i postoperativnog morbiditeta i mortaliteta.(6) Povrede jetre često predstavljaju kompleksan terapijski problem, čiji ishod zavisi od prirode same povrede, kao i od fleksibilnosti u pristupu ovim povredama. Hiruršku tehniku uvek treba prilagoditi specifičnom operativnom nalazu svakog pacijenta(7). Najzastupljenija operativna tehnika je svakako hepatorafija, jednostavna ili ekstenzivna i predstavlja plasiranje šavova kroz parenhim jetre u cilju kompresije i tamponade oštećenih krvnih sudova jetre.(Pachter 2000,Polanco, Leon 2008.)(8).

Saobraćajni traumatizam je najzastupljeniji u mehanizmu povređivanja jetre, a zatim povrede nanešene oružjem. Pošto je muška populacija znatno zastupljenija u saobraćaju, kao i da je mnogo više u kontaktu sa oružjem i realno je bilo očekivati rezultate da je u mnogo većem procentu ispitanika bio muškog pola, što se slaže sa istraživanjima mnogih autora: Parks, Chrysos, Feliciano (8).

U odnosu na tip povrede u znatno većem procentu su tupe povrede (70%) u odnosu na penetrantne (30%), što se u potpunosti podudara sa ispitivanjima Monson-Torresa 2004 (9). i Jansena 2008. kao i Yoona i Jeonga 2005 (10).

U našoj studiji u mnogo većem broju lezija jetre je bila u sklopu udružene povrede ili politraume, nego kao izolovana povreda, što se objašnjava činjenicom da sila koja dovodi do povrede jetre mora biti prilično jaka i da pri tom može doći i do oštećenja drugih organa u trbušnoj duplji i nekom drugom sistemu. (Parks RW 2001, Lateublou 2007)(11).

ZAKLJUČAK

Povrede jetre su i danas kompleksan hirurški problem sa visokim morbiditetom, ali zahvaljujući savremenim dijagnostičkim i terapijskim metodama njihov mortalitet je u sve većem opadanju. Kod povreda jetre za čije je zbrinjavanje potreban operativni tretman, treba primeniti adekvatne hirurške procedure koje omogućavaju brzu i odgovarajuću kontrolu krvarenja i zbrinjavanje lezije.

LITERATURA

1. Djukić V et al.: Trauma jetre. Acta Clinica 2010; 10(1):13-14.
2. Asensio JA, Petrone P, Garcia-Nunez L, Kimbrell B, Kuncir E. Multidisciplinary approach for the management of complex hepatic injuries AAST-OIS grades IV-V :a prospective study. Scand J Surg 2007;963:214-220.
3. Duane TM, Como JJ, Bochiechio GV, Scala TM. Reevaluting the management and outcomes of severe blunt liver injury. J Trauma 2004; 573:494-500.
4. Delis SG et al. Liver transplantation for severe hepatic trauma: experience from a single center. World J Gastroenterol. 2009 Apr 7;15(13):1641-4.
5. Kirby RM, Braithwaite M. Management of liver trauma. British Journal of surgery 2000; 12:1732.
6. Pal KM, Khan A. Nonoperative management of penetrating liver trauma. Injury 2000;3:199-201.
7. Pachter HL, Feliciano DV. Complex hepatic injuries. Operative Techniques in General Surgery, Vol 2, No 3(sep), 2000: 206-220.
8. Feliciano DV. Surgery for liver trauma. Surg Clin North Am. 1989; 69:273-284.
9. Monzon-Tores BI, Ortega-Gonzales M. Penetrating abdominal trauma. S Afr J Surg 2004; 421:11-13.
10. Yoon W, Jeong YY, Kim JK et al. CT in blunt liver trauma. Radiographics. 2005; 25:87-104.
11. Lateublou C, Arvieux C. Treatment of the blunt trauma to the liver. Journal of surgery 2007; 3:124-29.

ENGLISH

SURGICAL TREATMENT OF LIVER INJURIES

Odalović B.¹, Vukojević V.², Tabaković D.¹, Cvetković S.¹, Mladenović S.³, Mladenović J.¹

¹ Faculty of Medicine Pristina-Kosovska Mitrovica

² Clinical Center Serbia-Emergency Center

³ Home health- Donja Gusterica

SUMMARY

Liver is the largest parenchymal organ in the human body, which is located in the peritoneal cavity floor above mesocolon abdomen even though it is almost completely protected architectonics of the chest is the most common of injured abdominal organs. Liver injuries are still the subject of many studies that aim to bring about significant changes in the diagnosis and disposal of injury. This paper presents a prospective study that included all patients with hepatic trauma operatively disposed in the period October 2010. until October 2012. The Emergency Center in CCS. It will be shown available in our operating procedures, relevant diagnostic modalities that are applied in order to detect hepatic trauma, and analysis of many parameters of importance for the surgical treatment of liver injuries. From a total of 117 patients were received during this period the Surgical Clinic UC CCS with isolated or combined liver injuries in polytrauma patients, 90 patients were operated, while 27 patients were treated nonoperatively.

Keywords: liver trauma, surgical treatment, complications

ENZIMI JETRE KOD AKUTNOG VIRUSNOG HEPATITISA: MOGUĆA ULOGA ARGINAZE U PATOGENEZI HEPATITISA B

AUTORI

Katanić R.¹, Mirić D.², Katanić N.¹, Kisić B.²

¹ Klinika za infektivne bolesti, KBC, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Arginaza je citoplazmatski enzim značajno prisutan u hepatocitima, ali i u fagocitima i nekim drugim ćelijama. Određivali smo aktivnosti arginaze u serumu zdravih osoba i u više navrata u toku lečenja kod pacijenata sa akutnim virusnim hepatitisom (AVH). Dobijeni rezultati pokazuju da u odnosu na zdrave osobe pacijenti sa AVH imaju značajno veće aktivnosti arginaze seruma, da u toku regresije bolesti dolazi do pada aktivnosti, te da postoje određene razlike u aktivnosti arginaze kod AVH-B u odnosu na AVH-A. Kod pacijenata sa AVH-B početna aktivnost arginaze, kao i aktivnost u drugoj nedelji hospitalizacije je bila veća nego kod pacijenata sa AVH-A. Za razliku od pacijenata sa AVH-A, kod grupe sa AVH-B nije došlo do normalizacije arginaze na kraju hospitalnog lečenja. Prezentovani rezultati ukazuju da arginaza verovatno predstavlja deo molekularnih mehanizama oštećenja jetre u toku AVH-B.

Ključne reči: arginaza, hepatitis, inflamacija, marker.

UVOD

Akutni virusni hepatitis (AVH) je zarazna bolest koja i danas predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nas i u svetu (1, 2). Izazivač je najčešće neki od navedenih primarno hepatotropnih virusa: VH-A, VH-B, VH-C, VH-D i VH-E, premda se zadnjih godina pominju i drugi virusi (3, 4). Iako je reč o sistemskoj infekciji, dominiraju klinički znaci zapaljenja jetre, hepatocelularne disfunkcije i holestaze. Težina kliničke slike AVH varira, pa iako najveći broj prođe bez jasno prepoznatljivih simptoma ili anikterično uz blage gastrointestinalne tegobe, viđaju se i izuzetno teški, fulminantni oblici koji i pored primene terapije imaju visok stepen mortaliteta (2). Za dijagnozu AVH su osim epidemioloških podataka i kliničkog nalaza neophodni i serološki i biohemijski laboratorijski nalazi.

Laboratorijsko parćenje hepatocelularnog oštećenja u toku AVH umnogome se bazira na određivanju aktivnosti serumskih aminotransferaza: aspartat- (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) (5, 6). U prodromalnoj fazi bolesti aktivnost AST i ALT u serumu se može povećati čak 20 puta (7). Za razliku od ALT koja se nalazi isključivo u citoplazmi ćelija, AST je bilokularni enzim čijih 60% aktivnosti potiče iz citoplazme a ostatak iz mitohondrija. AST i ALT međutim nisu enzimi specifični za hepatocite, jer se u značajnoj meri nalaze i u brojnim drugim tkivima, kao što su npr. mišići i bubrežne ćelije.

Arginaza je mangan-zavisna hidrolaza koja katalizuje degradaciju arginina, biosintezu uree, sintezu poliamina putrescina i sintezu citrulina (8). Najveća količina arginaze je kod čoveka i drugih sisara locirana u citoplazmi hepatocita, gde katalizuje petu, finalnu reak-

ciju biosinteze uree, a u daleko manjoj meri je ima i u nekim drugim normalnim i neoplastičnim ćelijama (9, 10). Zbog relativne specifičnosti arginaza je potencijalni marker oštećenja hepatocita, iako se u dijagnostičke svrhe njena aktivnost za sada ne određuje rutinski. Imajući u vidu činjenicu da monociti, polimorfonuklearni leukociti i tkivni makrofagi koji eksprimiraju arginazu istovremeno utiču na tok bolesti, ispitivali smo promene aktivnosti arginaze u toku hospitalnog lečenja AVH, kao i razlike uslovljene prisustvom virusa hepatitisa B.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti i uzimanje materijala

Ovo istraživanje je bilo sprovedeno na Klinici za infektivne bolesti, i Biohemijskom institutu, Medicinskog fakulteta u Prištini. U istraživanje je bilo uključeno 30 odraslih ispitanika, oba pola, lečenih na Klinici pod dijagnozom AVH, od čega 23 sa AVH-A i 7 sa AVH-B. Pacijenti sa akutnim hepatitisom kod kojih je serološki dokazan neki drugi izazivač, HIV-pozitivni kao i oboleli od tuberkuloze ili hroničnih srčanih bolesti nisu bili uključeni u ovu studiju. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 20 zdravih dobrovoljnih davalaca krvi.

Krv za biohemijske analize je uzimana na prijemu, zatim 7. - 10. dana i pri kraju hospitalizacije, kada je kliničko stanje pacijenata sa AVH bilo značajno poboljšano. Krv (5 mL) je uzimana u hemijski čiste epruvete bez antikoagulansa i nakon 30 minuta stajanja na sobnoj temperaturi je centrifugovana (3000 obrt/min) da bi se dobio serum.

Biohemijske metode

Aktivnost AST i ALT je određivana kinetičkom metodom, korišćenjem gotovih test-reagenasa (Roche Diag-

nostics GmbH, Mannheim, Nemačka) po uputstvu proizvođača. Aktivnost transaminaza je izražavana u konvencionalnim jedinicama, kao U/ L.

Aktivnost arginaze određivana je kolorimetrijskom metodom koja se bazira na merenju ornitina oslobođenog iz arginina kao supstrata (11), mereno na $\lambda=515$ nm (12). Jedna jedinica aktivnosti (U/ L) definisana je kao količina arginaze koja oslobađa 1 μ mol ornitina za 1 minut na 37°C. Aktivnost ukupne alkalne fosfataze je rutinski određivana korišćenjem para-nitrofenol fosfata kao supstrata (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemačka). Aktivnost jetrinog izoenzima iz uzorka je određivana istom metodom nakon termičke inaktivacije na 600 C, kao što je to opisano (13). Koncentracije uree, kreatinina, konjugovanog, nekonjugovanog i celokupnog bilirubina, glukoze, hemoglobina, ukupnih proteina i albumina su rutinski određivane odgovarajućim standardnim biohemijskim metodama. Krvni elementi su određivani manuelnim brojanjem u Birker-Tirkovoj komori.

Statističke metode

U statističkoj analizi korišćen je softverski paket MedKalk. Distribucija učestalosti i homogenost varijanse su testirani Kolmogorov-Smirnov testom. Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom (\pm SD) ili kao učestalosti (f). Razlike između grupa su testirane jednosmernom analizom varijanse (ANOVA) kao i Studentovim t-testom, dok su razlike učestalosti testirane hi-kvadrat testom. Linerana regresiona analiza je korišćena za testiranje međusobne povezanosti varijabli. Razlika od $p<0.05$ je smatrana statistički značajnom.

REZULTATI

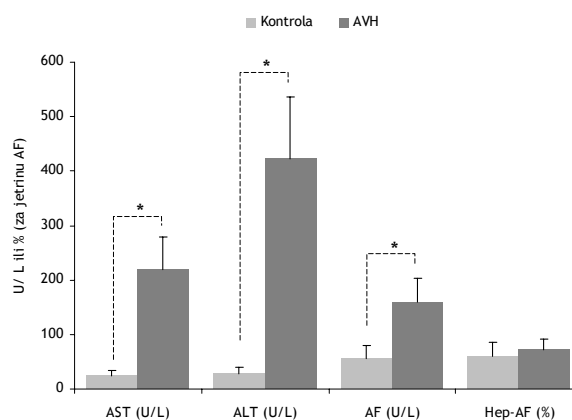
Ovom studijom je bilo obuhvaćeno 30 odraslih pacijenata prosečne starosti 34.4 ± 12.1 godina, oba pola, sa dijagnozom AVH lečenih na Klinici za infektivne bolesti u Prištini. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 20 zdravih dobrovoljnih davalaca krvi, starosti 37.4 ± 10.3 godina. Rezultati upoređivanja vrednosti njihovih osnovnih demografskih i biohemijskih parametara dobijenih prilikom prijema na Kliniku prikazani su u Tabeli 1. Koncentracija celokupnog bilirubina kao i broj leukocita su na prijemu bili veći, a koncentracije albumina seruma i hemoglobina krvi bile niže kod pacijenata sa AVH nego kod kontrolne grupe (Tabela 1).

Tabela 1. Osnovni demografski i biohemijski parametri kontrolne grupe i pacijenata sa AVH

Parametar	Kontrolna grupa (n=20)	Pacijenti sa AVH (n=30)
Starost (godine)	37.4 ± 10.3	34.4 ± 12.1
Muški pol (f,%)	13 (65%)	21 (70%)
Pušači (f,%)	7 (35%)	11 (37%)
Glikemija (mmol/L)	4.6 ± 1.2	4.4 ± 1.2
Urea (mmol/L)	4.9 ± 2.0	5.4 ± 2.1
Kreatinin (μ mol/L)	93 ± 23	97 ± 35
Ukupni proteini (g/L)	76.5 ± 7.7	77.3 ± 9.2
Albumin (g/L)	40.8 ± 8.6	37.6 ± 5.5
Celokupni bilirubin (μ mol/L)	15.6 ± 6.1	$178.8 \pm 39.6^*$
Leukociti ($\times 10^9/L$)	4.9 ± 1.3	$7.1 \pm 2.8^*$
Ertirociti ($\times 10^{12}/L$)	4.3 ± 1.1	4.1 ± 1.5
Hemoglobin (g/L)	148 ± 27	$131 \pm 30^*$

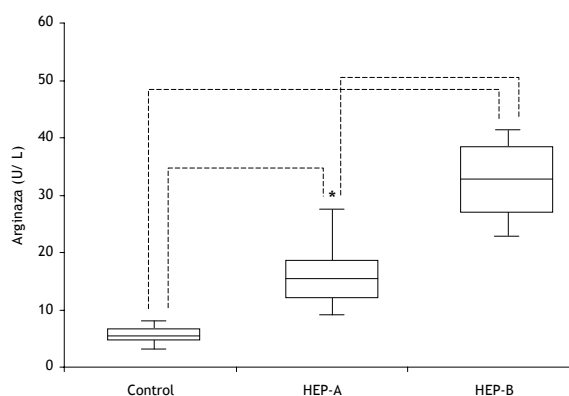
Prikazani su biohemijski i hematološki paramteri pacijenata sa AVH pri prijemu u Kliniku za infektivne bolesti; * $p < 0.05$.

Grafikonon 1. Upoređivanje početnih aktivnosti AST, ALT, alkalne fosfataze (AF) i procentualnog udela hepatičnog izoenzima AF (%AF) kod pacijenata sa AVH u odnosu na kontrolnu grupu. * $p < 0.001$



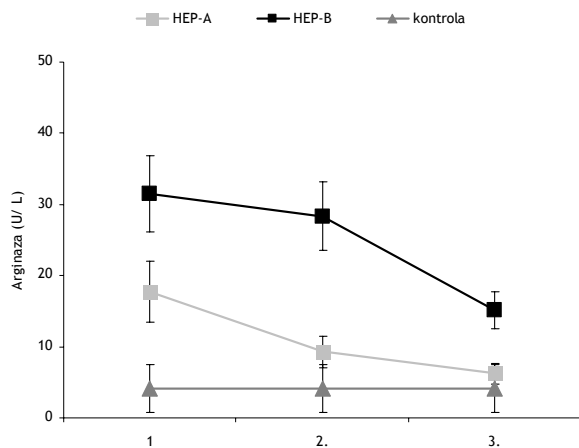
U poređenju sa kontrolnom grupom, pacijenti sa AVH su na prijemu imali veće vrednosti AST, ALT kao i ukupne alkalne fosfataze, dok je relativni udeo jetrinog izoenzima bio sličan vrednostima kontrolne grupe (Grafikon 1). Za razliku od toga, aktivnost arginaze je kod pacijenata sa AVH bila značajno veća od kontrolnih (Grafikon 2), dok su kod pacijenata sa hepatitisom B vrednosti arginaze bile veće nego kod hepatitisa A ($F=81.19$; $p<0.001$). Tako je aktivnost arginaze kod AVH-B već na prijemu bila značajno veća nego u grupi sa AVH-A (31.5 ± 11.4 U/L kod AVH-B prema 17.8 ± 7.1 U/L kod AVH-A; $p<0.05$), a razlika između grupa pacijenata je bila posebno izražena u drugoj nedelji hospitalizacije (Grafikon 3) kada je kod AVH-A značajno opala dok je kod grupe sa AVH-B bila skoro nepromenjena u odnosu na početne vrednosti (28.3 ± 9.2 U/L kod AVH-B prema 9.3 ± 3.7 U/L kod AVH-A; $p<0.001$).

Grafikon 2. Početne aktivnosti serumske arginaze kod pacijenata sa xepatitisom. U odnosu na kontrolnu grupu aktivnost arginaze je bila veća kod xepatitisa A (HEP-A) i značajno veća kod xepatitisa B (HEP-B).



Generalno gledano, korelacija između aktivnosti arginaze i AST ($r=0.632$; $p<0.001$) kao i između arginaze i ALT ($r=0.355$; $p<0.05$) je bila značajna. Za razliku od toga, nije bilo statistički značajne korelacije između aktivnosti arginaze i alkalne fosfataze ($r=-0.112$; $p>0.05$), kao ni između arginaze i jetrinog izoenzima alkalne fosfataze ($r=0.228$; $p>0.05$).

Grafikonon 3. Promena aktivnosti arginaze seruma tokom kliničkog lečenja hepatitisa A (HEP-A) i hepatitisa B (HEP-B). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost i standardna devijacija. Izuzev u kontrolnoj grupi, aktivnost arginaze je kod pacijenata sa AVH određivana iz uzoraka uzetih na prijemu (1.), 7. - 10. dana hospitalizacije (2.) i neposredno pre završetka kliničkog lečenja (3.). (HEP-B)



DISKUSIJA

U ovoj studiji su proučavane promene aktivnosti arginaze seruma u toku hospitalnog lečenja AVH, kao i razlike uslovljene različitim izazivačima bolesti. Rezultati pokazuju da u odnosu na zdrave osobe pacijenti sa AVH imaju značajno veće aktivnosti arginaze seruma, da u toku regresije bolesti dolazi do pada aktivnosti, te da postoje određene razlike u aktivnosti arginaze kod AVH-B u odnosu na AVH-A. Govoreći o ovim razlikama mora se imati u vidu činjenica da iako se AVH-A i AVH-B manifestuju veoma sličnom simptomatologijom, radi se ipak o dva klinička entiteta koje odlikuju specifični patofiziološki i molekularni mehanizmi. Te razlike se odnose na biologiju virusa, načinu transmisije bolesti, vreme inkubacije, mehanizme odbrane i genetske faktore domaćina.

Poznato je da prisustvo i replikacija virusa u jetri izaziva lokalne i opšte inflamatorne promene (14) koje, kao što je prikazano (Tabela 1), dovode do povećanja broja leukocita u perifernoj cirkulaciji. Tako je jedna od vrlo ranih pojava u AVH limfocitna infiltracija jetrinog parenhima (15) i pojačano stvaranje medijatora inflamacije, kao što su $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-12$, kao i migracija polimorfonukleara praćena oslobađanjem toksičnih kiseoničkih radikala i proteaza (16). Pro-inflamatorni citokini sintetisani od strane limfocita i tkivnih makrofaga imaju inhibitorno dejstvo na sintezu albumina i na hematopoezu (17), zbog čega dolazi do pada nivoa albumina i hemoglobina, što je potvrđeno i u našoj studiji (Tabela 1).

Osim toga, replikacija virusa i lokalni imuni odgovor domaćina izazivaju pojačanu apoptozu hepatocita, koja je inače glavni patofiziološki mehanizam tkivne ozlede u AVH (18). Kao posledica pojačane apoptoze, pa i nekroze hepatocita, povećava se izlazak citoplazmatskih a kod nekrotičnih promena i mitohondrijalnih enzima (2, 5-7), kao i enzima malih bilijarnih kanala, u cirkulaciju. Navedena sekvenca reakcije na prisustvo hepatotropnih virusa

u skladu je sa nalazom povećanih aktivnosti AST i ALT, odnosno alkalne fosfataze u serumu naših pacijenata sa AVH (Grafikon 1).

S druge strane, očekivali smo daleko veći porast udela jetrinog izoenzima alkalne fosfataze u serumu pacijenata sa AVH, ali do toga nije došlo (Grafikon 1). Alkalna fosfataza je enzim karakterističan za eferentne žučne kanaliće. Međutim, enzim je jako osetljiv na inhibitorno dejstvo bilirubina (19), što možda objašnjava zbog čega je uprkos biohemijskim znacima nekroze hepatocita izmeren samo umereni, statistički beznačajni porast hepatičnog izoenzima alkalne fosfataze kod AVH.

Arginaza je takođe citoplazmatski enzim eksprimiran u hepatocitima, ali i fagocitima, eritrocitima i nekim drugim ćelijama (20). Oslobađa se u cirkulaciju u uslovima pojačane apoptoze, a naročito nekrobioze ćelija. S obzirom da je poluživot arginaze u cirkulaciji 90 - 120 minuta (21), njena pojačana aktivnost u serumu ukazuje na akutno oštećenje ćelija. U skladu sa ranije objavljenim rezultatima (22), i u ovoj je studiji aktivnost arginaze seruma bila značajno veća kod pacijenata sa AVH nego kod zdravih osoba (Grafikon 2), i postepeno se normalizovala u toku kliničkog lečenja (Grafikon 3). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa najnovijim shvatanjima da je aktivnost arginaze dijagnostički marker oštećenja hepatocita (23).

Uočili smo međutim, da postoje razlike između pacijenata sa AVH-A i AVH-B kako u pogledu apsolutnih aktivnosti serumske arginaze, tako i u pogledu njene dinamike (Grafikon 2 i Grafikon 3). Pri interpretaciji ovih rezultata mora se imati u vidu činjenica da je za razliku od AVH-A, infekcija AVH-B povezana sa razvojem hroničnog hepatitisa koji može dalje da evoluira u cirozu jetre (1), što ukazuje na izmenjen imuni odgovor domaćina u slučaju AVH-B. Iako u nama dostupnoj literaturi ne postoje podaci o ralikama između AVH-A i AVH-B u pogledu aktivnosti arginaze, razlike uočene u ovoj studiji možda upućuju i na izmenjeni metabolizam arginina u toku infekcije virusom nepatitisa B.

Arginaza učestvuje ne samo u biosintezi uree, već i u čitavom spektru adaptacionih reakcija jedinke, uključujući tu i inflamatorni odgovor (10). Smatra se naime da makrofagni odgovor domaćina ima značajnu ulogu kako u uspostavljanju inflamatornog odgovora tako i u njegovoj rezoluciji i pokrteanju stvarnja fibroznog tkiva nakon virusnog hepatitisa i dejstva drugih hepatotoksičnih agenasa (24). Kod pacijenata sa cirozom jetre na primer, kod kojih postoji pojačano stvaranje i fibroziranje ekstracelularnog matriksa, aktivnost arginaze u serumu je bila značajno iznad normalnih vrednosti, pogotovu kod slučajeva sa refraktornim ascitesom (25).

Arginaza hidrolizuje arginin, koji je takođe supstrat za nitritoksid sintazu, tako da povećana aktivnost arginaze može smanjiti raspoloživost supstrata za stvaranje vazodilatatornog azot monoksida (25). Posledica takvog stanja bila bi vazokonstrikcija lokalnih krvnih sudova jetre, hipoksija i intenzivniji inflamatorni odgovor. Arginaza katalizuje oksidaciju poliamina spermina i spermidina pri čemu nastaje putresin koji na primer posle resekcije jetre izaziva proliferaciju hepatocita i doprinosi regeneraciji parenhima.

U našoj sadašnjoj studiji aktivnost arginaze je kod pacijenata sa AVH bila veća od normalnih i direktno proporcionalna aktivnosti aminotransferaza. Osim toga, aktivnost arginaze je kod pacijenata sa AVH-B bila veća nego kod grupe sa AVH-A. Iako ovi rezultati upućuju na

intenzivnije hepatocelularno oštećenje kod AVH-B, moguće je da pojačana aktivnost arginaze i njeno sporo normalizovanje zapravo odraz angažovanja makrofaga na uklanjanju nekrotičnog debrisa. Posledice pojačane aktivnosti arginaze bi mogle biti preusmeravanje metabolizma arginina ka stvaranju ornitina i poliamina koji su ključni pro-fibrotični regulatori, dovodeći istovremeno do deficita arginina neophodnog za sintezu azotnog monoksida. S obzirom da arginaza nije samo marker već i medijator ćelijskog oštećenja, smatramo da su potrebna dodatna istraživanja njene uloge u patofiziološkom mehanizmu AVH.

ZAKLJUČAK

Na osnovu prezentovanih rezultata može se zaključiti da je aktivnost arginaze seruma značajno povećana kod pacijenata sa AVH, da u toku regresije bolesti dolazi do pada aktivnosti koji je slabije izražen kod AVH-B, te da arginaza verovatno predstavlja deo molekulskih mehanizma oštećenja jetre u toku AVH-B.

LITERATURA

1. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report; Surveillance Summaries* 2009; 58:SS-3 (1-36).
2. Svrtlih N, Delic D, Simonovic J, Dokic L, Gvozdenovic E, Dulovic O, Nestic Z, Boricic I. Characteristics of patients dying from acute viral hepatitis in Serbia. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22:152-157.
3. Sharapov MB, Favorov MO, Yashina TL, Brown MS, Onischenko GG, Marolis HS, Chorba TL. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect Dis* 2009; 9:35 doi:10.1186/1471-2334-9-35.
4. Yano K, Tamada Y, Yatsushashi H, Komori A, Abiru S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 2010; 53:70-75.
5. De Ritis F, Giust G, Piccinino F, Cacciatori L. Biochemical laboratory tests in viral hepatitis and other hepatic diseases. Evaluation and follow-up. *Bulletin of World Health Organization* 1965; 32:59-72.
6. Papachristou AA, Dumas AS, Katsouyannopoulos VC. Dissociation of alanine aminotransferase values in acute hepatitis A patients with and without past experience to the hepatitis B virus. *Epidemiol Infect* 1991; 106:397-402.
7. Parlakay AO, Kara A, Devrim I, Cengiz AB, Karahan S, Ceyhan M. Hepatitis A and hepatitis B discrimination according to aminotransferases. *J Pediatr Inf* 2011; 5:1-3.
8. Di Costanzo L, Moulin M, Haertlein M, Meilleur F, Christianson DW. Expression, purification, assay and crystal structure of pre-deuterated human arginase I. *Arch Biochem Biophys* 2007; 465:82-89.
9. Bekpinar S, Gurdol F, Unlucerci Y, Develi S, Ymalz A. Serum levels of arginase 1 are associated with left ventricular function after myocardial infarction. *Clin Biochem* 2011; 44:1090-1093.
10. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol* 2009; 158:638-651.
11. Porembaska Z, Kedra M. Early diagnosis of myocardial infarction by arginase activity determination. *Clin Chim Acta* 1975; 63:141-147.
12. Konarska L, Tomaszewski L. Human salivary arginase and its deficiency in argininaemia. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23:337-342.
13. Shepard MDS, Peake MJ, Walmsley RN. Quantitative method for determining serum alkaline phosphatase isoenzyme activity II. Development and clinical application of method for measuring four serum alkaline phosphatase isoenzymes. *J Clin Pathol* 1986; 39:1031-1038.
14. Atono Y, Sata M, Tanikawa K. Kinetics of C-reactive protein in acute viral hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24:655-662.
15. Dienes HP, Hutteroth T, Hess G, Meuer SC. Immunoelectron microscopic observations on the inflammatory infiltrates and HLA antigens in hepatitis B and non-A, non-B. *Hepatology* 1987; 7:1317 - 1321.
16. Bonder CS, Ajuebor MN, Zbytniuk LD, Kubes P, Swain MG. Essential role for neutrophil recruitment to the liver in concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol* 2004; 172:45-53.
17. Akarsu S, Erensoy A, Elkiran O, Kurt A, Kurt NC, Aygun AD. Hematological abnormalities in patients with acute viral hepatitis A and B. *J Pediatr Inf* 2008; 3:90-95.
18. Guiccardi ME, Gores GJ. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut* 2005; 54:1024-1033.
19. Zsila F. Circular dichroism spectroscopy is a sensitive tool for investigation of bilirubin-enzyme interactions. *Biomacromol* 2011; 12:221-227.
20. Mirić D, Katanić R. Katalitička aktivnost arginaze u akutnom virusnom hepatitisu. *Praxis Med* 1994; 23:24-28.
21. Murayama H, Ikemoto M, Fukuda Y, Nagata A. Superiority of serum type-1 arginase and ornithine carbamyltransferase in the detection of toxicant-induced acute hepatic injury in rats. *Clin Chim Acta* 2008; 391:31-35.
22. Sidney MM. Arginases and arginine deficiency syndromes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15:64-70.

23. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology* 2008; 245:194-205.
24. Wynn TA, Barron L. Macrophages: Master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30:245-257.
25. Kayali Z, Herring J, Baron P, Franco E, Ojogho O, Smith J, Watkins G, Smith D, Lamin T, Hoang T, Sharma R, Mathahs M, Sowers L, Brown K, Schmidt WN. Increased plasma nitric oxide, L-arginine, and arginase-1 in cirrhotic patients with progressive renal dysfunction. *J Gastroent Hepatol* 2009; 24:1030-1037.

ENGLISH

HEPATIC ENZYMES IN ACUTE VIRAL HEPATITIS: A POSSIBLE ROLE OF ARGINASE IN PATHOGENESIS OF HEPATITIS B

Katanić R.¹, Mirić D.², Katanić N.¹, Kisić B.²

¹ Clinic for Infectious Diseases, KBC, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Institute of Biochemistry, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Arginase is a cytoplasmic enzyme highly expressed in hepatocytes, and to some extent in phagocytes and few other cells. We evaluated activity of serum arginase in healthy subjects and its dynamics at several sampling points in adult patients during clinical treatment of acute viral hepatitis (AVH). Our results showed that patients with AVH had significantly higher serum arginase activity than healthy controls, which tended to decrease with regression of disease symptoms. There were however differences between AVH-B and AVH-A groups regarding serum arginase activity and dynamics. In comparison to AVH-A, patients with AVH-B had significantly higher serum arginase activities at admission to the hospital and at second week of treatment. Unlike in AVH-A group, in AVH-B group serum arginase activity was still elevated at end of hospitalization. These results suggest that arginase could be implicated in molecular mechanisms of hepatocellular damage during AVH-B.

Keywords: arginase, hepatitis, inflammation, marker

PUKOTINASTI ZAZOR RUBNOG DELA KRUNE METALOKERAMIČKIH ZUBNIH NADOKNADA U ZAVISNOSTI OD IZBORA LEGURE

AUTORI

Mitić A.¹, Mitić T., Cvetkovic A.¹, Todić J.¹, Lazic D.¹

¹ Stomatološki osek, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Primarni indikator valjanosti stomatološkog rada je njegova sposobnost da obezbedi očuvanje normalnog fiziološkog statusa tkiva, prvenstveno stubnog zuba i njegovog parodontijuma, alveole i gingive. Najbitniji momenat pri postavljanju indikacije za izradu fiksnog protetskog rada je ocena stanja parodontijuma. Pre svakog protetskog zbrinjavanja mora se utvrditi parodontalni status, a vrlo često indikovano je i parodontalno lečenje. U cilju zaštite i očuvanja zdravlja insistira se na tome da granica preparacije, ukoliko je to moguće, leži supra gingivalno. Mogućnost oštećenja parodontijuma u toku različitih terapijskih zahvata, neophodnih za izradu fiksnih nadoknada, su mnogostruke, međutim sve su one manje više privremenog karaktera i mogu se pažljivim radom, i primenom određene metodologije u mnogome ublažiti, ali ne i kompletno isključiti. Daleko teži i obično praćen ireverzibilnim oštećenjem jeste učinak nošenja jedne neadekvatne fiksne nadoknade, jer ona latentno deluje u toku dugog vremenskog perioda.

Ključne reči: Demarkaciona zona, rubni deo krune, gradivni protetski materijal.

UVOD

Stomatološka fiksna protetika je nauka ali i umetnost o ponovnom uspostavljanju fiziološkog oblika zuba oštećenog gubitkom zubnih tkiva usled karijesa, traume, abrazije i nepravilnosti u razvoju zubnih struktura. Fiksna nadoknada ne nadoknađuje samo izgubljene zube, već što je možda još važnije, štiti preostale zube i potporna tkiva od daljeg oštećenja. U toku poslednjih decenija zubi civilizovanih naroda zahvaćeni su mnogim oboljenjima.

Gubitkom jednog molara sposobnost žvakanja smanjuje se skoro 20%. Time dolazi do remećenja biostatičke ravnoteže i preostali zubi nisu više ravnomerno opterećeni. Pojedini zubi ili grupe zuba, usled preopterećenosti, menjaju položaj, što dovodi do funkcionalnih i bioloških promena na vezivnom aparatu zuba i drugim komponentama mastikatornog organa.

Pored velikog napredka stomatološke nauke i dentalne industrije, uloga krunice, u izradi fiksne zubne proteze nije se mnogo izmenila. Ona je i dalje nosioc fiksnog protetskog rada. Pomoću veštačke krune uspostavlja se prvobitni oblik prirodne krune, njena funkcija i estetika. Pri tom je bitno da se očuva fiziološka i neuromuskularna ravnoteža oralnih struktura, temporomandibularnog zgloba i zdrav parodontijum.

Ovo je kompleksan problem, koji uključuje razmatranje niza faktora, počev od podobnosti materijala, načina vezivanja, problema oblika i dimenzija, do tehnoloških problema vezanih za kliničko-laboratorijski postupak izrade nadoknade.

Jedan od aspekata u sklopu ovih razmatrenja je problem rubnog zatvaranja. Problem star koliko i sama struka.

CILJ RADA

U toku istraživanja u ovoj oblasti pošlo se od pretpostavke da je precizna podešenost ruba krunice demarkaciji preparacije važan činilac u očuvanju zdravlja zubnog i gingivalnog tkiva. Iz tog adekvatnog odnosa proizilazi preventivna, funkcionalna, estetska, higijenska i retencionna vrednost krunice kao osnovne jedinice fiksnog protetskog rada.

Shodno tome cilj istraživanja ovoga rada je: da se utvrdi korelacija između veličine rastojanja (diskrepance) marginalnog ruba krunice i demarkacije preparacije zuba pre i nakon cementiranja u zavisnosti od vrste gradivnog materijala od koga je izrađena krunica.

MATERIJAL I METODE

U postupku istraživanja korišćeni su ekstrahirani molari (n81) čiji je krunični deo bio intaktan ali su ekstrahirani iz parodontalnih razloga. Do izvođenja eksperimenta su čuvani u fiziološkom rastvoru na temperaturi od 4°.

Brušenje zuba obavljeno je visokoturažnom mašinom uz vodeno hlađenje. Za preparaciju su korišćeni dijamantski brusni instrumenti sa različitim oblikom radnog dela u zavisnosti od planiranog dizajna preparacije.

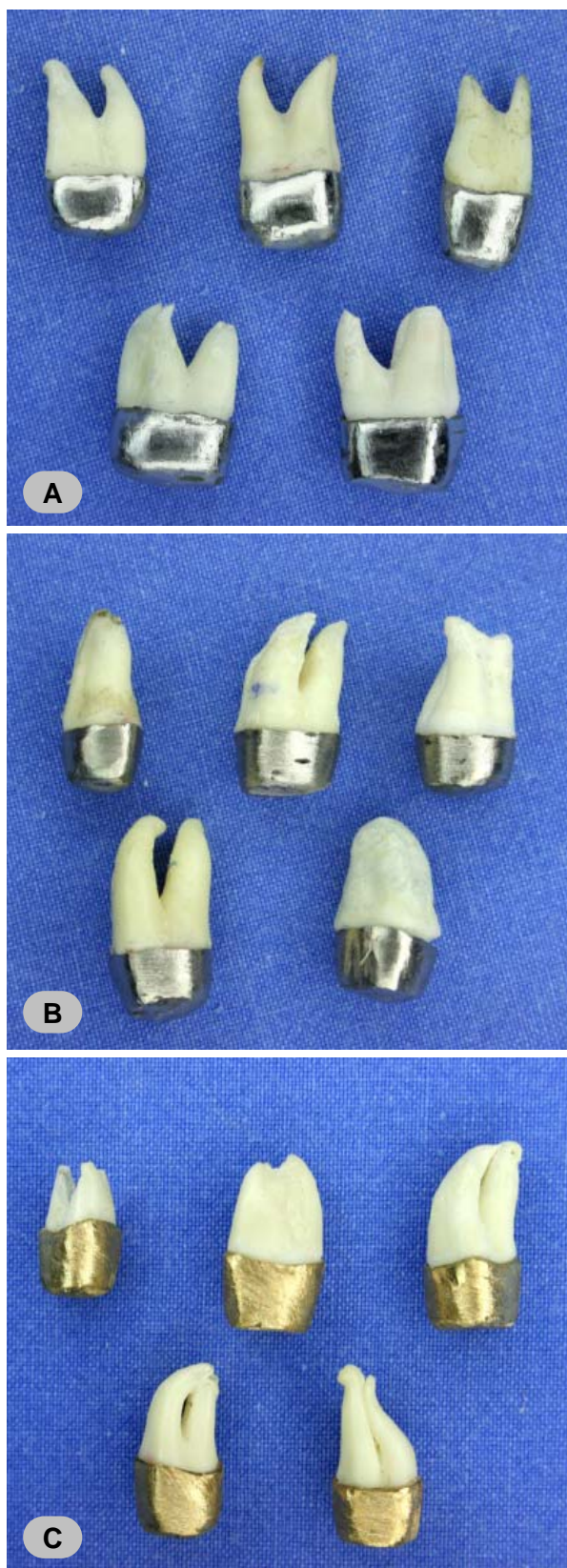
Brušene zube smo podelili u 3 grupe:

I grupu su činili zubi sa linijskom demarkacijom preparacije,

II grupu čine zubi sa demarkacijom u obliku polužlebe (olučasta demarkacija),

III grupu su činili zubi sa demarkacijom u obliku stepenika .

Na zbrušenim zubima urađene su eksperimentalne krunice podeljene u tri grupe jer su i izrađene od tri različita gradivna materijala.



Slika 1. Eksperimentalne krunice od (A) čelika, (B) paladora i (C) zlata

Drugi deo istraživanja obuhvata merenje diskrepance ruba krunice i demarkacije preparacije. Merenje je vršeno duž obima zuba na svakih 1 mm pomoću metalurškog mikroskopa sa rotirajućom glavom i uvećanjem od 500x (Model BHMJ Olympus Optikal Co. Ltd. Tokyo, Japan). Dobjijene vrednosti su podeljene u 8 mernih tačaka.

Sledeće merenje marginalne diskrepance izvršeno je nakon cementiranja krunica na odgovarajuće patrljke. Uzorci su ponovo bili podeljeni u tri grupe a svaka grupa je imala podjednak broj zuba sa različitim dizajnom preparacije urađena od drugog gradivnog materijala (legure čelika, legure paladijuma i legure zlata).

REZULTATI

Uticaj izbora gradivnog materijala na veličinu pukotinastog zazora

Tabela 1. Osnovni deskriptivni parametri izmerenih pukotinastih zazora (μm) prema tipu korišćenog gradivnog materijala

Gradivni materijal	X	SD	Cv	Min	Max
Zlato	94,70	50,04	52,84	45,00	223,13
Palador	114,27	76,99	67,38	36,88	269,25
Čelik	124,46	43,02	34,57	85,63	236,50
Ukupno	111,14	58,21	52,37	36,88	269,25

Najmanja srednja vrednost pukotinastog zazora utvrđena je kod korišćenja zlata kao gradivnog materijala, dok je najveća vrednost utvrđena u slučaju da je gradivni materijal čelik. One way Anovom ipak nije utvrđena statistički značajna povezanost srednjih vrednosti zazora i tipa gradivnog materijala $F=0,80$, $p=0,4575$.

Tabela 2. Rezultati Studentovog t-testa pri međusobnom poređenju srednjih vrednosti pukotinastih zazora uz korišćenje različitih gradivnih materijala

Poređeni gradivni materijali	Studentov t-test	P
Zlato - palador	0,74	0,4681
Zlato - čelik	1,56	0,1325
Palador - čelik	0,40	0,6929

Ni Studentovim t-testom nisu utvrđene statistički značajne razlike srednjih vrednosti pukotinastih zazora.

DISKUSIJA

Za klinički uspeh fiksne zubne proteze pored funkcionalnih i estetskih vrednosti od podjednake je važnosti precizno naleganje rubnog dela krunice uz demarkaciju preparisanog zuba. Rubno zatvaranje predstavlja preciznu podešenost ruba krunice demarkaciji preparacije i definisano je veličinom marginalne diskrepance (nepodudarnosti). Marginalna diskrepanca je predmet izučavanja brojnih naučnih, stručnih i kliničkih istraživanja. Rezultati pokazuju velike varijacije jer se koriste različiti termini da se opišu suštinski identična merenja. U jednoj studiji nepodudarnost ili marginalna diskrepanca je iznosila $28 \pm 3,3\mu\text{m}$ a u drugoj je bilo $160 \pm 45,98$. Sve rezultate treba kritički analizirati uz razmatranje načina istraživanja.

Vežano za ovu oblast istraživanja, u literaturi postoje raznovrsni podaci i teško ih je porediti a svi oni zavise od više faktora:

- merenje diskrepance se može vršiti pre ili posle cementiranja krunica,
- vrste mikroskopa i faktori uvećanja mogu biti različiti,
- različit je način čuvanja krunica postupak veštačkog starenja,
- broj tačaka na kojima se vrši merenje je različit, vrste nosača su takođe različite tj. mogu biti ekstrahirani humani zubi, zubi od veštačke smole ili pak model brušenog zuba od legure metala.

U literaturi su opisane razlike između metala i keramike kao gradivnih materijala gde se smatra da su problemi vezani za rubno zatvaranje metalokeramičkih kruna sa rubom u keramici, povezani sa sinterovanjem keramike i kontrakcije koja nastaje tom prilikom. Da bi se nadoknadila kontrakcija keramike tokom pečenja, neophodno je korekciono pečenje. Poslednja korekcija rubnog zatvaranja može se izvesti neposredno pre glaziranja. Podaci iz literature govore da se najveća kontrakcija keramike odigrava u središnjem delu keramičkog ruba, što je posledica većih količina keramike i nedostatka metala kao potpore. Generalno središnji deo keramičkog ruba ima značajno slabije rubno zatvaranje

od onog koji je ostvaren metalom dok periferni delovi keramičkog ruba pokazuju bolje rubno zatvaranje u odnosu na ono ostvareno metalom, ali ta razlika nije statistički značajna. Većina autora smatra da se jednom kompletnim metalni i keramički rub krunice ne menja u toku narednih pečenja keramike.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata, komparativne analize i statističke obrade podataka, u skladu sa postavljenim ciljem može se doneti sledeći zaključak.

Najmanja srednja vrednost pukotinastog zazora ili marginalne diskrepance utvrđena je kod korišćenja zlata kao gradivnog materijala, dok je najveća vrednost utvrđena u slučaju gde je gradivni materijal čelik.

Naša dalja nastojanja biće usmerena na poboljšanje kliničke i laboratorijske metodologije rada u izradi fiksne zubne proteze, jer se samo kod egzaktno urađene zubne proteze može očekivati njena funkcionalna inkorporacija u tkiva usne duplje.

LITERATURA

1. Trifunović D. M., Vujošević Lj.: Stomatološka protetika, fiksne nadoknade, Evropski centar za mir i razvoj, Beograd, 1998.
2. Kosovčević M., Vujošević M., Radlović S., Penava H., Tasić S.: Nadražajna recesija gingive nakon intervencija u gingivalnom sulkusu. S.G.S. 284-286, 1986.
3. Kosovčević M., Vujošević Lj., Dimitrijević M., Radlović S., Tasić S.: Zaštita parodontijuma zuba koji nosi fiksnu nadoknadu. S.G.S. 380-384, 1985.
4. Kosovčević M., Radlović S.: Stanje parodontijuma nosača veštačke krunice, VIII Kongres stomatologa Jugoslavije, Vrnjačka Banja, 1984.
5. Vujošević Lj.: Fiksna protetika. Dečje novine, Gornji Milanovac, 1986.
6. Medić Z., Ivančević-Medić V.: Merenje konvergencije na zubima brušenim za fiksne nadoknade. Zbornik radova III Kongresa stomatologa Jugoslavije, Novi Sad, 20-23 septembar 2000.
7. Davenport JC., Basker RM., Heath JR., Ralph JP., Glantz Po., Hammond P., Tooth preparation Br Dent 2001; 190: 288-94
8. Medić V.: Ispitivanje faktora koji utiču na jačinu vezivanja fiksnih zubnih nadoknada, Magistarska teza, stomatološki fakultet, Beograd 1993.
9. Davenport JC., Basker RM., Heath JR., Ralph JP., Glantz Po., Hammond P.: Tooth preparation. 190: 288-294 2001.
10. Krunić N.: Uticaj hrapavosti brušenih zuba na retenciju livenih krunica. Zbornik radova III Kongresa stomatologa Jugoslavije, Novi Sad 20-23 septembar 2000..
11. Sutton AF., Mc Cord JF.: Variations in tooth preparations for resinbonded all- ceramic crowns in general dental practice. Br DentJ. 191: 667-81 2001.
12. Sharon SS., von Fraunhofer A.: Cutting efficiency of three diamond bur grit size. J Am Dent Assoc 131: 1706- 1710; 2000.
13. Wolfart S., Wegner S.M., Al- Halabu A., Kern M.: Clinical evaluation of marginal fit of new experimental all- ceramic system before and cementation, Int. J Prosthodont 2003; 16: 587-592.
14. Mitić A.: Odnos fiksnog protetskog rada i stanja parodontijuma evaluiran parodontalnim parodontalnim indeksima. Priština 1992. Magistarski rad.
15. Shilinburg Herbert T.: Preparation design and margin distortion in porcelain-fused-to-metal restorations. J. Prosthet Dent 89: 6, 2003.
16. Šćepanović Lj., Kojović D., Mitić A.: Gingiva i njen uticaj na planiranje fiksne zubne proteze: XX Stomatološka nedelja Srbije- Zbornik radova 227-230;1994.

FISSURE CLEARANCE OF THE EDGE OF THE METALO-CERAMIC CROWN RESTORATIONS, DEPENDING ON THE ALLOY CHOSEN

Mitić A., Mitić T., Cvetkovic A., Todić J., Lazic D.

Department of Dentistry, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The primary indicator of the validity of the dental work is its ability to ensure the preservation of normal physiological status of the tissue, primarily crown tooth and periodontium, alveolus and gingiva. The most important moment in setting indications for making a fixed prosthetic work is evaluation of the condition of periodontium. Before each prosthetic care you must determine periodontal status, but very often periodontal treatment is indicated. In order to protect and preserve your health, it is often insisted on the edge of preparation laying supra gingival, if possible. The possibility of damaging the periodontium during the different therapeutic procedures, necessary for making fixed restorations, are manifold, but they are all more or less temporary and can be greatly reduced, but not completely excluded, by careful work and use of a particular methods. Far more difficult, and usually accompanied by irreversible damage, is the effect of wearing an inadequate fixed compensation, because it has latent effect over a long period of time.

Keywords: demarcation zone, edge of the crown, prosthetic material for building.

JAVNO-ZDRAVSTVENI ASPEKTI POREMEĆAJA MENTALNOG ZDRAVLJA

AUTORI

Mirković M.¹, Đurić S.¹, Milošević J.¹, Ilić D.¹, Milić M.¹

¹ Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

U ovom preglednom radu prikazani su javno-zdravstveni aspekti mentalnog zdravlja. S obzirom da se radi o grupi oboljenja, koja su, zbog savremenog načina života, ali i dešavanja u poslednje vreme na našim prostorima, u konstantnom porastu, izuzetno je važno da se ovom problemu pristupi multidisciplinarno. Javno-zdravstveni aspekt je naročito značajan jer, između ostalog, uključuje i mere i aktivnosti za prevenciju mentalnih poremećaja i promociju mentalnog zdravlja. Prema mnogim istraživanjima, to su najefikasniji metodi za smanjivanje oboljevanja od određenih bolesti. Pored toga, u radu su prikazane i najvažnije epidemiološke karakteristike mentalnih poremećaja u zemlji i svetu, kao i najvažnija dokumenta, koja su doneta od strane ustanova čiji je cilj postavljanje standarda i glavnih smernica u oblasti sistema zdravstvene zaštite, a koja se tiču upravo smanjivanja oboljevanja od mentalnih poremećaja.

Ključne reči: javno zdravlje, poremećaji mentalnog zdravlja, prevencija, promocija.

UVOD

Preko 450 miliona ljudi u svetu boluje danas od mentalnih poremećaja, a kod jedne od četiri osoba razviće se mentalni poremećaj u nekom periodu života (1). Neuropsihijatrijski poremećaji čine 12,3% od ukupnih godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (DALY). Unipolarna depresija, samozadobijene povrede i zloupotreba alkohola su među 20 vodećih uzroka opterećenja bolestima u svim uzrastima. Šest neuropsihijatrijskih oboljenja su među 20 vodećih uzroka opterećenja bolestima u uzrastu od 15. do 44. godine. Procenjuje se da će 2020. godine depresija biti drugi vodeći uzrok opterećenja bolestima (2,3). I u Srbiji se 2000. godine unipolarna depresija našla među vodećim poremećajima zdravlja po ukupnim godinama života korigovanih u odnosu na nesposobnost, jer zauzima četvrto mesto iza ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularnih oboljenja i raka pluća u okviru 18 odabranih poremećaja zdravlja. U Srbiji je depresija više opterećivala žene i našla se na trećem mestu, dok je kod muškaraca opterećenje depresijom bilo na šestom mestu (4). Intenzivan akutni i hronični stres i akumulirana trauma, kojoj je izloženo celo naše društvo u protekle dve decenije, od ratnih dešavanja do tranzicije, prouzrokovali su značajne posledice po mentalno zdravlje. Broj dijagnostikovanih slučajeva mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja u stalnom je porastu, i od 1999. do 2002. godine i kreće se od 271.944 do 309.281. Tako se ovi poremećaji sada nalaze na drugom mestu najvećih zdravstvenih problema stanovništva u Srbiji, odmah iza kardiovaskularnih bolesti (5). Posttraumatski stres se manifestuje kod 30% izbe-

glica, ali i 11% studenata bez negativnog iskustva, takođe i značajan broj srednjoškola ispoljava stresom uslovljen poremećaj prilagođavanja (5,6). U sredinama koje su bile pogođene ratnim zbivanjima, problemi sa mentalnim zdravljem postoje i kod polovine ispitivanih stanovnika (7). Zabrinjavajući je stalan porast broja zavisnika od supstancija, kao i porast agresivnosti i nasilja u proteklih deset godina, naročito među mladima (5,8). U istraživanju zdravstvenog stanja stanovništva tokom 2000. i 2006. godine ustanovljena je zastupljenost zdravstvenih problema (simptoma) iz oblasti mentalnog zdravlja u populaciji. Tokom 2000. godine nesanica je bila među najzastupljenijim zdravstvenim problemima. Od nesаницe je patilo 31% žena i 9% muškaraca. U 2006. godini zapaženo je blago smanjenje procenta žena sa nesanicom (27%) i dvostruki porast muške populacije sa ovim problemom (17%) u odnosu na 2000. godinu. U 2006. godini zabeležen je pad učestalosti osoba sa emocionalnim problemima u odnosu na 2000. godinu. Ovi problemi si dalje bili učestaliji kod žena i kod osoba lošijeg materijalnog statusa. Takođe, u periodu između dva istraživanja ustanovljen je pad učestalosti osoba koje su bile pod stresom (2000. godine 59%, a 2006. godine 44% stanovnika). Procenat stanovnika Srbije koji su koristili sedative u nedelji koja je prethodila istraživanju iznosio je 13% u 2000. i 14% u 2006. godini. U ispitivanju mentalnog zdravlja dece i omladine uzrasta od 7 do 19 godina ustanovljeno je da uporedo sa uzrastom raste i učestalost neprijatnih stanja i osećanja, uključujući i stanje stresa i emocionalnih problema, koji su bili najizraženiji u dobroj grupi od 15 do 19 godina. U 2006. godini utvrđen je nešto manji broj mladih sa navedenim neprijatnim osećanjima i emocionalnim problemima (22%) u odnosu na 2000. godinu (25%) (9).

Ne samo da je visoka prevalencija mentalnih poremećaja, nego su u velikom broju slučajeva ovakva stanja neležena, često imaju hronični tok i na taj način ometaju osobe da vode produktivan i zadovoljavajući život, što znači da su poremećaji mentalnog zdravlja povezani sa visokim stopama oštećenja zdravlja i nesposobnosti (10).

Prevenција mentalnih poremećaja i promocija mentalnog zdravlja

Imajući u vidu ovako sumoran scenario, nije teško razumeti zašto su prevencija mentalnih poremećaja i promocija mentalnog zdravlja od ogromnog interesa ne samo među istraživačima, već i među kreatorima zdravstvene politike. Mentalni poremećaji oštećuju funkcionisanje pojedinca, uzrokujući ne samo emocionalne patnje i pogoršanje kvaliteta života, već i otuđenje, stigmatizaciju i diskriminaciju. Ovakvo opterećenje se dalje proširuje na zajednicu i društvo u celini, uzrokujući dalekosežne ekonomske i socijalne posledice. Za smanjenje opterećenja mentalnim bolestima neophodno je veću pažnju posvetiti prevenciji i promociji u mentalnom zdravlju na nivou stvaranja politike, zakonodavstva, donošenja odluka, raspodele sredstava i celokupnog sistema zdravstvene zaštite (11). U poslednjih trideset godina znatno se povećalo interesovanje za promocijom mentalnog zdravlja, zajedno sa pojavom novog javnog zdravlja (12). Polja mentalnog zdravlja i javnog zdravlja imaju dugu istoriju snažne povezanosti, uprkos stalnim mogućnostima za jače povezivanje (13). Interesovanje za promocijom mentalnog zdravlja se povećalo zbog dva glavna razloga. Prvi je taj što se mentalno zdravlje sve više shvata kao osnova fizičkog zdravlja i kvaliteta života, iz čega proističe da je poboljšanje mentalnog zdravlja neophodno radi poboljšanja celokupnog zdravlja i postizanja blagostanja. Koncept zdravlja formulisan od strane SZO kao fizičko, mentalno i socijalno blagostanje se sve više posmatra kao osnov za praktičnu politiku i praksu. Konkretno, postoji sve više dokaza koji dokazuju međusobnu povezanost između mentalnog i fizičkog zdravlja i blagostanja i ishoda kao što su obrazovni nivo, produktivnost na poslu, razvoj pozitivnih ličnih odnosa, smanjenje stope kriminala i smanjenje posledica vezanih sa upotrebom alkohola i droge. Iz ovoga proizilazi da promocijom mentalnog zdravlja, fokusiranjem na ključne determinante neće rezultirati samo u smanjenju nivoa nekih mentalnih poremećaja i poboljšanja fizičkog zdravlja, već i u poboljšanju obrazovanja, veće produktivnosti na poslu, poboljšanju odnosa u porodici i stvaranju bezbednijih uslova u zajednici (1). Drugi razlog se odnosi na povećanje oboljevanja od mentalnih bolesti i povećanje globalnog opterećenja mentalnim bolestima (2). Globalno opterećenje mentalnim bolestima u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju prevazilazi postojeće kapacitete za lečenje, i takvo socijalno i ekonomsko opterećenje neće moći biti prevaziđeno samo lečenjem mentalnih poremećaja (1).

Prevenција mentalnih poremećaja ima za cilj smanjenje incidencije, prevalencije, ponovne pojave mentalnih poremećaja, trajanja simptoma i faktora rizika za pojavu mentalnih bolesti, sprečavanje ili odlaganje recidiva i smanjenje uticaja same bolesti na obolele, njihove porodice i društvo. Preventivne strategije su obično usmerene protiv faktora rizika, pa ih je neophodno primenjivati u određenom periodu vremena pre početka bolesti da bi bile maksimalno efektivne. Međutim, kada

se poremećaj već razvije i dalje je moguće uticati na težinu bolesti, tok, trajanje i povezane nesposobnosti preduzimanjem preventivnih mera tokom celog toka oboljenja (11).

Mere primarne prevencije mogu se podeliti na opšte (nespecifične) i specifične. Opšte ili nespecifične mere imaju za cilj da uklone ili ublaže štetne činioce i da favorizuju one pozitivne, koji unapređuju mentalno zdravlje čoveka, čineći ga tako otpornijim prema delovanju štetnih faktora, koji se ne mogu uvek izbeći. Specifične mere prevencije sprovode se sa ciljem sprečavanja razvoja onih mentalnih poremećaja čija je etiologija dobro utvrđena. Opšte mere primarne prevencije obuhvataju obezbeđivanje uslova za normalan rast i razvoj, borbu za zdravu okolinu i zdrave uslove i stilove življenja i pomoć u stresnim i kriznim situacijama. Danas je dobro poznato da je rano detinjstvo veoma značajno za psihički razvoj čoveka i da se koreni mnogih mentalnih poremećaja nalaze u njemu. Posebno su proučavana i u priličnoj meri osvetljena sledeća pitanja: 1) složenost veza dete-roditelj i njihov značaj za mentalno zdravlje, kako deteta, tako i roditelja, 2) patogeno delovanje odvajanja deteta od roditelja i 3) značaj edukacije roditelja i stanovništva uopšte za pravilan odgoj i razvoj dece. Period adolescencije zahteva, takođe, određene mere primarne prevencije. Osnovni problem u ovom periodu razvoja je nestabilna ravnoteža između zavisnosti adolescenta od roditelja i njegove, istovremeno, sve naglašenije potrebe i težnje za nezavisnošću. Nagli poremećaji ove ravnoteže uslovljeni štetnim uticajima u porodici ili spoljašnjoj sredini, neuspehom u školi, neadekvatnim zaposlenjem ili nezaposlenošću, preranim stupanjem u brak, vanbračnom trudnoćom itd., nose veliku potencijalnu opasnost nastanka raznih mentalnih poremećaja. Zbog toga je u ovim slučajevima potrebna pravovremena primena odgovarajućih mera primarne prevencije. Sve ove aktivnosti treba brižljivo programirati, planirati i sprovoditi. U njihovom sprovođenju treba da učestvuje porodica, škola, zdravstvene, a po potrebi, i druge društvene ustanove i organizacije, pored samih adolescenata (14).

Sekundarna prevencija odnosi se na intervencije koje se preduzimaju da bi se smanjila prevalencija mentalnih poremećaja, kao što su strategije specifičnih oblika lečenja oboljenja (15). Kada se uzme u obzir da su mere primarne prevencije nedovoljno efikasne, onda je značaj sekundarne prevencije još očigledniji. Uspešno sprovođenje mera sekundarne prevencije je moguće samo ako su ispunjeni sledeći uslovi:

1. Rano otkrivanje, dijagnostikovanje i lečenje treba da se zasniva na naučnim dostignućima psihijatrije i medicine uopšte, kao i na dostignućima drugih stručnih i naučnih disciplina koje se bave čovekom. Metodologiju ovog rada treba stalno usklađivati sa daljim naučnim progresom i usavršavati putem evaluacije efikasnosti mera i aktivnosti koje se preduzimaju;

2. Psihijatrijske službe treba da se tesno povežu sa ostalim zdravstvenim službama, a čitav zdravstveni sektor mora da uspostavi saradnju sa svim drugim društvenim sektorima i neposredno sa društvenom zajednicom;

3. Zdravstvene i druge službe, pojedinci i celokupna društvena zajednica treba da nauče da prepoznaju psihičke poremećaje, da se pravovremeno obraćaju za pomoć i da zajedničkim radom potpomažu lečenje.

Edukacija zdravstvenih stručnjaka i stručnjaka drugih društvenih sektora ima, prema tome, ogroman

značaj za uspešno sprovođenje mera sekundarne prevencije. Isto se može reći i za edukaciju najširih slojeva stanovništva. Najbolji uslovi za razvijanje saradnje psihijatrijske službe sa ostalim zdravstvenim službama, kao i za saradnju zdravstvenog sektora u celini sa drugim društvenim sektorima, odnosno, društvenom zajednicom, ostvaruju se razvojem vanbolničkih aktivnosti i radom u porodici, užoj socijalnoj i radnoj sredini. Na taj način se najlakše suzbijaju nerazumevanje, predrasude i negativni stavovi prema duševno obolelim i njihovom lečenju (14). Posebno treba istaći da je uspešno sprovođenje mera sekundarne prevencije nemoguće bez čvrstog povezivanja psihijatrijske službe sa lekarima opšte medicine, pedijatrima, ginekolozima i lekarima medicine rada kao nosiocima osnovne zdravstvene zaštite (16).

Tercijarna prevencija uključuje intervencije koje smanjuju nesposobnost i sve vrste rehabilitacija, kao i preveniranje ponovne pojave poremećaja (15). Mere tercijarne prevencije nazivaju se još i rehabilitacijom, a ona može da bude porodična, socijalna i profesionalna. Cilj rehabilitacije je osposobiti bolesnika za što je moguće normalniji život u porodici, socijalnoj i radnoj sredini. Simptomi mentalnih oboljenja, kao i poremećaji ponašanja koji ih prate, narušavaju odnose bolesnika sa okolinom i dovode do njegovog otuđenja. Otudenje, samo po sebi, na osnovne simptome bolesti dodaje sekundarne poremećaje, koji još više onesposobljavaju bolesnika za život u porodici i društvu, kao i za rad. Na taj način se uspostavlja začarani krug koji povećava invaliditet bolesnika. Proces rehabilitacije i njen ishod zavise od niza činilaca, koji su u interakciji, a koji se mogu grubo podeliti na faktore same bolesti, faktore ličnosti i faktore porodične, socijalne i radne sredine. Ciljevi rehabilitacije treba da u najvećoj mogućoj meri povežu zdravstvenu, porodičnu, socijalnu i radno-profesionalnu komponentu rehabilitacionog procesa, kako bi se one međusobno dopunjavale (14).

Promocija mentalnog zdravlja odnosi se na pozitivno mentalno zdravlje, više nego na mentalne bolesti. Pozitivno mentalno zdravlje je željeni ishod zdravstveno-promotivnih intervencija. Strategije za promociju mentalnog zdravlja imaju za cilj poboljšanje kvaliteta života i potencijala za zdravlje, a ne ublažavanje simptoma i nedostataka. Ovo treba biti prepoznato ne kao strategija za tercijarnu prevenciju, već kao promocija mentalnog zdravlja u njegovom najpozitivnijem smislu (17). Brojne definicije i okviri su isticali da stvore razliku između mentalnih bolesti i pozitivnog mentalnog zdravlja. Promocija mentalnog zdravlja je svaka akcija preduzeta sa ciljem da maksimizira mentalno zdravlje i blagostanje među populacijom i pojedincima (18). Prema drugoj definiciji, promocija mentalnog zdravlja je svaka akcija pomoću koje se poboljšava mesto koje mentalno zdravlje zauzima na skali vrednosti pojedinca, porodice ili društva. Ova definicija je bazirana na ideji da kada je mentalno zdravlje bolje vrednovano, ljudi će biti motivisaniji da ga poboljšaju (19). Promocija mentalnog zdravlja je usmerena prema determinantama mentalnog zdravlja, i ima za cilj podsticanje svih onih koji imaju pozitivan uticaj, uz istovremeno smanjenje svih onih faktora koji negativno deluju na mentalno zdravlje (20).

Determinante mentalnog zdravlja

Glavne socijalno-ekonomske i okolinske determinante mentalnog zdravlja su povezane sa makroprob-

lemima, kao što su siromaštvo, rat i nejednakosti. Na primer, siromašni često žive bez osnovnih sloboda i bezbednosti. Često nemaju adekvatnu hranu, smeštaj, mogućnost obrazovanja i pristup zdravstvenoj službi (21). Populacija koja živi u siromašnom socijalno-ekonomskom okruženju je u većem riziku da oboli od mentalnih poremećaja i ima manji subjektivni osećaj blagostanja (22). Drugi makrofaktori, kao što su urbanizacija, rat i raseljavanja, rasna diskriminacija i ekonomska nestabilnost su povezani sa većom učestalošću psihijatrijske simptomatologije i psihijatrijskog oboljevanja. Na primer, rat i traume vezane sa ratom uzrokuju post-traumatski stresni poremećaj, depresiju, anksioznost i zavisnost od alkohola (23).

Individualne i porodične determinante mentalnog zdravlja mogu biti biološke, emotivne, kognitivne, bihevioralne, interpersonalne ili povezane sa porodičnim odnosima. One mogu da imaju presudan uticaj na mentalno zdravlje u osetljivim periodima života, čak mogu imati uticaja i kroz generacije. Na primer, zlostavljanje dece i roditelji sa mentalnim bolestima tokom detinjstvom mogu voditi ka depresiji i anksioznosti u kasnijem životnom dobu kao i kroz naredne generacije, dok sigurnost i porodična socijalna podrška mogu značajno smanjiti ove rizike (24). Rizično ponašanje majki tokom trudnoće i stresni događaji u ranom životnom dobu mogu prouzrokovati neuropsihološku osetljivost (25). Loši bračni odnosi mogu da prethode problemima ponašanja kod dece, depresiji među ženama i alkoholnoj zavisnosti kod oba roditelja (26).

Lični, socijalni i okolinski faktori koji određuju mentalno zdravlje i mentalne bolesti mogu da se grupišu u tri grupe, i na osnovu ove podele se i utvrđuju strategije za promociju mentalnog zdravlja:

- Razvoj i održavanje zdrave zajednice.
- Sposobnost svakog pojedinca da se izbori sa uslovima socijalne sredine kroz veštine kao što su učešće, tolerancija različitosti i uzajamna odgovornost.
- Sposobnost svake osobe da se nosi sa mislima i osećanjima, upravljanja životom i emocionalna otpornost (27).

Najvažnija dokumenta iz oblasti prevencije mentalnih poremećaja i promocije mentalnog zdravlja

SZO je 2001. godine svoj godišnji izveštaj posvetila mentalnom zdravlju (Izveštaj Svetske zdravstvene organizacije - mentalno zdravlje: novo znanje, nove nade). U ovom izveštaju objašnjen je savremeni koncept mentalnog zdravlja i sve one okolnosti koje su uticale na stvaranje tog koncepta. Takođe, date su i predlozi za dalje rešavanje problema sa mentalnim zdravljem u svim sferama zdravstvene zaštite. U skladu sa tim dato je deset opštih preporuka:

1. Obezbeđivanje lečenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.
2. Učiniti dostupnim psihotropne lekove.
3. Pružanje zaštite u zajednici.
4. Podizanje svesti zajednice o značaju mentalnog zdravlja i poštovanju osoba sa mentalnim poremećajima.
5. Uključivanje zajednica, porodica i korisnika.
6. Uspostavljanje nacionalne politike, programa i zakonodavstva.
7. Razvoj ljudskih resursa.
8. Saradnja sa ostalim sektorima.
9. Praćenje i nadzor mentalnog zdravlja zajednice.

10. Podrška što većem broju istraživanja (1).

S obzirom na značaj mentalnog zdravlja za ukupno funkcionisanje pojedinca, grupa, zajednice i čitave populacije brojne organizacije i države su pokretale različite projekte za njegovo poboljšanje. Jedan od takvih projekata je i „Projekat mentalnog zdravlja Jugoistočne Evrope - Jačanje socijalne kohezije kroz intenziviranje službi mentalnog zdravlja u zajednici“, koji je uspostavljen od strane sedam država: Albanije, Bosne i Hercegovine, Bugarske, Hrvatske, Rumunije, Srbije i Crne Gore i Bivše Jugoslovenske Republike Makedonije, zajedno Skupštinom Evrope, Regionalnom kancelarijom SZO za Evropu i Grčkom, kao glavnim donatorom u maju 2002. godine. Projektu se iste godine pridružila i Moldavija. Konstatovano je da u ovim zemljama postoje brojni problemi koji su zajednički a vezani su za mentalno zdravlje i sistem zaštite mentalnog zdravlja: nedovoljno interesovanje vodećih struktura i političke privrženosti za mentalno zdravlje; neadekvatna politika i zakonodavstvo vezano za mentalno zdravlje; neadekvatne institucije za zbrinjavanje mentalno obolelih; nedovoljna podrška za reformu procesa lečenja mentalnih bolesti; nepostojanje službi za mentalno zdravlje koje su bazirane na zajednici; nepostojanje efektivne međusektorske povezanosti; odvajanje službi za mentalno zdravlje od primarne zdravstvene zaštite; nedovoljni budžeti i za službe mentalnog zdravlja i ostalih zdravstvenih službi; neadekvatne menadžerske i liderske veštine; nedostatak standardizovanih sistema za izveštavanje, praćenje i evaluaciju; nedovoljno učesće nevladinih organizacija i stigmatizacija i diskriminacija mentalno obolelih (28).

Regionalna kancelarija SZO za Evropu je godišnji sastanak ministara zdravlja članica 2005. godine, koji je održan u Helsinkiju, posvetila mentalnom zdravlju i donela Deklaraciju o mentalnom zdravlju za Evropu, sa podnaslovom: suočavanje sa izazovima - stvaranje rešenja. Ovom deklaracijom ministri su potvrdili značaj mentalnog zdravlja za blagostanje pojedinca, porodice, zajednice i čitave nacije i istakli da je promocija mentalnog zdravlja, prevencija mentalnih bolesti, kao i njihovo lečenje i rehabilitacija prioritet SZO i svih njenih članica. Ministri su prihvatili preporuke sadržane u Svetском izveštaju o zdravlju u 2001. godini SZO, naročito uspostavljanje politike, programa i zakonodavstva vezanih za mentalno zdravlje, baziranih na postojećim znanjima i uzimajući u obzir osnovna ljudska prava u konsultaciji sa ključnim činiocima uključenim u zaštitu mentalnog zdravlja, kao i povećanje investiranja u aktivnosti za zaštitu mentalnog zdravlja u svim zemljama i u bilateralnoj i multilateralnoj saradnji, kao integralne komponente blagostanja populacije (29). Na istom sastanku sačinjen je i Akcioni plan u kojem su razrađeni detalji akcija kojima će biti dostignuti postignuti ciljevi (30).

Prateći tokove vezane za očuvanje i zaštitu mentalnog zdravlja i Vlada Republike Srbije je 2007. godine usvojila Strategiju razvoja zaštite mentalnog zdravlja (31).

Ovaj dokument je proizvod rada eksperata Nacionalne komisije za mentalno zdravlje (NKMZ), ustanovljene u januaru 2003. godine od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Dokument predstavlja deo aktivnosti u okviru regionalnog projekta Pakta za stabilnost Jugoistočne Evrope "Jačanje socijalne kohezije preko intenziviranja službi za mentalno zdravlje u zajednici".

Određeni su osnovne vrednosti i principi na kojima bi trebalo da počiva reforma sistema zaštite mentalnog zdravlja: zaštita mentalnog zdravlja, prevencija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja i unapređenje mentalnog zdravlja, kvalitet službi, dostupnost i jednakost, zaštita ljudskih prava, zdravstvena zaštita u zajednici, briga za vulnerabilne grupe (deca, samohrane majke, starije osobe, izbeglice, raseljena lica), učesće zajednice, mentalno zdravlje je neodvojivo od opšteg zdravlja, podrška uključivanju relevantnih ustanova i resursa i destigmatizacija.

Kao osnovni ciljevi navedeni su sledeći:

- poboljšanje zdravlja. Prevencija mentalnih poremećaja i njihovo lečenje, kao i promocija mentalnog zdravlja treba da budu najvažniji koraci u poboljšanju opšteg zdravstvenog stanja populacije.

- odgovor na zahteve ugroženih osoba. Uključivanje korisnika (pacijenata), udruženja korisnika i porodičnih grupa u process planiranja, organizacije i nadzora nad ustanovama mentalnog zdravlja.

- finansijska zaštita. Postići adekvatno izdvajanje iz zdravstvenog budžeta za mentalno zdravlje i ravnopravnost privatnog i javnog zdravstvenog sektora u pogledu novčane nadoknade za troškove lečenja mentalnih poremećaja.

ZAKLJUČAK

Poremećaji mentalnog zdravlja predstavljaju jednu od najučestalijih grupa bolesti, i prema istraživanju u svetu i Republici Srbiji u samom su vrhu opterećenja bolesti stanovništvom. Poseban značaj ovoj grupi bolesti daje i činjenica da su u porastu faktori koji uslovljavaju njihov nastanak, pa se prognozira sve veća učestalost, kako u svetu tako i kod nas. Zbog toga, ova oboljenja su sa javno-zdravstvenog aspekta veoma značajna i smanjenje njihove učestalosti predstavlja značajan javno-zdravstveni zadatak, koji prevazilazi okvire sistema zdravstvene zaštite. Prevencija nastanka mentalnih bolesti i promocija mentalnog zdravlja predstavljaju značajne mere i aktivnosti u tom cilju, uz multidisciplinarnan pristup. Naime, da bi se smanjila učestalost faktora rizika i promovisalo mentalno zdravlje neophodna je sveobuhvatna saradnja sistema zdravstvene zaštite sa svim ostalim društvenim sistemima, što proističe iz svih dokumenata koja se odnose na smanjenje oboljevanja od poremećaja mentalnog zdravlja..

LITERATURA

1. WHO. The World Health Report 2001 - Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
2. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in and projected to 1990; 2020. Boston, MA: Harvard School of Public Health, 1996.

3. Prince M, Patel V, Saxena S et al. Global Mental Health. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859-877.
4. Atanasković-Marković Z., Bjegović V., Janković S., Kocev N., Laaser U., Marinković J. et al. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003.
5. Lečić-Toševski D, Ćurčić V, Grbeša G, i sar. Zaštita mentalnog zdravlja u Srbiji - izazovi i rešenja. *Psihijat dan* 2005;37(1):9-15.
6. Maksimović M., Kocijančić R., Backović D., Ille T., Paunović K. Prilagodavanje i mentalno-higijenska obeležja interno raseljenih adolescenata. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(5-6):266-71.
7. Mirković M., Simić S., Trajković G. Procena mentalnog zdravlja odraslih stanovnika severne Kosovske Mitrovice. *Vojnosanitetski pregled*, 2012; 69(9): 747-752
8. Backović D., Marinković J., Grujičić-Šipetić S. Differences in substance use patterns among youth living in foster care institutions and in birth families. *Drugs Educ Prev Policy* 2006;13(4):341-51.
9. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, 2006. godina. Osnovni rezultati. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; Beograd, 2007.
10. Fryers T, Melzer D, McWilliams B, Jenkins R. A systematic literature review. In: Melzer D, Fryers T, Jenkins R. (Eds). *Social Inequality and the Distribution of the Common Mental Disorders*. Hove and New York: Psychology Press. Taylor and Francis Group, 2004,61-63.
11. WHO. *Prevention and Promotion in Mental Health*. Geneva: WHO, 2002.
12. Friedli L. Editorial. *Journal of Mental Health. Promotion*, 2002;1(2):1-2.
13. Cooper B (1990). Epidemiology and prevention in the mental health field. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25:9-15.
14. Kaličanin P., ed. *Psihijatrija - zaštita mentalnog zdravlja*. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, 2002.
15. Gordon R. An operational classification of disease prevention. In: Steinberg JA, Silverman MM, eds. *Prevention of Mental Disorders*. Rockville,MD,Department of Health and Human Services, 1987: 20-26.
16. WHO. *Prevention of Mental Disorders - Effective interventions and policy options*. Geneva: WHO, 2004.
17. Secker J. Current conceptualizations of mental health and mental health promotion. *Health Education Research*, 1998, 13: 57-66.
18. Commonwealth Department of Health and Aged Care. Introduction. In: *Promotion, prevention and early intervention for mental health - a monograph*. Canberra, Mental Health and Special Programs Branch, Commonwealth Department of Health and Aged Care, 2000: 1-8.
19. Sartorius N. Universal strategies for the prevention of mental illness and the promotion of mental health. In: Jenkins R, Ustün TB, eds. *Preventing mental illness: Mental health promotion in primary care*. Chichester, John Wiley and Sons, 1998: 61-67.
20. Herrman H. The need for mental health promotion. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2001, 35: 709-715.
21. World Bank. *World development report: attacking poverty*. Oxford, Oxford University Press. 2000.
22. Patel V, Jané-Llopis E. Poverty, social exclusion and disadvantages groups. In: Hosman C, Jané-Llopis E, Saxena S, eds. *Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
23. Musisi S, Mollica R, Weiss M. Supporting refugees and victims of war. In: Hosman C, Jané-Llopis E, Saxena S, eds. *Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
24. Hoefnagels C. Preventing child abuse and neglect. In: Hosman C, Jané-Llopis E, Saxena S, eds. *Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
25. Brown H, Sturgeon S. Promoting a healthy start of life and reducing early risks. In: Hosman C, Jané-Llopis E, Saxena S, eds. *Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
26. Sandler IN et al. The family bereavement program: efficacy evaluation of a theory-based prevention program for parentally bereaved children and adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology*, 2003; 71(3):587-600.
27. Lahtinen E et al., eds. *Framework for promoting mental health in Europe*. Helsinki, National Research and Development Centre for Welfare and Health (STAKES), 1999.
28. WHO Regional Office for Europe. *Mental Health Project for south-eastern Europe*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004.
29. WHO Regional Office for Europe. *Mental Health Declaration for Europe - Facing the Challenges, Building Solutions*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.
30. WHO Regional Office for Europe. *Mental Health Action Plan for Europe - Facing the Challenges, Building Solutions*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.
31. Vlada Republike Srbije. *Strategija razvoja zaštite mentalnog zdravlja*. Beograd: Vlada Republike Srbije, 2007.

PUBLIC HEALTH ASPECTS OF MENTAL HEALTH DISORDERS

Mirkovic M.¹, Djuric S.¹, Milosevic J.¹, Ilic D.¹, Milic M.¹

¹ Department for preventive medicine, Medical faculty in Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In this review paper were presented the public-health aspects of mental health. Considering that this is a group of diseases, which, because of the modern lifestyle, and events in recent times in our country, constantly growing, it is essential that the multidisciplinary approach to resolve this problem. Public health aspect is particularly important because, among other things, includes measures and activities for prevention of mental disorders and promotion of mental health. According to many studies, these are the most effective methods for reducing the morbidity of certain diseases. In addition, the paper describes the main epidemiological characteristics of mental disorders in the country and world, and the most important documents that were issued by the institution aimed at setting standards and guidelines in the main area of health care, concerning the reduction of morbidity from mental disorders.

Keywords: public health, mental health disorders, prevention, promotion

FIZIOLOGIJA KOSTI I MARKERI OSTEOPOROZE

AUTORI

Nestorović V.¹, Mirić D.², Grbić R.³, Kisić B.², Milanović Z.¹, Mirić M.⁴

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Hirurško-ortopedska klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Kost je metabolički dinamično tkivo i tokom celog života jedinice trpi promene remodelovanja. U remodelovanju glavnu ulogu imaju osteoklasti koji razgrađuju koštani matriks i osteoblasti koji nakon čišćenja detritusa popunjavaju lakunarni dehfekt kosti novom koštanom masom koja se zatim mineralizuje. Osteoporoza je generalizovani skeletni poremećaj koji se karakteriše smanjenom mineralnom gustinom kostiju. U ovom radu je dat je pregled savremenog shvatanja metabolizma koštanog tkiva i faktora koji utiču na remodelovanje kosti, kao mogućih uzroka osteoporoze. Posebno su prikazani RANK, RANKL, TRAP, BSAF, NTX, CTX1, OPG i katepsin K. U radu je zaključeno da se kombinacijom denzitometrije i koštanih biohemijskih markera postižu najbolji rezultati u dijagnostikovanju i praćenju pacijenata sa osteoporozom.

Ključne reči: metabolizam kosti, osteoporoza, marker, osteblast, osteoklast.

UVOD

Premda na prvi pogled deluje statično, kost je metabolički izuzetno aktivno tkivo koje permanentno menja svoju unutrašnju arhitekturu kao adaptacioni odgovor na brojne metaboličke, mehaničke i druge stimuluse. Kost su čvrsto tkivo zbog toga što se nakon sinteze i izlučivanja proteina koštanog matriksa u ekstracelularni prostor u te proteine ugrađuju joni kalcijuma i fosfata, gradeći kristalnu strukturu hidrosilapatita velike tvrdoće.

Biomarkeri su hemijski raznorodni molekuli prisutni u ćelijama i telesnim tečnostima i uključeni u patofiziološke mehanizme nastanka i progresije različitih bolesnih stanja (1). U praksi, biomarkerom se smatra ona supstanca čije kvalitativno ili kvantitativno određivanje pruža verodostojnu informaciju o prisustvu ili odsustvu patološkog procesa, zbog čega idealan biomarker mora imati visoki stepen specifičnosti i senzitivnosti. Kada se govori o ulozi nutrijenata u održavanju zdravlja, biomarker treba da ukaže na kauzalnu vezu između konzumacije određene hrane i biološkog ishoda. U našoj kao i u svetskoj populaciji koja postaje sve starija od naročitog su značaja biomarkeri koštanog tkiva zbog sve većeg broja pacijenata sa osteoporozom (2).

Osteoporoza i njen značaj

Osteoporoza je hronična metabolička bolest kostiju i obično nastaje kod osoba starijih od 50 godina, i to češće kod žena, značajno doprinoseći morbiditetu i mortalitetu (3). Osteoporotične kosti imaju manju mineralnu gustinu od normalnih, zbog čega je povećan rizik od nastajanja

fraktura. Frakture su retko spontane i uglavnom su izazvane padom ili povredom niskog intenziteta. Najčešće su frakture kičmenih pršljenova, a odmah zatim femura (4). Novije studije pokazuju da patološke promene postoje i na drugim kostima, tako da gotovo 50% žena i 25% muškaraca starijih od 50 godina ima neku frakturu koja često prođe nezapaženo i spontano se zaleći.

Uz medicinski, osteoporoza ima i veliki socio-ekonomski značaj s obzirom da kao i svetska tako i naša populacija postaje sve starija. Visoka prevalenca osteoporoze smešta ovu degenerativnu bolest ispred kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i tumora dojke, i mnogi autori čak govore o epidemijskom karakteru osteoporoze (3). Frakture osteoporotičnih kostiju su na primer u direktnoj korelaciji sa komplikacijama lečenja i većim morbiditetom. Osteoporoza se dijagnostikuje merenjem koštane mineralne gustine radiološkom metodom absorptiometrije, prema kriterijumima WHO od 1994. godine. Ovako dobijeni nalaz se koristi u kombinaciji sa kliničkim faktorima rizika u vidu algoritma za bolju predikciju rizika od fraktura kod osteoporoze (5).

Savremenim denzitometrijskim metodama mogu se pouzdano detektovati čak i minimalne promene mineralne gustine kostiju, što može doprineti ranom otkrivanju osteoporoze i primeni terapije. Osteoporoza je bolest koja se postepeno razvija, a početni stadijumi su obično asimptomatski. Međutim i tada postoje određene, diskretne biohemijske promene, zbog čega markeri osteoporoze imaju veliki značaj u ranom otkrivanju i lečenju, a time i prevenciji neželjenih efekata ove bolesti (2).

Faktori rizika za osteoporozu

Od osteoporoze boluje oko 10% svetske populacije, bez razlike na stepen ekonomske razvijenosti neke zem-

lje (6). Postoje brojni predisponirajući faktori koji vode do smanjenja koštane mase. Osim toga, jedna osoba može imati veći broj faktora rizika, što svakako utiče na pojavu i težinu osteoporoze. Genetski faktori uključuju polimorfizam gena koji kodiraju proteine / enzime koštanog metabolizma, kao na primer gena za kolagen tip 1, ili gena koji učestvuju u transformaciji mirujućih ili nezrelih u zrele, metabolički aktivne koštane ćelije, kao što je to CBFA1 gen transformacije osteoblasta (2). U uslovne genske faktore spada i gubitak protektivnog efekta ženskih polnih hormona, koji su indirektno povezani sa funkcijom citokina IL-6, TNF α , IL-1 (7). Postoje dokazi da navedeni citokini deluju stimulatивно na osteoklaste tako da oni duže žive i pojačano resorbuju kost.

Epigenetski faktori osteoporoze su ishrana i fizička aktivnost u svim životnim dobima. Metabolizam koštanog tkiva ima značajan uticaj na promet kalcijuma i fosfora u organizmu. Zbog toga su peroralni unos kalcijuma i vitamin D već duže vremena u žiži interesovanja brojnih studija osteoporoze (8). Iako rezultati prospektivnih studija nisu jedinstveni u pogledu značaja peroralnog unosa kalcijuma i vitamina D (9), većina autora se slaže da nedostatak jednog ili oba navedena faktora dovodi tokom života do brže pojave osteoporoze (5). S obzirom da 1, 25-dihidroksi vitamin D deluje kao egzogeni hormon i indukuje sintezu transportera za kalcijum, njegov deficit u hrani ili nedovoljno stvaranje endogenog vitamina iz holesterola, smanjuje resorpciju kalcijuma na nivou epitela tankog creva kao i reapsorpciju na nivou epitela tubulocita bubrega (10).

Kao drugi epigenetski faktori osteoporoze pominju se deficit vitamina C, koji ima ulogu u hidroksilaciji pri sazrevanju protokolagenih vlakana (2). Pominju se takođe i deficit magnezijuma, koji pojačava čvrstinu hidroksilapatita, bakra, koji kao i vitamin C deluje kao kofaktor hidroksilaza, i vitamina H, koji učestvuje u formiranju dodatnog γ -hidroksi okstatka na glutaminskoj kiselini neophodnog za vezivanje kalcijumovih jona.

Strukturno-funkcionalni odnosi normalne kosti

20% ukupne koštane mase čine trabekularni (sunderasti) delovi kosti koji, zahvaljujući tome što su izgrađene od međusobno povezanih gredica, predstavljaju čak 80% ukupne površine kostiju. Trabekularnu građu imaju distalni okrajci dugih kostiju, unutrašnji delovi pljosnatih kostiju kao i pršljenovi. Kortikalna kost je gusta, raspoređena sa spoljašnje strane, i težinski čini 80% koštane mase. Nju izgrađuju koštane lamele sa centralnim kanalom kroz koji prolaze nutritivni krvni sudovi, nervi, limfni sudovi i vezivno tkivo. Posmatrano u nekom kraćem vremenskom periodu, sastav kortikalne kosti je relativno konstantan. Za razliku od trabekularne kosti koja predstavlja fiziološki depo kalcijuma i fosfora u organizmu, kortikalna kost učestvuje u regulaciji prometa ovih minerala tek u ekstremnim situacijama (5, 11).

Postoje dva termina u vezi sa dinamikom strukture koštanog tkiva: modelovanje i remodelovanje. Oba procesa se odvijaju pod dejstvom koštanih ćelija osteoblasta i osteoklasta. Faktori koji podstiču normalnu aktivnost ovih ćelija su telesna masa, Zemljina težina, fizička aktivnost, hormoni, ali postoje i brojni drugi faktori koji deluju u zdravlju i bolesti. Osteoblasti i osteoklasti su u koštanom matriksu međusobno povezani preko citoplazmatskih izraštaja, i njihove aktivnosti su u

fiziološkim uslovima remodelovanja takođe i vremenski koordinisane tako da čine tzv. osnovnu multicelularnu jedinicu - BCU (engl. basic multicellular unit). U kortikalnoj kosti ova BCU prosečno živi 2 - 8 meseci (11).

Modelovanje i remodelovanje kostiju su slični ali ne i identični procesi. Modelovanje se odnosi na proces rasta i adaptacije kosti, čime se kontroliše veličina, oblik, struktura i količina. Za razliku od remodelovanja, kod modelovanja kostiju ne postoji koordinisana aktivnost BCU. U procesu modelovanja se odvijaju kako formiranje tako i resorpcija kosti ali na različitim lokacijama i u skladu sa rastom i adaptacijom. Modelovanje kostiju za vreme prvih dvadesetak godina života odgovara rastu organizma u celini, a kod odraslih osoba modelovanje je odgovorno za zarastanje fraktura i povećanje skeletne mase kao adaptivnog odgovora na biomehanički stres (5). Kod mladih odraslih osoba remodelovanje predstavlja proces obnove kosti u kome su brzine razgradnje stare i formiranja nove kosti u stanju dinamičke ravnoteže, čime se obezbeđuje kvalitet i mehanički integritet skeleta. Remodelovanjem se više od 10% koštane mase odraslog čoveka se obnovi svake godine, odnosno ljudski skelet se u potpunosti obnavlja svakih 7-10 godina (11). Ako za vreme remodelovanja dođe do poremećaja u kontroli BCU može se javiti deficit ili višak koštane mase. U toku starenja stvaranje i mineralizacija koštanog matriksa je smanjeno usled dejstva brojnih faktora vezanih za starenje i veće incidence komorbidnih stanja (4-6).

Ćelije koštanog tkiva

Kao što je prethodno pomenuto, i u remodelovanju kao i u modelovanju kostiju učestvuju dve populacije koštanih ćelija: osteoblasti koji stvaraju i osteoklasti koji razgrađuju koštanu masu. Ove ćelije se međusobno značajno razlikuju po poreklu, obliku, funkciji i odgovoru na mehaničke, sistemske i lokalne stimulse.

Osteoblasti su mezenhimalnog porekla i nastaju od multipotentnih osteogenih ćelija prisutnih u endostu i unutrašnjem sloju periosta. Na površini osteoblasta se nalaze brojni receptori za hormone i faktore rasta, npr. za paratiroidni hormon i receptor za peptid povezan sa paratiroidnim hormonom, vitamin D, citokine. Metabolički neaktivni osteoblasti su poređani po površini koštanog matriksa u vidu jednoćelijskog sloja pokrovnih koštanih ćelija. Aktivisani osteoblasti sintetizuju proteine koštanog matriksa, kao što su kolagen tip 1, osteokalcin, proteoglikani, glikoproteini, nekolagene belančevine i razni enzimi (12). Izlučeni matriks zatim okružuje osteoblaste koji se transformišu u osteocite, male ćelije piramidalnog oblika potpuno utopljene u matriksne proteine.

Glavne funkcije osteoblasta su sinteza kolagenom bogatog ekstracelularnog matriksa i obezbeđivanje optimalnih uslova za njegovu mineralizaciju sekrecijom brojnih proteina, matriksnih metaloproteinaza (MMP), tkivnih inhibitora matriksnih metaloproteinaza (TIMP) i sistema aktivacije plazminogena (11). Osim toga, osteoblasti učestvuju u hematopoezi indukujući osteoklastogenezu. Ćelije koje nastaju od potpuno diferentovanih osteoblasta, kao što su mirujućih osteoblasti pokrovnog sloja odgovorne su za inicijaciju remodelovanja kostiju, dok osteociti služe kao senzori mehaničkog pritiska u koštanom tkivu i učestvuju u regulaciji koštane mase i strukture (13). Nakon diferencijacije od multipotentnih mezenhimalnih stem ćelija nastale osteoprogenitorske

ćelije i osteoblasti stiču sposobnost da sintetizuju proteine neophodne za formiranje koštanog matriksa i to: kolagen tip 1, alkalnu fosfatazu i koštani sijaloprotein (BSP) (2). Nakon ekspimiranja gena i sinteze liganda za receptor aktivator nuklearnog faktora $\kappa\beta$ (RANKL) i osteoprotegerin (OPG) osteoblasti postaju glavni regulatori remodelovanja kosti (11). Zreli osteoblasti nastavljaju da deponuju koštani matriks a sintetizuju osteokalcin i osteopontin, čime započinje mineralizacija matriksa i očvršćavanje kosti.

Osteoklasti su tkivno specifične ćelije, pripadnici monocitno/ makrofagne loze i verovatno vode poreklo od cirkulišućih monocita. Osteoklasti su gigantske, mnogojedarne ćelije koje se nalaze na površini kostiju na mestima gde se kost razgrađuje. Aktivisani osteoklasti pružaju u ekstracelularnu sredinu prstaste nastavke preko kojih luče enzime degradacije matriksa i ne-enzimske supstance koje rastvaraju hidroksil apatitne kristale. Važan aktivator osteoklasta je faktor stimulacije makrofagnih kolonija - M-CSF (engl. macrophage colony stimulating factor) koga luče T-limfociti i neke druge ćelije [11]. Osteoklasti imaju receptore za OPG, za receptor aktivator nuklearnog faktora $\kappa\beta$ - RANK, za ligand RANK-a - RANKL, receptore za citokine, kalcitonin, tiroksin i vitamin D (14). Za razliku od osteoblasta, osteoklasti nemaju receptor za paratiroidni hormon. U metabolizmu koštanog tkiva učestvuju i T-limfociti, adipociti, hondroblasti i druge ćelije sa manje ili više jasnim ulogama (14).

Osteoklasti su jedine ćelije sposobne da razlože mineralizovanu kost, dentin i kalcifikovanu hrskavicu. Za stvaranje multijedarnih gigantskih ćelija fuzionisanjem aktivisanih osteoklasta neophodno je da osteoklasti ekspimiraju RANKL i receptore za M-CSF. Nakon vezivanja liganda za navedene receptore ove multijedarne ćelije počinju sintetizovati proteina specifičnih za osteoklaste: tartrat-rezistentnu kiselu fosfatazu (TRAP), katepsin K, receptor za kalcitonin i receptore za integrine (15). Putem integrina osteoklasti se čvrsto vezuju sa matriksom, formiraju izolovano udubljenje nepravilnog oblika - lakunu u kome se održava kisela sredina i započinju razgradnju matriksa. Resorpcija koštanog matriksa se odvija nakon fuzije lizosomalnih citoplazmatskih vakuola i oslobađanja hlorovodonične kiseline u lakunu, što izaziva brzo rastvaranje hidroksilapatitnih kristala (16). Organski matriks se dalje razlaže dejstvom hidrolitičkih enzima osteoklasta: TRAP, katepsina K, i MMP-9.

U Tabeli 1 su prikazani neki važniji humoralni faktori koji deluju na osteoblaste i osteoklaste u procesu remodelovanja kosti.

Remodelovanje kosti

Remodelovanje kostiju je osnovni proces kojim se tokom celog života obezbeđuje normalna funkcija ovog sistema (14). Razumevanje kontrolnih mehanizama remodelovanja kostiju je prema tome neophodan uslov razumevanja patoloških zbivanja u osteoporozu i verovatno ključ lečenja ove bolesti (12). Za remodelovanje kostiju potrebno je udruženo dejstvo osteoklasta i osteoblasta. Remodelovanje prolazi kroz 4 faze i odigrava se najvećim delom na površini trabekularne kosti (6). Te faze su: faza osteoklastogeneze, faza resorpcije kosti, faza reverzije i faza izgradnje kosti. U prvoj fazi, fazi osteoklastogeneze dolazi do aktivacije i migracije osteoklasta. U fazi resorpcije kosti dolazi do uklanjanja površinskog sloja

mirujućih osteoblasta, i izlaganja te površine aktivisanim osteoklastima koji migriraju i započinju degradaciju i resorpciju kosti. U trećoj fazi dolazi do odumiranja osteoklasta mehanizmom apoptoze i u četvrtoj fazi dolazi do sinteze koštanog matriksa od strane osteoblasta i deponovanja minerala u novosintetisanu kost.

Faza osteoklastogeneze traje oko 2 nedelje a da bi se odvijala potrebni su signali iz osteoblasta (12). Ćelije osteoblastne loze, dakle, iniciraju remodelovanje kostiju i iniciraju osteoklastogenezu. Iako se malo zna o specifičnim aktivatorima ovog procesa, poznato je da osteoblasti stvaraju M-CSF (koji se vezuje za c-fms receptor na osteoklastima), dok ćelije kostne srži kao i osteoblasti ekspimiraju na svojoj površini RANKL (11). Ovaj RANKL je ligand koji se vezuje sa odgovarajućim RANK receptorom na površini progenitora osteoklasta kao i samih osteoklasta, pa je RANKL zapravo primarni pokretač osteoklastogeneze i faktor aktivacije i održavanja osteoklasta u životu (14). Nakon vezivanja RANKL sa RANK nastaje aktivacija, i proliferacija osteoklasta pri čemu dolazi do spajanja više ćelija u gigantske multijedarne osteoklaste sposobne da resorbuju matriks.

Osteoblasti međutim sekretuju i solubilni receptor za OPG, koji deluje kao mamac-receptor i vezuje se sa RANKL, koji zbog toga ne može da reaguje sa RANK. Lučenjem solubilnog receptora OPG osteoblasti regulišu brzinu diferencijacije i aktivacije osteoklasta (2). Sistem OPG/ RANKL/ RANK je pod kontrolom sistemskih hormona i lokalnih faktora koji tako regulišu proces remodelovanja kosti (11).

Faza resorpcije kosti nastaje odmah po aktivisanju osteoklasta i traje oko 3-4 nedelje. Ovu fazu karakteriše izrazita metabolička aktivnost degradacionih enzima i neenzimskih sistema osteoklasta (12). U lakunu formiranu na površini kosti osteoklasti izlučuju lizosomalni sadržaj bogat hlorovodoničnom kiselinom. Zbog niskog pH dolazi do disocijacije kalcijuma a TRAP odvajava fosfatnu grupu od organskih i neorganskih fosfata (15). Na matriksne proteine sa kojih je uklonjen hidroksilapatit deluju zatim enzimi katepsin K i MMP (posebno MMP-9) koje stvaraju osteoklasti, pri čemu hidrolizom kolagena nastaju kraći peptidi: N-terminalni unakrsni telopeptid kolagena (NTX) i C-terminalni unakrsni telopeptid kolagena (CTX-1) (5).

Tabela 1. Humoralni regulatori aktivnosti osteoblasta i osteoklasta

Faktori koji deluju na OSTEUBLASTE	Faktori koji deluju na OSTEOKLASTE
Paratiroidni hormon (PTH)	Kalcitonin
1,25(OH) ₂ - Vitamin D	Interleukin-1 (IL-1)
Glukokortikoidi	Faktor stimulacije makrofagnih kolonija (M-CSF)
Faktor transformacije rasta β (TGF- β)	Faktor transformacije rasta β (TGF- β)
Insulinu-slični faktori rasta (IGF)	Faktor transformacije rasta α (TGF- α)
Interleukin-6 (IL-6)	Lekovi tipa bifosfonata
Peptid sličan paratiroidnom hormonu (PrPTH)	Galijum nitrat
Osteoprotegerin (OPG)	Osteoprotegerin (OPG)

U toku ove faze osteoklasti dube kost i stvaraju mala udubljenja - lakune. U fiziološkim uslovima dubina i veličina lakuna odgovara mogućnostima osteoblasta da u završnoj fazi remodelovanja deponuju novu kost.

Faza reverzije ili faza preokreta nastaje nakon završene faze resorpcije kostiju. U fazi reverzije dolazi do apoptoze osteoklasta zbog čega prestaje razgradnja

kosti, a mononuklearni fagociti čiste detritus i pripremaju kost za dejstvo osteoblasta u sledećoj fazi remodelovanja. U menopauzi zbog nedostatka estrogena životni vek osteoklasta se produžava (3, 10).

U ovoj fazi dolazi do privlačenja i naseljavanja lakunarne pukotine osteoblastima, verovatno pod dejstvom fragmenata kolagena. Ukoliko je lakuna previše duboka, na primer zbog produžene aktivnosti osteoklasta, tada je i naredna faza poremećena, što ima ulogu u patogenezi osteoporoze (6).

Faza izgradnje kosti nastupa nakon faze resorpcije i traje oko 3 meseca. U izgradnji nove kosti učestvuju osteoblasti regrutovani iz multipotentnih osteogenih ćelija kostne srži. Na mestu razgrađene kosti osteoblasti stvaraju nemineralizovanu koštanu ekstracelularnu supstancu (osteoid), koja se zatim postepeno mineralizuje. Osteoid sadrži veliku količinu belančevina i to: osteokalcin, kolagen tip 1, koštanu alkalnu fosfatazu, nekolagene belančevine, hijaluron, proteoglikane i glikoproteine (12). Kolagen se luči kao prokolagen sa čijih se krajeva dejstvom proteaza osteoblasta otepljuju manji fragment, kada nastaje kolagen tip 1. Kolagena vlakna se zatim slažu jedna na drugo i povezuju međusobno gradeći molekul čvrstog, zrelog kolagena za koji će postepeno vezivati kalcijum i fosfat gradeći ponovo kristalnu rešetku hidroksilapatita. Nakon ovog nastupa faza mirovanja koja traje oko 2 godine (11).

Biomarkeri metabolizma kostiju

Markeri metabolizma kostiju se dele na tri grupe: markeri koštane resorpcije, markeri broja osteoklasta i markeri izgradnje kosti (1). U Tabeli 2 su prikazani do sada priznati markeri metabolizma kostiju.

Markeri koštane resorpcije kolagena su različiti fragmenti koštanog matriksa nastali aktivnošću osteoklasta za vreme faze resorpcije kosti. U tu grupu spadaju NTX i CTX-1 telopeptidi kolagena koji nastaju dejstvom katepsina K na kolagen tip 1. Manje senzitivni markeri koštane resorpcije su deoksi piridinolini (DPYR/ DPD), piridinolini (PYR), kao i hidroksiprolin (13). Dejstvom MMP na kolagen tip 1 nastaje C-terminalni telopeptid (ICTP) (2) koji je na primer dobar marker resorpcije kosti kod metastaza u kostima ali ne i kod osteoporoze (6).

Markeri broja osteoklasta su enzimi koje stvaraju osteoklasti, i to tartarat-rezistentna kiselna fosfataza (TRAP; tartrate-resistant acid phosphatase), i moguće, katepsin K. Kiselna fosfataza je lizozomalni enzim prisutna u mnogim ćelijama i trombocitima. Deluje kao hidrolaza organskih i neorganskih estara fosforne kiseline. U ćelijama monocitno/ makrofagne loze prisutan je izoenzim 5 kisele fosfataze koji, za razliku od drugih izoenzima, zadržava aktivnost i posle izlaganja dejstvu K, Na-tartarata (5). Postoje međutim dve alelske varijante ove izoforme 5, i to TRAP5a, prisutna u makrofagima, i TRAP5b, prisutna samo u osteoklastima. Zbog toga, aktivnost izoenzima TRAP5b u serumu ima dijagnostičku i prognostičku vrednost u evaluaciji osteoporoze, metastaza tumora u kostima, hronične bubrežne insuficijencije (2), a možda i drugih metaboličkih bolesti kostiju (15). S druge strane, aktivnost TRAP5a u serumu nije povezana sa bolestima kostiju, ali ima veze sa aktiviranim makrofagima i hroničnom inflamacijom. Što se tiče katepsina K, njegova evaluacija i dalje traje jer je potrebno razjasniti da li je on marker broja ili aktivnosti osteoklasta.

Tabela 2. Biohemijski markeri koštanog metabolizma

Markeri resorpcije kolagena	Uzorak	Metode određivanja
N-terminalni unakrsni telopeptid kolagena	NTX (urin i serum)	ELISA, RIA, ECLIA
C-terminalni unakrsni telopeptid kolagena	CTX-1 (urin i serum)	ELISA, RIA, ICMA
C-terminalni telopeptid kolagena	ICTP (serum)	RIA
Deoksi pirolidin / Pirolidin	DPYR/ PYR (urin)	HPLC
Hidroksiprolin	OH-Pro (urin)	Kolorimetija, HPLC
Osteoklastni markeri		
Tartarat-rezistentna kiselna fosfataza	TRAP (serum/ plazma)	Kolorimetija, ELISA
Koštani sijaloprotein	BSP (serum)	ELISA, RIA
Katepsin K	Sat K (serum)	ELISA, RIA
Ligand RANK-a *	RANKL (serum)	ELISA, RIA, ECLIA
Osteoprotegerin *	OPG (serum)	ELISA, RIA, ECLIA
Markeri osteogeneze		
Koštana alkalna fosfataza	BSP (serum)	Kolorimetija, ELISA
Osteokalcin	OC (serum)	ELISA, RIA, ECLIA
C-terminalni pro-fragment kolagena	PICP (serum)	ELISA, RIA
N-terminalni pro-fragment kolagena	PINP (serum)	ELISA, RIA

Markeri formiranja kosti se mogu podeliti u dve kategorije: a) proteini i b) fragmenti pro-kolagena. Proteini markeri formiranja kosti predstavljaju odraz povećane diferencijacije osteoblasta, i tu spadaju na primer koštani izoenzim alkalne fosfataze i osteokalcin (13). Fragmenti pro-kolagena se oslobađaju za vreme ugradnje nezrelog kolagena u koštani matriks, pa prema tome predstavljaju direktne markere formiranja kosti (2). Tu spadaju N-terminalni (PINP) i C-terminalni pro-fragment (PICP) kolagena tip-1 (5).

ZAKLJUČAK

Osteoporoza se klinički definiše kao sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i oštećenjem mikroarhitekture kostiju, što podrazumeva smanjenu mineralnu gustinu i pogoršan kvalitet koštanog tkiva. U biohemijskom pogledu, osteoporoza predstavlja disbalans procesa remodelovanja kosti, odnosno prevagu kataboličkih reakcija koštane degradacije nad anaboličkim reakcijama biosinteze novog koštanog matriksa i/ili njegove mineralizacije.

I u našim uslovima metoda denzitometrije kostiju postaje sve zastupljenija u dijagnostikovanju osteoporoze. Iako je ova metoda jednostavna, reproducibilna i pouzdana kada se radi o kvalitetu i mineralizaciji koštanog tkiva, glavni nedostatak je što ne diferencira osteoporozu od osteomalacije. Iznad svega, metoda denzitometrije ne pruža nikakvu informaciju o vrsti, odnosno molekulskom mehanizmu poremećaja metabolizma kostiju, koji je od izuzetne važnosti za način lečenja promena.

Brojnost i raznolikost koštanih markera predstavljaju prednost u proučavanju normalnog i patološkog metabolizma ovog tkiva, i putokaz pravilnom odabiru terapije osteoporoze. Postoje međutim izvesna ograničenja koja se odnose na nedovoljnu kliničku validaciju pojedinih biohemijskih markera koštanog metabolizma, i na tom polju se vode intenzivna istraživanja. Dosadašnja iskustva na svetskom nivou su pokazala da se kombinacijom denzitometrije i koštanih markera postižu najbolji rezultati u dijagnostikovanju i praćenju pacijenata sa osteoporozom.

LITERATURA

1. Branca F, Hanley AB, Pool-Zobel B, Verhagen H. Biomarkers in disease and health. *Br J Nutr* 2001; 85 (Suppl 1): S55 - S92.
2. Henriksen K, Bohren KM, Bay-Jensen AC, Karsdal MA. Should biochemical markers of bone turnover be considered standard practice for safety pharmacology? *Biomarkers* 2010; 15: 195 - 204.
3. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2010; 31: 266 - 300.
4. O'Daly BJ, Walsh JC, Quinlan JF, Falk GA, Stapelton R, Quinlan WR, O'Rourke KS. Serum albumin and total lymphocyte count as predictors of outcome in hip fractures. *Clin Nutri* 2010; 29: 89 - 93.
5. Lewiecki EM. Benefits and limitations of bone mineral density and bone turnover markers to monitor patients treated for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 15 - 22.
6. Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the ageing skeleton. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 235 - 240.
7. Pacifici R. The immune system and the bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 41 - 53.
8. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1431 - 1438.
9. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1628 - 1633.
10. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maamer M, Garabedian M, Sebert JL, Fardellone P. Prediction of bone mass density variation by bone remodelling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5175 - 5179.
11. Post TM, Cremers SCLM, Kerbusch T, Danhof M. Bone physiology, disease and treatment. Towards disease system analysis in osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 89 - 118.
12. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodelling. *Clin Chem* 1999; 45: 1353 - 1358.
13. Sorensen MG, Henriksen K, Schaller S, Karsdal MA. Biochemical markers in preclinical models of osteoporosis. *Biomarkers* 2007; 12: 266 - 286.
14. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthopaed Surg Res* 2011; 6:30; <http://www.josr-online.com/content/6/1/30>
15. Janckila AJ, Yam LT. Biology and clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatases: new perspectives of an old enzyme. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 465 - 483.
16. Bloebaum RD, Lundeen GA, Bachus KN, Ison I, Hofmann AA. Dissolution of particulate hydroxyapatite in a macrophage organelle model. *J Biomed Mater Res* 1998; 40: 104 - 114.

ENGLISH

BONE PHYSIOLOGY AND MARKERS OF OSTEOPOROSIS

Nestorović N.¹, Mirić D.², Grbić R.³, Kisić B.², Milanović Z.¹, Mirić M.³

¹ Institute of Physiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Biochemistry, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Surgery and Orthopedics Clinic, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Institute of Pathophysiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Bone is metabolically dynamic tissue which undergoes remodeling during the whole individual's lifespan. In this process, the major roles play osteoclasts, which degrade the bone matrix, and osteoblasts, which fill the detritus-free lacuna with newly synthesized bone matrix that is afterwards mineralized. Osteoporosis is defined as a generalized skeletal disorder characterized by decreased bone mineral density. In this study we gave an overview of the contemporary state of art regarding bone metabolism and factors implicated in remodeling, as possible reasons underlying genesis of osteoporosis. Specifically were described RANK, RANKL, TRAP, BSAF, NTX, CTX1, OPG and cathepsin K. It has been concluded that bone densitometry combined with biochemical markers of bone remodeling could provide the most accurate results in diagnosis and follow-up of patients with osteoporosis.

Keywords: bone metabolism, osteoporosis, marker, osteoblast, osteoclast

PROFILAKSA RECIDIVA FEBRILNIH KONVULZIJA

AUTORI

Odalović D.¹, Čukalović M.¹, Katanić N.², Odalović A.³

¹ Dečja klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Infektivna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Febrilne konvulzije su najčešći konvulzivni poremećaj ranog detinjstva. Iako je reč o benignom poremećaju, mnogi autori, febrilne konvulzije označavaju kao prototip povremenih epileptičnih napada. Svrstavanje febrilnih konvulzija u epileptične sindrome učinjeno je na osnovu neurofiziološkog supstrata, odnosno paroksizmalnog pražnjenja neurona, koji je kod oba ova poremećaja identičan (1). Međutim, velike su razlike između febrilnih konvulzija i epilepsije u odnosu na uzrast dece u kome se napadi manifestuju, tipove i trajanje napada, porodičnu anamnezu, precipitujuće faktore i prirodnu evoluciju oboljenja. Posle 1970. godine se pojavljuje veliki broj prospektivnih studija, koja jasnije ukazuju na odnos febrilne konvulzije, epilepsije, mentalne i motorne retardacije, ali i dalje sa pogrešnom procenom rizika. Ovo je bilo „zlatno doba“ profilakse febrilnih konvulzija sa fenobarbitonom, gde je i recidiv febrilnih konvulzija smatran faktorom rizika za nastanak epilepsije. Uvođenjem intermitentne profilakse, postepeno se smanjuje broj dece sa kontinuiranom profilaksom, čiju opravdanost sve više autora, vidi samo u „najrizičnijim grupama“.

(2)

Ključne reči: profilaksa, recidiv, konvulzije.

UVOD

Febrilne konvulzije obuhvataju grupu heterogenih poremećaja iz koje se mogu izdvojiti najmanje tri podgrupe. U prvoj, najvećoj podgrupi, su deca kod koje konvulzije nastaju kao odgovor na povišenu temperaturu, zbog individualne preosetljivosti koja je genetski determinisana. Drugu, manju podgrupu, čine deca u koje su konvulzije izazvane neprepoznatim moždanim insultom nastalim u toku febrilnog oboljenja. U trećoj podgrupi su deca kod koje je temperatura samo pokretač, odnosno faktor koji demaskira epilepsiju, koja će ranije ili kasnije postati evidentna i u odsustvu povišene telesne temperature (2).

Prema opšte prihvaćenoj definiciji, febrilne konvulzije označavaju konvulzivne napade pri povišenoj temperaturi, koji se obično javljaju kod dece uzrasta od šest meseci do pet godina, a u odsustvu intrakranijalne infekcije ili nekog poznatog uzroka (2). Pomenutom definicijom nisu obuhvaćena deca u koje su se pre febrilnih konvulzija javljali afebrilni konvulzivni napadi, kao i deca kod koje su pre napada utvrđene neurološke abnormalnosti. Postoji još nekoliko definicija febrilnih konvulzija koje se uglavnom razlikuju u pogledu uzrasta dece u kome se napadi javljaju. Tako se, prema mišljenju nekih autora, uzrast u kome deca ispoljavaju sklonost ka napadima febrilnih konvulzija, može ograničiti na period od prvog meseca do sedme godine, odnosno od trećeg meseca do pete godine života (2).

Febrilne konvulzije nisu specifična manifestacija infekcije određenim uzročnicima nego nespecifičan odgo-

vor predisponiranog deteta na bilo koje febrilno oboljenje. Povišena temperatura je presudan faktor u nastanku febrilnih konvulzija, ali se febrilne konvulzije u predisponiranog deteta ne javljaju kao odgovor na svako febrilno oboljenje. Po nekim autorima za nastanak febrilnih konvulzija presudan je brz i nagli porast temperature, dok je po drugima značajnija njena visina i trajanje febrilnog oboljenja.

Učestalost febrilnih konvulzija u opštoj populaciji dece je 2-5% (3). Rizik za kasniju pojavu epilepsije je 2-5% (3). Ukoliko postoji značajniji faktor rizika mogućnost za pojavljivanje epilepsije se povećava za 5% (3,4). U populaciji dece i odraslih sa epilepsijom 10-15% je prethodno imalo febrilne konvulzije. Ako je jedan od roditelja imao febrilne konvulzije, rizik za febrilne konvulzije kod dece je 10%, a ako su oba roditelja imala febrilne konvulzije, rizik je 20%. (5)

U nastanku febrilnih konvulzija značajni ulogu imaju i nasledni faktori. I pored toga, način nasleđivanja koji dovodi do ispoljavanja simptoma ovog oboljenja još nije tačno utvrđen. Pojedini autori smatraju da se febrilne konvulzije nasleđuju autosomno dominantno, s tim što patološki gen ima smanjenu penetrantnost i varijabilnu ekspresiju. Poslednjih godina, sve je više autora koji ističe poligenski multifaktorijski način nasleđivanja, pri čemu su, jedan ili više gena u interakciji sa jednim ili više faktora spoljne sredine, odgovorni za nastajanje febrilnih konvulzija (6).

Febrilne konvulzije se klinički manifestuju u vidu kratkotrajnih, generalizovanih toničko-kloničkih napada, uz gubitak svesti (7). Parcijalni ili unilateralni napadi javljaju se, prema navodima raznih autora, u 3 do 29%

dece, dok atonični napadi predstavljaju najređi tip febrilnih konvulzija (7,8).

Na osnovu kliničkih karakteristika, febrilne konvulzije se dele na dva osnovna tipa: jednostavne ili tipične i kompleksne ili atipične.

Kliničke karakteristike febrilnih konvulzija

Tipične	Atipične
Generalizovani napadi	Parcijalni (fokalni) napadi
Trajanje napada do 15min	Trajanje napada preko 15min
Jedan napad u toku 24h	Dva ili više napada u toku 24h

Posle napada tipičnih febrilnih konvulzija, koje obično traju manje od 2 minuta, postiktalnih manifestacija nema, osim kratkotrajnog stanja konfuzije ili letargije.

Kao jedna od karakteristika atipičnih febrilnih konvulzija, pojedini autori navode dokumentovanu Todd-ovu paralizu u postiktalnom periodu (9). Napadi febrilnih konvulzija koji traju duže od 30 minuta, označavaju se kao febrilni epileptični status.

Favorizujući faktori za pojavu prvih febrilnih konvulzija su: uzrast (6 meseci do pete godine), brz porast temperature, pojava febrilnih konvulzija kod bliskih rođaka, porodična pojava afebrilnih napada, usporen psihomotorni razvoj, produžen bolnički boravak dece u neonatalnom periodu (4 nedelje i duže), konzumacija alkohola i pušenje majke u trudnoći. Najveću sklonost prema febrilnim konvulzijama ispoljavaju deca uzrasta od šest meseci do treće godine, s tim da se prvi napad najčešće javlja u drugoj godini život (10). Kod malog broja dece se febrilne konvulzije javljaju pre petog ili šestog meseca, i u tom slučaju uvek treba isključiti infekciju CNS-a. Opisan je, kao redak, kasni početak febrilnih konvulzija posle pete, a nekada u sedmoj ili osmoj godini života (11).

Povišena telesna temperatura, u toku koje se javljaju napadi febrilnih konvulzija, najčešće je prouzrokovana infekcijama gornjih respiratornih puteva uključujući i zapaljenje srednjeg uva. Febrilne konvulzije takođe su česta pojava i u toku pneumonije, gastroenteritisa i infekcija mokraćnih puteva.

Povišena telesna temperatura prouzrokovana primenom vakcina, takođe može provocirati febrilne konvulzije. Najčešće se febrilne konvulzije javljaju nakon primene vakcina protiv velikog kašlja i morbila i da je njihova prognoza u najvećem broju slučajeva povoljna.

Telesna temperatura, koja neposredno prethodi napadu, obično je visoka i iznosi preko 38,5 OC. Kao najniža telesna temperatura pri kojoj mogu da se jave febrilne konvulzije navodi se 37,8 OC. Još uvek nema definitivnog stava po pitanju da li je visina telesne temperature ili brzina njenog porasta važniji faktor u pojavi konvulzivnog napada. (11)

Dijagnoza

Ne postoje usaglašeni stavovi kod dijagnostike febrilnih konvulzija. Laboratorijsko ispitivanje dece sa prvim febrilnim konvulzijama prvenstveno služi za otkrivanje uzroka povišene temperature. Hospitalizacija dece sa febrilnim konvulzijama preporučuje se samo u određenim slučajevima, a lumbalna punkcija posle prvih febrilnih konvulzija obavezna je u dece mlađe od 18 meseci. Razumni postupak bi bio da se dete promatra prvih 48 sati nakon konvulzija, te ako postoji indikacija, onda uraditi

lumbalnu punkciju i tako isključiti ili potvrditi akutnu infekciju CNS-a. Potrebno je, takođe, isključiti acidobazne i elektrolitne poremećaje. Opšti i neurološki pregled omogućava da se isključe drugi uzroci konvulzija. EEG promene koje nastaju u toku napada gube se nakon 5-7 dana te se preporučuje snimanje EEG-a sedmog dana nakon prestanka temperature.

Lečenje febrilnih konvulzija

Kod većine dece, febrilne konvulzije traju kratko, i spontano prestaju, tako da preduzimanje aktivnih terapijskih mera najčešće nije potrebno. U terapiji akutnog napada najvažnija su tri postulata: adekvatni bočnikoma položaj, koji omogućava prolaznost disajnih puteva, snižavanje povišene telesne temperature, zaustavljanje napada rektalnom primenom diazepama. Medicinske službe veoma retko primenjuju u kućnim i ambulantnim uslovima antikonvulzive intravenski. Radi prevencije i zaustavljanja febrilnog epileptičkog statusa, lekovi izbora su diazepam, lorazepam, klonazepam ili fenobarbiton, sve lekove treba primeniti intravenski. Obzirom da je klinička slika febrilnih konvulzija veoma dramatična kod roditelja se javlja panični strah, misleći da dete umire, to je i edukacija roditelja od velike važnosti (12). Istovremeno sa primenom antikonvulzivnih lekova, preduzimaju se mere u cilju normalizovanja povišene telesne temperature. One obuhvataju primenu antipiretika, kao i fizičkih metoda (uklanjanje viška odeće, davanje hladnih napitaka, kupanje u mlakoj vodi) i dr.

Profilaksa febrilnih konvulzija

Mišljenja o neophodnosti profilakse febrilnih konvulzija su veoma podeljena. Stav pojedinih autora je da febrilne konvulzije predstavljaju benigni poremećaj i da ih ne treba prevenirati antikonvulzivnim lekovima. Oni navode da febrilne konvulzije ne prouzrokuju neurološka oštećenja, niti dovode do poremećaja kognitivnih funkcija. Nasuprot tome, mnogi autori preporučuju profilaksu antikonvulzivnim lekovima kod dece kod kojih postoji rizik od recidiva napada i kompleksnih febrilnih konvulzija (12,13). Racionalna preporuka o profilaksi recidiva febrilnih konvulzija trebalo bi da bude zasnovana na tačno definisananoj anamnezi i kliničkom toku bolesti. Najvažniji faktor koji omogućava predviđanje recidiva konvulzija je uzrast deteta. Kod dece kod koje su se javile prve febrilne konvulzije pre 13 meseca života verovatnost recidiva je znatno veća nego kod dece kod koje su se konvulzije javile od 14 do 32 meseca.

Profilaksa febrilnih konvulzija se sprovodi na dva načina:

- intermitentna,
- kontinuirana.

Intermitentna profilaksa danas u svetu široko je prihvaćena, a u profilaktičke svrhe najčešće se koristi diazepam iz grupe diazepina. Lek se primenjuje rektalno, pri čemu se mogu koristiti svi raspoloživi komercijalni preparati diazepama za parenteralnu upotrebu. Oni se aplikuju rektalno pomoću šprica i katetera, a takođe su na raspolaganju polietilenske tube, pomoću kojih se diazepam primenjuje rektalno u vidu mikrokлизmi, u dozi od 0,5 mg/kg/pro dosi/12 sati. Primenjuje se 2-3 dana, ili eventualno duže ukoliko traje febrilnost. Efikasnost je

oko 90%. Ukoliko dete ima dijareju, efikasnost je mala. U novije vreme pojedini pedijatri preporučuju tablete diazepama u dozi od 0,4-0,8 mg/kg/24sata, uz preporuku da se prva doza daje odmah kod porasta temperature od, ili više od 38,5 OC, druga doza nakon 4 sata, zatim svakih 8 sati sledeća dva dana.

Oralno primenjen diazepam je takođe efikasan u profilaksi recidiva febrilnih konvulzija. U literaturi postoje oprečna mišljenja o efikasnosti oralne primene diazepama. Naše lično iskustvo je da, diazepam dat rektalno je lek izbora za prekid konvulzivnog napada ili prevenciju epileptičnog statusa.

Zbog povoljnog terapijskog efekta diazepama u sprečavanju recidiva febrilnih konvulzija, znatno su sužene indikacije za kontinuiranu profilaksu fenobarbitonom, koja je bila rasprostranjena sedamdesetih i ranih osamdesetih godina. Treba naglasiti, da je intermitentna profilaksa ovim lekom nepouzdana, obzirom na to da je pri davanju uobičajenih doza fenobarbitona per os (3-5 mg/kg/24 sata) potrebno da prođe najmanje sedam dana za postizanje terapijskog nivoa u serumu(>16 nm/ml) (14).

Poslednjih godina, kontinuirana profilaksa fenobarbitonom sve se manje preporučuje zbog njegovih neželjenih dejstava, među kojima su najvažniji poremećaji ponašanja i slabljenje kognitivnih i intelektualnih funkcija (15). Zbog toga se danas smatra da je kontinuirana profilaksa fenobarbitonom opravdana samo kod malog broja visokorizične dece, sa velikim brojem recidiva febrilnih konvulzija, u koje je izražena rezistencija na diazepam (15).

Kontinuiranom primenom natrijum valproata, takođe se mogu sprečiti recidivi febrilnih konvulzija. Davanjem ovog leka u dozi od 20 do 30 mg/kg/24 sata, broj recidiva febrilnih konvulzija je signifikantno smanjen (16). Za razliku od fenobarbitona, valproat znatno ređe prouzrokuje poremećaje ponašanja i ne remeti kognitivne funkcije lečene dece. Međutim, primena ovoga leka u slučaju febrilnih konvulzija retko je opravdana zbog njegovih neželjenih efekata, a posebno zbog opasnosti od nastajanja fulminantnog ireverzibilnog oštećenja jetre (17).

Profilaksa recidiva febrilnih konvulzija sprovodi se u toku 30 meseci, računajući od datuma prvog napada (18), mada poslednjih godina pojedini autori skraćuju ovaj vremenski period na 12 do 18 meseci ili preporučuju pri-

menu antikonvulzivnih lekova do kraja treće godine života (19).

Rizik od recidiva febrilnih konvulzija

Sklonost ka ponavljanim napadima febrilnih konvulzija izražena je, prema navodima raznih autora, u 35 do 51% dece koja su praćena dve ili više godina. Međutim, prema podacima dobro kontrolisanih longitudinalnih studija, recidivi febrilnih konvulzija javljaju se u 35% dece (19). Među najčešćim riziko faktorima za pojavu recidiva febrilnih konvulzija ubrajaju se: prve febrilne konvulzije u prvoj godini života, familijarna pojava febrilnih konvulzija, napadi pri nižoj temperaturi (do 38,50C), pojava epilepsije kod bliskih rođaka, kompleksne febrilne konvulzije, poremećaj u psihomotornom razvoju dece.

Kod najvećeg broja dece, recidivi se javljaju u toku prvih 30 meseci posle prvog napada. Može se očekivati 30% recidiva u toku šest meseci, 50% u toku 13 meseci, a 88% recidiva u toku 30 meseci od pojave prvog napada (20).

ZAKLJUČAK

Febrilne konvulzije su najčešći konvulzivni poremećaj u dečjem uzrastu. Rizik od recidiva napada, epileptičnog statusa i epilepsije, neuroloških sekvela, pa čak i od smrtnog ishoda, kojim su izložena ova deca, različito je procenjivan od autora do autora. Ova oprečna mišljenja su prvenstveno rezultat razlika u definiciji febrilnih konvulzija, kao i u selekciji bolesnika, a svakako je uslovljena i različitom dužinom praćenja bolesnika.

Intermitentna profilaksa benzodiazepinima je efikasna u prevenciji recidiva febrilnih konvulzija. Kontinuirana profilaksa se ređe primenjuje. Sve je više autora koji vide opravdanost profilakse samo u „najrizičnijim grupama“, a posebna pažnja se obraća na edukaciju roditelja i organizaciju medicinske službe koja ima zadatak prevencije febrilnog epileptičnog statusa.

LITERATURA

1. Marjanović B.: Febrilne konvulzije U; Epilepsije i epileptični sindromi; str. 78-99., 1997.
2. Fetveir A. Assesment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr 2008;167:17-27.
3. Haijbel J., Blam S., Bergfars P.G. et al.: Simple febrile convulsions. Aprospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed. Neuropediatrics 11:45-56 1980.
4. AAP. Febrile seizures: Clinical practice quidelines for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 2008;121:1281-6.
5. Knežević-Pogančev M.: Neurologija u Pedijatriji. Biblioteka Educatio. Todra, Beograd 2008:84-95.
6. Sadleir LG, Scheffer IE: Febrile seizures BMJ 2007;334:307-11.
7. Van den Berg B.J., Yerushalmy J.: Studies on convulsive disorders in yong children. Pediatr. Res., 3: 298-304, 1979. 8. Leviton A., Cowan L.D., Epidemilogy of seizure disorders in children, Neuroepidemilogy, 1: 40-83, 1982.
8. Kaplan R.E.. Febrile seizures. When is treatment justified, Postgard. Med. 82: 63-71. 1987.
9. American academy of pediatrics, Committee on Quality improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: quideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011;127:389-94

10. AL-Khathlan, Jan, Clinical profile admitted children with febrile seizures. *Neurosciences* 2005; 10(1):30-3
11. Verity C. M., Golding J.: Risk of epilepsy after febrile convulsions. *Arch. Dis. Childh.* 1996;74:13-18
12. Wolf S.M., Carr A., Davis D., C. et al.: The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure a controlled study, *Pediatrics.*, 59: 378-385, 1977.
13. Marjanović B., Ercegović D., Pejkić V.: Indikacije za rektalnu primenu diazepama, U; *Problemi u pedijatriji* 92, Medicinska knjiga Beograd, 1993, str. 107-116.
14. Rosman N.P., Colton T., Labazzo J, et al: A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures, *N. Engl. J. Med.* 329: 79-84, 1993.
15. Lux A L.: Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Barn Dev* 2010; 32:42-50
16. Thorn I.: Prevention of recurrent febrile seizures: intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. In: Nelsons KB and Ellenberg JH eds. *Febrile seizures*, 1981.
17. Knudsen F.U. Febrile seizures; treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41:2-9
18. Fishman M. A.: Febrile seizures: the treatment controversy. *J. Pediatr.*, 94: 177-184, 1979.
19. Knudsen F.U.: Intermittent diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *Acta Neurolog. Scand.* 1991;83/suppl.:1-24
20. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: An overview. *Brai Dev* 2010; 32:64-70.

ENGLISH

PROPHYLAXIS OF RECURRENCES OF FEBRILE CONVULSIONS

Odalović D.¹, Čukalović M.¹, Katanić N.², Odalović A.³

¹ Pediatric clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Clinic of Infectious Diseases Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institute of Microbiology and Immunology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Febrile convulsions are the most frequent convulsive disorder in the early childhood. Even, if it is considered to be a benign disorder, many authors febrile convulsions identify as prototype of periodical epileptic disorders. Assortment of febrile convulsions in epileptic syndromes is based on neurophysiologic substrate, more exactly on paroxysmal discharge of neurons, which is identical in both disorders. However, there are big differences between febrile convulsions and epilepsy in regard to age of children in which the attacks are manifested, types and lasting of the attacks, familiar anamnesis, precipitating factors and natural evolution of disease. After the year of 1970. many prospective studies have more clearly pointed to relations among febrile convulsions, epilepsy and psychomotor retardation, but still with the wrong estimation of the risk. That period was "the golden age" of prophylaxis of febrile convulsions with Phenobarbital, where the recurrences of febrile convulsions also were considered to be a factor of risk for development of epilepsy. With the introduction of intermittent prophylaxis, the number of children with continuous prophylaxis has been reduced, and the justification of later, more and more authors, only find in "the most risky groups".

Keywords: prophylaxis, recurrence, convulsions.

PROFILAKSA STRES ULKUSA

AUTORI

Rašić J.¹, Nestorović V.², Janićijević-Hudomal S.¹, Rašić D.³, Kisić B.⁴

¹ Institut za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Incidenca klinički značajnih stres ulkusnih krvarenja opada zahvaljujući primeni profilakse stres ulkusa kod teških bolesnika u JIN-e. Stres ulkus predstavlja akutnu leziju mukoze želuca koja nastaje usled delovanja različitih faktora: koagulopatije, mehaničke ventilacije (>48h), traumatskih oštećenja mozga i kičmene moždine, obimnih opekotina, politrauma, šoka, sepse, itd. Komisija za lekove pri Američkom udruženju lekara i farmaceuta i Istočno američko udruženje za traumatsku hirurgiju utemeljili su preporuke za profilaksu stres ulkusa. Profilaksa stres ulkusa je obavezna za sve bolesnike sa: koagulopatijom, mehaničkom ventilacijom (>48h), traumatskim oštećenjima mozga i kičmene moždine, opsežnim opekotinama, politraumom, anamnestičkim podacima o gastrointestinalnom krvarenju u poslednjih godinu dana, ili bolesnici kod kojih postoji udruženo delovanje bar dva od sledećih faktora rizika: sepsa, zadržavanje u JIN-e duže od jedne nedelje, okultno krvarenje koje traje duže od 6 dana i primena više od 250 mg hidrokortizona ili ekvivalenta. Antagonisti histaminskih H2 receptora (H2 antagonisti), inhibitori protonske pumpe (IPP) i sukralfat su lekovi koji se preporučuju za profilaksu stres ulkusa.

Ključne reči: profilaksa stres ulkusa, preporuke, antagonisti histaminskih H2 receptora (H2 antagonisti), inhibitori protonske pumpe (IPP) i sukralfat.

UVOD

Stres ulkus predstavlja akutnu leziju mukoze želuca (petehije, erozije ili ulceracije) ili akutni hemoragični gastritis, nastao kao posledica delovanja različitih stresora (1,2). U većini slučajeva radi se o multiplim, superficijalnim lezijama mukoze želuca (petehije ili erozije) ili o dubokim fokalnim oštećenjima mukoze (stres ulkusi) (3). Ove promene ne zahvataju laminu muscularis mucosae, pa nemaju ni perforacije. Najčešće su lokalizovane u kiseloproduktivnom delu želuca (corpus-u i fundus-u), za razliku od peptičkog ulkusa koji je uglavnom lokalizovan u antrum-u ili duodenalnom bulbus-u (3,4).

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazalo je da su najčešći uzroci stres ulkusa: kraniocerebralne povrede, politrauma, obimni hirurški zahvati, opekotine, povrede kičmene moždine i mozga, hemoragični šok, sepsa, akutni pankreatitis, insuficijencija jetre, srca ili bubrega, lekovi koji inhibišu sintezu prostaglandina - NSAID, kao i visoke doze glikokortikoida (5,6,7). Koagulopatija i respiratorna insuficijencija (koja je zahtevala mehaničku ventilaciju duže od 48h) su zabeležene kao dva najznačajnija faktora rizika za razvoj klinički značajnog gastrointestinalnog krvarenja (8,9).

Klinička ispitivanja sprovedena na vrlo teškim bolesnicima u Jedinicama Intenzivne Nege (JIN), registrovala su oštećenja mukoze želuca, različitog stepena kod približno 75-100% bolesnika, i to u okviru prvih 24h od prijema u JIN-e (8,9). Sve promene su endoskopski potvrđene. Klinički značajna krvarenja zabeležena su kod 2-6% bolesnika, a bila su praćena hemodinamskim poreme-

ćajima, koji su zahtevala transfuzije krvi ili hiruršku intervenciju (8,9). Stopa mortaliteta kod stres ulkusa varira od 24-57%, a na nju najvećim delom utiče prisustvo ili odsustvo gastrointestinalnog krvarenja. Naravno, kod bolesnika sa intenzivnim krvarenjem zabeležena je statistički značajno viša stopa mortaliteta, nego kod onih koji nisu imali kliničke znake krvarenja. Kod približno 50-77% ovih bolesnika uzrok smrti bio je karakterističan, i to otkazivanje funkcije vitalnih organa (8,9).

PATOFIZIOLOGIJA STRES ULKUSA

Istraživanja patofiziologije stres ulkusa traju više od četrdeset godina, a Spirt smatra da je još uvek nedovoljno rasvetljena i multifaktorijelna (9).

Većina autora navodi da su za razvoj stres ulkusnih lezija odgovorni: ishemija mukoze želuca, redukcija citoprotektivnih mehanizama, usporena peristaltika želuca i pojačana sekrecija želudačne kiseline (HCL)(8,9). Citoprotektivni mehanizmi mukoze želuca direktno zavise od adekvatne mikrocirkulacije gornjih partija gastrointestinalnog sistema, jer je ona odgovorna za dopremanje hranljivih materija i uklanjanje štetnih, a u prvom redu slobodnih kiseoničnih radikala koji imaju važnu ulogu u nastanku gastričnih lezija (10).

Gastrična mukozna barijera u fiziološkim uslovima čini barijeru koja zadržava HCl u lumenu želuca, sprečavajući vraćanje vodonikovih jona (H⁺) u tkivo želuca i izlaženje natrijumovih i kalijumovih jona u lumen želuca. Mukozna barijera se definiše kao otpornost mukoze prema acidopeptičkom dejstvu HCl, a podrazumeva fizički integritet epitelnog zida, adekvatan protok krvi

kroz mukozu, kao i lokalne citoprotektivne mehanizme koje čine naslage mukusa, mukozni bikarbonati i mukozni prostaglandini (8, 9).

Mukus luče mukozne ćelije, a on se stalno i brzo obnavlja i oblaže sluznicu želuca i štiti je od agresivnog delovanja H⁺ i drugih potencijalno štetnih materija. Neutralizacijom H⁺ u lumenu želuca bikarbonati održavaju stalan pH u istom (pH=2), a oni H⁺ koji difunduju u mukozu, bivaju neutralisani intracelularnim bikarbonatima. Veliku ulogu u citoprotekciji imaju i prostaglandini, koji smanjuju sekreciju HCl, a povećavaju sekreciju mukusa i bikarbonata (11).

Hipoperfuzija mukoze želuca dovodi do smanjene sinteze mukusa, bikarbonata i prostaglandina, ali i do pojačane sinteze i oslobađanja azot-monoksida (NO) i kiseoničnih radikala. U fiziološkim uslovima NO povećava integritet mukozne barijere, održavajući normalan protok krvi i adekvatnu perfuziju gastrične mukoze. Međutim, u uslovima pojačane produkcije NO nastaje reperfuziona hiperemija koja podstiče ćelijsku smrt, inflamaciju i poremećaj motiliteta želuca i tankog cerva (tj. usporava motilitet). Nagomilavanje kiseoničnih radikala, usled pojačane sinteze i usporenog uklanjanja, takođe uzrokuje inflamaciju, ćelijsku smrt i dalje oslobađanje štetnih inflamatornih citokina (12).

LEKOVI ZA PROFILAKSU STRES ULKUSA

Terapija već formiranih stres ulkusa, u najvećem broju slučajeva pokazala se neefikasnom. Danas se preporučuje preventivna primena odgovarajućih lekova pre ili neposredno posle izlaganja stresu, i to je zvaničan stav najeminentnijih stručnjaka iz ove oblasti (13, 14, 15, 16, 17). Zahvaljujući profilaksi, ali i ranom uvođenju ishrane nazogastričnim tubusom (u okviru prvih 48h od ulaska u JIN-e), broj registrovanih stres ulkusa kod teških bolesnika u JIN-e rapidno opada poslednjih desetak godina (15).

U profilaksi stres ulkusa danas, najvažnije mesto zauzimaju antisekretorni lekovi antagonisti histaminskih H₂ receptora (H₂ antagonisti) i inhibitori protonske pumpe (IPP), zatim citoprotektiv sukralfat, dok je primena antacida zanemarljiva (15, 17). Od 1995. godine, kada je profilaksa stres ulkusa počela da se primenjuje vrlo često, pa do danas, objavljen je veliki broj rezultata kontrolisanih, randomiziranih, kliničkih ispitivanja, kao i meta-analiza koje su upoređivale efikasnost navedenih lekova, kako međusobno tako i sa placebo preparatima. Između ostalog, ispitivana je efikasnost rane enteralne ishrane (u okviru prvih 48h od ulaska u JIN-e) u odnosu na profilaksu lekovima, kao i koliko dugo treba primenjivati profilaksu lekovima (15, 17, 18, 19).

Otkriće H₂ antagonista doprinelo je mnogo efikasnijoj prevenciji stres ulkusa kod teških bolesnika, a i danas su lekovi prvog izbora u JIN-e (20, 21, 22, 23). H₂ antagonisti su lekovi koji reverzibilnom, kompetitivnom blokadom histaminskih H₂ receptora sprečavaju kako bazičnu tako i stimulisnu sekreciju HCl. Svi oni nemaju podjednako efikasno antisekretorno dejstvo, pa je tako cimetidin najmanje efikasan, ranitidin i nizatidin su efikasniji, a famotidin najefikasniji.

Iako Američka Uprava za Hranu i Lekove (US Food and Drug Administration) preporučuje samo cimetidin za prevenciju stres ulkusnih lezija, danas se češće primenjuju ranitidin i ostali, jer cimetidin stupa u brojne interakcije sa drugim lekovima (fenitoin, varfarin, teofilin,

lidokain, nifedipin, propafenon, propranolol, klartromicin...) (9, 19). Većina autora preporučuje intravensku primenu H₂ antagonista, mada ima i onih koji zagovaraju oralnu primenu nazogastričnom sondom, kad god pacijent to može da podnese (9, 24, 25). Primenjuju se u uobičajenim terapijskim dozama, obično 3-4 puta u toku dana, a zbog nelinearne kinetike i kratkotrajnog dejstva.

Većina autora ističe efikasnost H₂ antagonista u prevenciji stres ulkusnih lezija, a mnogi navode da nema razlika između H₂ antagonista, sukralfata i IPP u prevenciji stres ulkusa, kako po efikasnosti, tako i po stopi mortaliteta i riziku obolevanja od nozokomijalne pneumonije (25, 26, 27, 28).

Citoprotektiv sukralfat se takođe vrlo često primenjuje u profilaksi stres ulkusa. On oblaže gastričnu mukozu i štiti je od dejstva agresivnih faktora (HCl, pepsina, bakterija), a podstiče sekreciju citoprotektivnih faktora mukusa i prostaglandina. Kao što je već napomenuto, ne razlikuje se od H₂ antagonista i IPP, po efikasnosti i ostalim karakteristikama (25, 26, 27, 28). Sukralfat smanjuje resorpciju tetraciklina, norfloksacina, ciprofloksacina, teofilina, cimetidina, ranitidina, fenitoina, tiroksina, digoksina i ketokonazola (9). Kod bolesnika na dijalizi može se nagomilavati u organizmu i izazvati znake trovanja (29).

Inhibitori protonske pumpe (IPP) su najsnažnija grupa antisekretornih lekova, koja blokira finalni proces u produkciji HCl bez obzira na način kojim je ova sekrecija stimulisana. U stvari, ovi lekovi ireverzibilno inhibišu enzim H⁺-K⁺-ATP-azu, tj. protonsku pumpu koja iz parijetalnih ćelija želuca istiskuje jone H⁺, a iz lumena preuzima jone K⁺, i tako obezbeđuje pH ≥ 5 u želucu, i to u toku 24h i duže, nakon samo jedne doze omeprazola, esomeprazola, lansoprazola, rabeprazola ili pantoprazola (6). IPP se mogu primeniti intravenski ili oralno nazogastričnom sondom, zavisno od stanja bolesnika. Mnoga ispitivanja novijeg datuma ističu veću efikasnost ovih lekova u prevenciji stres ulkusa u odnosu na H₂ antagoniste, a uz nepromenenu stopu mortaliteta, pojavu nozokomijalne pneumonije ili infekcije gastrointestinalnog trakta izazvane *Cl. difficile* (30, 31).

Antacidi su osamdesetih godina prošlog veka bili prvi lekovi za prevenciju stres ulkusa. Ovi lekovi svoje dejstvo ostvaruju neutralizacijom slobodne HCl u želucu i inaktivacijom proteolitičkog enzima pepsina. Danas se antacidi ne preporučuju za profilaksu stres ulkusa (17).

PREPORUKE ZA PROFILAKSU STRES ULKUSA

Komisija za terapiju pri Američkom udruženju lekara i farmaceuta i Istočno američko udruženje za traumatsku hirurgiju utemeljili su savremene preporuke za profilaksu stres ulkusa, a na osnovu podataka iz literature, u okviru kojih su bolesnici bili bez profilakse ili je sprovedena profilaksa preporučenim lekovima (9, 14, 15, 16, 17).

Prema ovim preporukama profilaksa stres ulkusa obavezna je za sve bolesnike sa:

- koagulopatijom
- mehaničkom ventilacijom (>48 h)
- traumatskom povredom mozga ili kičmene moždine,
- opekotinama visokog stepena (zahvaćeno >35% površine tela),
- politraumom,

- anamnestičkim podacima o gastrointestinalnom krvarenju u poslednjih godinu dana, ili
 - bolesnici kod kojih postoji udruženo delovanje bar dva od sledećih faktora rizika: sepsa, zadržavanje u JIN-e duže od jedne nedelje, okultno krvarenje koje traje duže od 6 dana i primena više od 250 mg hidrokortizona ili ekvivalenta.

Preporuke za primenu lekova su sledeće:

Nivo 1 preporuka

- Nema značajnih razlika između H2 antagonista, inhibitora protonске pumpe (IPP) i sukralfata u odnosu na efikasnost.
 - Antacidi se ne preporučuju za profilaksu stres ulkusa.

Nivo 2 preporuka

- Sukralfat (jedinjenje aluminijuma) ne koristiti kod bolesnika na dijalizi.

Nivo 3 preporuka

- Sama enteralna ishrana je nedovoljna za profilaksu stres ulkusa.

Što se tiče enteralne ishrane nazogastričnom sondom, ona se preporučuje kod svih teških bolesnika u JIN-e, koji je mogu podneti, već u prvih 48h od stupanja u JIN-e (32, 33). Većina autora preporučuje da primena lekova za profilaksu stres ulkusa traje onoliko dugo koliko to stanje samog bolesnika zahteva, tj. dok se ne povuku simptomi i znaci oboljenja zbog kojeg je profilaksa primenjena.

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući profilaksi incidenca stres ulkusa u JIN-e u poslednjih desetak godina konstantno opada. Koagulopatija i produžena mehanička ventilacija su dva najznačajnija faktora rizika za pojavu gastrointestinalnog krvarenja. Po važećim preporukama lekovi izbora za profilaksu stres ulkusa su H2 antagonisti, IPP i sukralfat. Vrlo je važno uključiti enteralnu ishranu na vreme, u prvih 48h od stupanja u JIN-e.

LITERATURA

1. Spirt MJ: Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy. *Clinical Therapeutics* 2004; 26: 197-213.
2. Beejay U, Wolfe MM: Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The gastroenterologists perspective. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 309-36.
3. Rašić J: Uloga inflamatornih i oksidativnih parametara u razvoju stresom indukovanih ulkusnih lezija pacova i mogućnost njihove modulacije različitim lekovima. Doktorska disertacija, Kosovska Mitrovica, 2007.
4. Monning AA, Prittie JE: A review of stress-related mucosal disease. *J Vet Emerg Crit Care* 2011; 21(5): 484-95.
5. Janićijević-Hudomal S, Rašić J, Mikić D, Piperski V: Incidenca stres ulkusa kod bolesnika sa sepsom. *Praxis Medica* 2009; 37(1-2): 73-6.
6. Fennerty MB: Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30: 351-5.
7. Mohebbi L, Hesch K: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009; 22(4): 373-76.
8. Spirt MJ: Acid suppression in critically ill patients: what does the evidence support? *Pharmacotherapy* 2003; 23: 875-935.
9. Spirt MJ, Stanley S: Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2006; 26: 18-28.
10. Popovic M, Janićijević-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S: Antioxidant effects of some drugs on ethanol-induced ulcers. *Molecules* 2009; 14: 816-26.
11. Wilson I, Langstrom G, Wahlqvist P, Walan A, Wiklund I, Naesdal J: Management of gastroduodenal ulcers and gastrointestinal symptoms associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: A summary of four comparative trials with omeprazole, ranitidine, misoprostol, and placebo. *Current Therapeutic Research* 2001; 62: 835-50.
12. Spirt MJ: Stress-related mucosal disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6(2): 135-45.
13. Jung R, MacLaren R: Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1929-37.
14. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 347-79.
15. Marik PE, Vasu T, Hirani H, Pachinburavan M: Stress ulcer prophylaxis in the new millenium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38(11): 2222-28.
16. Duerksen DR: Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(3): 327-44.
17. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. Eastern Association for the Surgery of Trauma, EAST Ad Hoc Committee on Practice Management Guideline Development, 2008.
18. Stollman N, Metz DC: Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005; 20(1): 35-45.

19. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F: Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010; 14(5): R194.
20. Tayama E, Hayashida N, Fukunaga S, Tayama K, Takaseya T, Hiratsuka R, Aoyagi S: High-dose cimetidine reduces proinflammatory reaction after surgery with cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72: 1945-49.
21. Barletta JF, Erstad BL, Fortune JB: Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care* 2002; 6: 526-30.
22. Macdonald JJ, Roberts JC, Washington S: Stress ulcer prophylaxis: friend or foe? *Br J Hosp Med* 2012; 73(4): 238.
23. Quenot JP, Thiery N, Barbar S: When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(2): 139-43.
24. Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H: Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they implemented in Lebanese health care centers? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011; 2(4): 27-35.
25. Pilkington KB, Wagstaff MJ, Greenwood JE: Prevention of gastrointestinal bleeding due to stress ulceration: a review of current literature. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(2): 253-9.
26. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Iseng PL, Huang YB: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs. Histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta analysis. *Crit Care Med* 2010; 38(4): 1197-205.
27. Sesler JM: Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. *AACN Adv Crit Care* 2007; 18: 119-26.
28. Champagne DA, Rohr S: Prevention of stress ulcer: A practical approach. *J Chir* 2006; 143(4): 226-9.
29. Hemstreet BA: Use of sucralfate in renal failure. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 360-64.
30. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M: Proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonists for stress - related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(4): 507-20.
31. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moawen P, Cook DJ: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonist for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta - analysis. *Crit Care Med* 2013; Epub ahead of print.
32. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN: Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1614-23.
33. Hebuterne X, Vanbiervliet G: Feeding the patients with upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(2): 197-201.

ENGLISH

STRESS ULCER PROPHYLAXIS

Rasic J.¹, Nestorovic V.², Janicijevic-Hudomal S.¹, Rasic D.³, Kistic B.⁴

¹ Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Physiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Department of Internal medicine, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Institute of biochemistry, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The incidence of clinically important bleeding from stress ulceration has declined with advances in the resuscitation and management of critically ill patients in ICU. Stress ulcer represent acute lesion of gastric mucosa resulting from influence of various factors: coagulopathy, mechanical ventilation (>48h), traumatic brain/spinal injury, major burn injury, multitrauma, shock, sepsis, etc. The American Society of Health-System Pharmacists Commission on Therapeutics and Eastern Association for the Surgery of Trauma has developed guidelines for stress ulcer prophylaxis. Stress ulcer prophylaxis is recommended for all patients with: coagulopathy, mechanical ventilation (>48h), traumatic brain/spinal injury, major burn injury, multitrauma, a history of gastrointestinal ulceration or bleeding within 1 year before admission, or patients who have at least 2 of the following risk factors: sepsis, ICU stay longer than 1 week, occult bleeding lasting 6 days or longer, and use of more than 250 mg hydrocortisone or the equivalent. Histamine2 receptor antagonists (H2Ras), proton pump inhibitors (PPIs) and sucralfate are recommended drugs for stress ulcer prophylaxis.

Keywords: stress ulcer prophylaxis, guidelines, histamine2 receptor antagonists (H2Ras), proton pump inhibitors (PPIs), sucralfate

TKIVNI DOPLER

AUTORI

Šulović Lj.¹, Šulović N.²

¹ Medicinski fakultet Priština u Kosovskoj Mitrovici Pedijatrijska klinika KBC Priština u Gračanici

² Medicinski fakultet Priština u Kosovskoj Mitrovici Ginekološko-akušerska klinika KBC Priština u Gračanici

SAŽETAK

Tradicionalna ehokardiografska ispitivanja procenu sistolne funkcije leve komore podrazumevanju određivanje frakcije skraćene ejekcione frakcije. Doppler parametri dobijeni iz transmuralnog i pulmonalnog venskog protoka nisu pouzdani zbog svoje zavisnosti od preluda i afterluda. Tkivni Dopler (Doppler Tissue Imaging - DTI) je nova neinvazivna lako primenljiva ehokardiografska tehnika kojom se precizno određuju sistolna i dijastolna brzina i pravac kretanja zidova miokarda. DTI predstavlja dalji razvoj ehokardiografije koji koristi Doppler principe (pulsnog doplera i Kolor doplera) da prikaže brzine tkiva miokarda i brzine mitralnog anulusa tokom sistole i dijastole. Ove brzine reflektuju longitudinalne pokrete skraćivanja i izduživanja miofibrila. Sa fizičkog aspekta gledano osnovna razlika između konvencionalnog i tkivnog Doplera je u činjenici da se tkivnim Dopplerom prikazuju male brzine ali velike amplitude signala, a konvencionalnim pulsним Dopplerom prikazuju velike brzine i male amplitude signala. Brzine pokreta komorskog zida su znatno manje od brzine protoka krvi kroz srce i iznose 4-15 cm/s. (brzina krvi oko 40 do 150 cm/s). Amplituda dopplerskog signala iz komorskog zida je značajno veća od amplitude signala krvotoka tj. Amplitude eritrocita iznosi 40 dB. Ukonvencionalni Dopler ugrađen je visoko prolazni filter (high pass filter) radi eliminacije signala niskih brzina (tzv. buka), dok je gejn (gein) podešen na maksimalni nivo amplifikacije reflektovanih Doppler signala od eritrocita. S druge strane, kod DTI cilj je da se uklone visoke frekvence, što se dobija smanjenjem nivoa filtera (low passfilter) ili pak smanjenjem senzitivnosti gejn (gein) signala, čime se eliminišu Doppler signali slabog intenziteta nastali refleksijom od krvne struje. Klinička primena tkivnog doplera je u izračunavanju brzine miokarda u pojedinim segmentima i ispitivanju sistolne i dijastolne srčane funkcije.

UVOD

Tkivni Dopler (Doppler Tissue Imaging - DTI) je nova neinvazivna lako primenljiva ehokardiografska tehnika kojom se precizno određuju brzina i pravac kretanja zidova miokarda, mitralnog i trikuspidnog prstena. Analiza kinetike zidova leve i desne komore kao i analiza pokreta anulusa mitralne i trikuspidne valvule nudi nove mogućnosti u pronalaženju pouzdanih parametara u proceni sistolne, dijastolne i globalne srčane funkcije.

Karl Isaaž je 1989 god. objavio prvi pokušaj kvantitativne analize pokreta zadnjeg zida leve komore iz uzdužnih parasternalnih preseka koristeći pulsnu Dopler (Pulsni Doppler PW) analizu. Iako, nije nastavio svoje istraživanje, metoda se pokazala upotrebljivom za analizu funkcije srčanog mišića (1).

Sutherland G. i Dicken Mc. (2) su 1991 god. napravili modifikaciju koja je bila neophodna da bi se standardni ultrazvučni aparati mogli koristiti za merenje ovako malih brzina. Razvoj savremenih ultrazvučnih aparata sa tkivnom Dopler tehnikom doveo je do njene potpune afirmacije.

Godine 1993 naučnici iz Japana su objavili rad o ulozi DTI u otkrivanju akcesornog sprovodnog puta kod bolesnika sa WPW sindromom (3). Sledeće godine, grupa nemačkih kardiologa objavila je svoja iskustva sa novom opremom u koju je ugrađen high frame rate DTI koji poboljšava rezoluciju slike, a zatim objavljuju i rezultate uporednih ispitivanja vremenskih intervala brzine pok-

retljivosti miokarda dobijene DTI tehnikom sa hemodinamskim podacima (3).

Fizički principi DTI

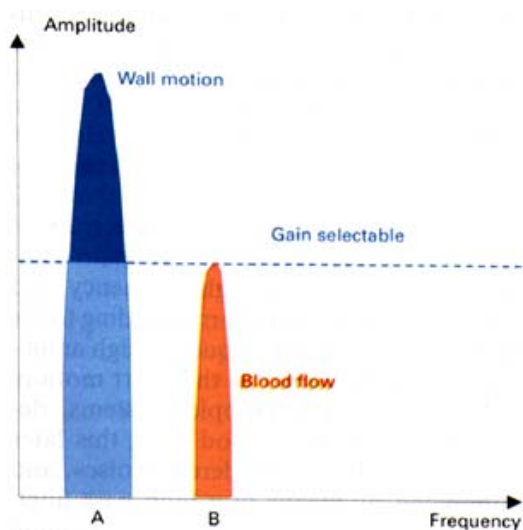
Nova ehokardiografska tehnika, DTI "on line" registruje brzinu pokreta zida miokarda i njegovog prstena koje koristi za procenu funkcije srčanog mišića, na isti način kojim konvencionalni kolor Dopler prikazuje hemodinamiku srca. Sa fizičkog aspekta gledano osnovna razlika između konvencionalnog i tkivnog Doplera je u činjenici da se tkivnim Dopplerom prikazuju male brzine ali velike amplitude signala, a konvencionalnim pulsним Dopplerom prikazuju velike brzine i male amplitude signala (4).

Dve glavne osobine u kojima se razlikuju Doppler signali dobijeni iz pokreta komorskog zida i signali dobijeni iz protoka krvi su:

1. brzine pokreta komorskog zida su znatno manje od brzine protoka krvi kroz srce i iznose 6-24 cm/s. (oko 50 do 200 cm/s)

2. amplituda dopplerskog signala iz komorskog zida je značajno veća od amplitude signala krvotoka tj. amplituda eritrocita iznosi 40 dB (5).

Zbirno, možemo reći da na frekventnom spektru ultrazvučnog Doppler signala imamo dve trake (slika 1): jedna sa visokom frekvencom i malom amplitudom koja odgovara brzini eritrocita (B) i drugu sa niskom frekvencom i visokom amplitudom (A) koja odgovara brzini pokreta miokarda.



Slika 1. Spektar Dopler signala:
A) Amplituda komorskog zida B) Amplituda krvotoka

U konvencionalni Dopler ugrađen je visoko prolazni filter (high pass filter) radi eliminacije signala niskih brzina (tzv. buka), dok je gain podešen na maksimalni nivo amplifikacije reflektovanih Dopler signala od eritrocita. S druge strane, kod DTI cilj je da se uklone visoke frekvence, što se dobija smanjenjem nivoa filtera (low pass filter) ili pak smanjenjem senzitivnosti gain signala, čime se eliminišu Dopler signali slabog intenziteta nastali refleksijom od krvne struje (6).

Modaliteti DTI

U zavisnosti od toga koja informacija iz spektra doppler signala nam je najpotrebnija razlikujemo tri odvojena modaliteta tkivnog doplera; to su: tkivni Dopler-prikaz brzine, tkivni Dopler-prikaz ubrzanja i tkivni Dopler-energetski prikaz (7).

Tkivni Dopler-prikaz brzine koristi standardno kolor kodiranje za prikazivanje brzine i pravca kretanja i omogućava semikvantifikaciju miokardnih pokreta. Delovi miokarda koji se kreću prema sondi boje se crveno, a delovi miokarda koji se kreću od sonde plavo. Što je brzina veća boja je svetlija. Kao i kod konvencionalnog kolor Doplera i ovde postoji fenomen prebacivanja. Na ekranu se uvek vidi brzina pri kojoj dolazi do dostizanja Nyquist-ovog limita i nastanka frekventnog prebacivanja.

Brzine tkivnog Doplera mogu se prikazati u pulsnom ili kolor kodiranom modu, u jednodimenzionalnom (M-modu) ili dvodimenzionalnom (2D) modu. Tehnika pulsni doppler talasa omogućava visoku vremensku rezoluciju i mogućnost merenja većeg raspona brzina od kolor 2D tehnike koja ima visoku prostornu, ali veoma nisku vremensku rezoluciju i mali opseg brzina.

Prikaz i analiza pokretljivosti srčanog mišića pomoću DTI-a moguća je iz različitih preseka zavisno da li želimo da procenjujemo brzinu cirkumferentnog ili longitudinalnog skraćenja miokarda. Za prikazivanje i merenje brzina cirkumferentnog skraćenja zidova najviše se koristi parasternalni uzdužni presek. Najbolja procena brzina longitudinalnog skraćenja miokarda dobija se iz apikalnog četvorošupljinskog preseka srca.(5,6,7)..

Tokom dijastole tj faze izovolumetrijske relaksacije (IVR) nema pokreta miokarda pa se svi delovi boje istom bojom. Tokom sistole se svi zidovi leve komore kreću prema jednoj tački, centru gravitacije koji se nalazi na 69% dužine linije koja spaja vrh srca sa anterolateralnom ivicom aortne valvule. Apikalni segmenti miokarda leve komore imaju manju brzinu u odnosu na bazalne segmente i kreću se od sonde što se boji plavo (7,8).

Tkivni Dopler-prikaz ubrzanja koristi se za prikazivanje prostiranja kontrakcionog talasa, odnosno brzine kojom se menja brzina pokreta pojedinih delova srčanog mišića. Smatra se da će biti koristan za otkrivanje aberantnog puta kod bolesnika sa WPW sindromom.

Tkivni Dopler-energetski prikaz zasniiva se na činjenici da su dobro prokrvljeni delovi miokarda intenzivnije obojeni od delova koji su ishemični ili nekrotični.

Karakteristike normalnog nalaza DTI

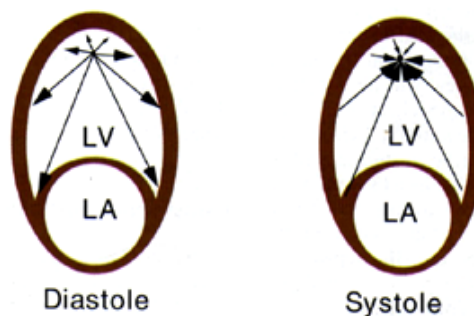
Kolor DTI

Kao i kod konvencionalnog kolor Doplera, protok od sonde je kodiran plavom bojom, a ka sondi crvenom; veće brzine se prikazuju svetlijim bojama.

Brzine pokreta koje se analiziraju potiču od brzine kontrakcije i relaksacije unutar miocita, ali i od pokreta srca u celini tokom srčanog ciklusa. Pokreti srca se sastoje iz: translacije, rotacije, uvrtnja i zadebljanja. DTI registruje apsolutnu brzinu miokarda koja se odnosi na stepen zadebljanja miokarda (tokom kontrakcije), kao i na pokrete srca u celini u grudnom košu.. Do sada je u potpunosti razjašnjen uticaj pokreta srca u grudnom košu na brzinu pokreta miokarda.

Tokom sistole svi delovi srca se kreću ka centru gravitacije, a tokom dijastole (relaksacije) od centra gravitacije. Već je pomenuto da je Centar gravitacije lociran u tački koja se nalazi u levoj komori, na oko 69% dužine linije koja spaja anterolateralnu ivicu aortne valvule sa vrhom srca (8) (Slika 2.).

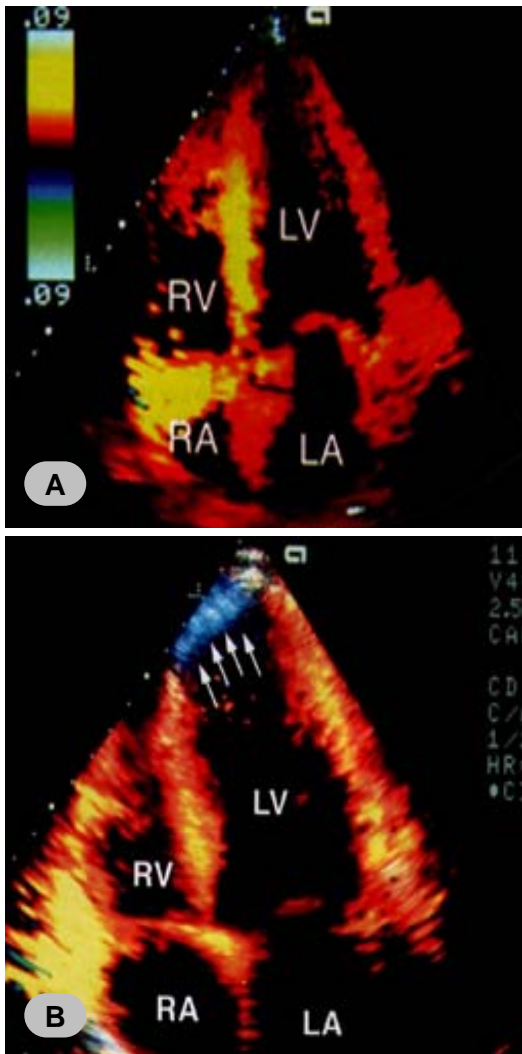
Br Heart 1991; 65: 194-200. Lee Chet et al.



Slika 2. Centar gravitacije

Tokom sistole srce se rotira i pokreće ka zidu grudnog koša (i ka sondi), a tokom dijastole od sonde. Vrh srca se tokom sistole kontrahuje ka centru gravitacije (od grudnog koša i sonde), a ostali deo srca ka grudnom košu. Iz 4-ro šupljinskog preseka vrh srca se tokom sistole boji u plavo, a tokom dijastole u crveno (obrnuto od ostalog dela srca), jer je intrinzička brzina miokarda veća od brzine pokreta srca u celini (Slika 3.) (9,10).

Hear, Lung and circulation Vol 20 , (2): 769-772, 2011 Manovel A et.al



Slika 3. DTI zapis tokom diastole (A) i sistole (B); tokom IVR svi delovi miokarda su obojeni istom bojom jer nema intrinzičkih pokreta miokarda, dok je tokom systole jedino vrh septuma obojen plavom bojom jer se kreće od sonde (ka centru gravitacije)

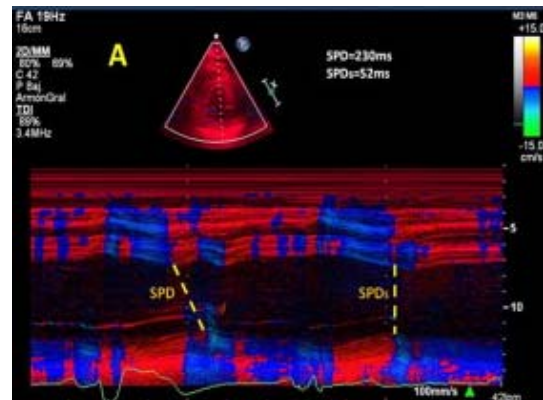
M-Mod - DTI

M-mod DTI tehnikom registruje se konstantan i karakterističan profil brzine protoka u svim segmentima miokarda: dva negativna “peaka” (od sonde) tokom diastole i jedan pozitivan (ka sondi) u sistoli (Slika 4.).

Pulsni (PW) DTI

PW DTI analiza daje najviše informacija, mada se odnosi samo na pojedinačne uzorne volumene. PNJ DTI tehnikom možemo da merimo apsolutnu brzinu pokreta pojedinih delova miokarda, a ne samo da određujemo njihov pravac i smer, za razliku od prva dva modaliteta. Ne treba izgubiti iz vida da registrovane brzine miokarda odražavaju pokrete datog segmenta samo u pravcu paralelnom sa kursorom tj. logitudinalnu funkciju miokarda. Kao što je već pomenuto kontrakcije miokarda su vrlo složen fenomen i sastoje se ne samo iz logitudinalnih pokreta već i od pokreta rotacije, translacije, uvrtanja i zadebljanja srčanih struktura unutar grudnog koša.

Hear, Lung and circulation Vol 20 , (2): 769-772, 2011 Manovel A et.al

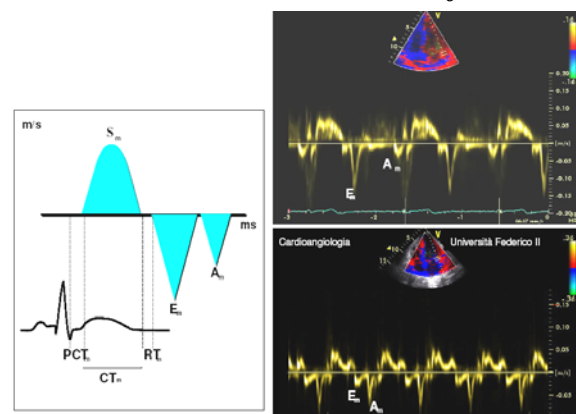


Slika 4. M-mode DTI dobijen iz poprečnog parasteralnog preseka

Pošto je vrh srca relativno fiksiran u toku srčanog ciklusa i pošto su pokreti baze srca u aksijalnoj ravni praktično paralelne sa kursorom Doplera, registrovane TDI brzine skoro u potpunosti reprezentuju longitudinalne pokrete u vreme kontrakcije i relaksacije i ne zahtevaju uglovnu korekciju.

Longitudinalne brzine kontrakcije i relaksacije miokarda su najveće u atrioventrikularnim i bazalnim segmentima i progresivno se smanjuju ka vrhu srca, gde one postaju obrnutog smera. Normalne logitudinalne brzine iz preseka sa vrha srca sastoje se od sistolne faze koja je usmerena ka trandjuseru ili iznad bazalne linije i diastolne koja je od tradjusera ili ispod bazale linije (slika 5.)

Cardiovascular Ultrasound 2005, 3:9 Wen-Chung Yu et.al.



Slika 5. Levo, shematski prikaz merenja indexa TDI. Desno, normalani miokardni pokreti (gore), pokreti miokarda tokom poremećene relaksacije komora (dole)

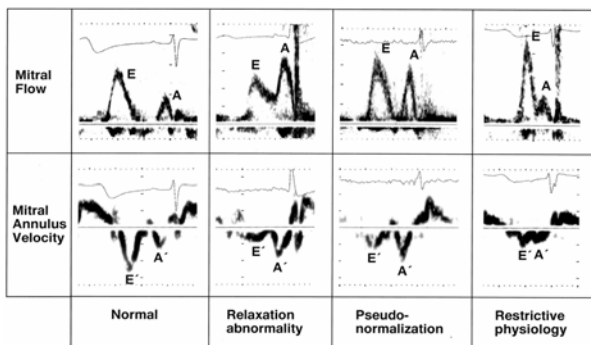
Sistolna faza sastoje se od ranog vrha koji odgovara vremenu izovolumetrijskoj kontrakciji IVC i većeg vrha koji nastaje sistolnom kontrakcijom miokarda S_m. Normalna diastolna faza sadrži dva vrha E_m talas koji odgovara fazi brzog punjenja komore i A_m talas u fazi atrijalne kontrakcije. Rani diastolni E_m talas nastaje kao posledica aktivnog procesa kome doprinosi sukcija komora. Ova faza je izmenjena u raznim oboljenjima miokarda kao što su ishemija, infiltrativni procesi u miokardu i mnogi drugi, a tkivni doppler omogućava prepoznavanje ove rane faze diastolne disfunkcije. Normalno je brzina

Em talasa u dugoj osi iznosi 8-10 cm/s U prvoj fazi dijas-
tolne disfunkcije (usporena relaksacija i pseudonormali-
zacija) karakteriše se manjom brzinom Em talasa
($Em < 8 \text{ cm/s}$) Sa daljim trendom u opadanju ka najtežoj
restriktivnoj fazi (11,12).

Uticaaj opterećenja na parametre DTI

Postoje vrlo oprečna mišljenja o zavisnosti miokard-
nih brzina od opterećenja. Brojne studije pokazuju da su
brzine Em talasa praktično nezavisne od predoptere-
ćenja. Smanjenje brzine Em talasa progredira sa dijas-
tolnom disfunkcijom. Relativna nezavisnost DTI od ste-
pena opterećenja miokarda čini DTI superiorniom od
konvencionalne ehokardiografije u proceni relaksacije
leve komore (Slika 6). PW DTI danas najveći klinički
značaj ima u ispitivanju dijas-
tolne funkcije miokarda. Di-
jas-
tolne anularne brzine značajno su manje zavisne od
faktora opterećenja u odnosu na standardni mitralni pro-
tok konvencionalnim Doplerom (12,13). Povećanje pre-
dopterećenja u proseku izaziva povećanje brzine E talasa
za 70 %, dok se u isto vreme miokardna brzine, Em talasa
menja 13% (14). Konvencionalni PW parametri dobijeni iz
mitralnog i pulmonalnog venskog protoka nisu pouzdani
zbog svoje zavisnosti od brojnih faktora (pritiska u levoj
pretkomori LA, komplijanse LA i komplijanse leve komore
(LV), preloada, afterloada, srčane frekvence i dr). DTI je
posebno dragocen u fazi "pseudonormalizacije", kada je
pouzdaniji i senzitivniji od PWD analize pokreta u plućnim
venama. S druge strane, smanjen pritisak u LA (smanjen
preload) može da imitira usporenu relaksaciju LV, od-
nosno da ima sliku "pseudoabnormalnog" profila protoka,
iako je dijas-
tolna funkcija LV normalna, što će se pot-
vrditi normalnim profilom DTI protoka. Međutim postoje i
patofiziološke studije koje ukazuju na značajnu zavisnost
miokardnih brzina od opterećenja (14,15,16).

JACC 1997 Vol. 3, (2):474-80 Sohn et al.



Slika 6. Uporedan prikaz protoka na mitralnoj valvuli me-
todom PWD i pokreta mitralnog anulusa metodom DTI

kod zdravih osoba i kod različitih faza dijas-
tolne disfunkcije

Indeks miokardne performanse komora (Tei index) procenjen DTI

Index miokardne performanse komora (IMP) ili Tei
indeks se smatra korisnim pokazateljem sistolne, dijas-
tolne i globalne funkcije srca. Tei indeks je nezavisan od
srčane frekvence, uzrasta, volumnog opterećenja (pre-
loada) i geometrije komora (46). Prvi put je opisan 1996
godine i uveden na Mayo klinici. Izračunava se kao odnos
zbra zbir vremena izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i izo-
volumetrijske relaksacije (IVRT) sa eje-
kcionim vremenom (ET). Tei Index = (IVCT+IVRT)/ET (18).

DTI omogućava direktno merenje vremenskih inter-
vala IVC, IVR i ET u istom srčanom ciklusu i pruža lakše i
preciznijeg izračunavanja Tei indeksa (19).

Tei indeks može da se izračuna koristeći tri različite
metode; tkivnu doppler analizu, pulsni dopler i M mod
ehokardiografiju. Praktično najizvodljiviji i najlakši me-
tod računanja Tei indeksa je metodom tkivnog doplera.

Cui i sardnici (20) su u 289-toro zdrave dece, merili
Tei indeks trima različitim metoda i upoređivali su dobi-
jene vrednosti. Došli su do sledećih zaključaka: normalna
vrednost Tei indeksa dobijenog metodom tkivnog doplera
iznosila je $0,38 \pm 0,06$, meren PWD Tei indeks je iznosio
 $0,36 \pm 0,07$, a najniže vrednosti Tei indeksa dobijene su M
mod ehokardiografijom i iznosile su $0,29 \pm 0,08$. Statis-
tičkom obradom dobijenih vrednosti Tei indeksa nije
nađena statistički značajna razlika između ovih vred-
nosti, što podrazumeva da se sve metode mogu podjed-
nako precizno koristiti.

Tehnička ograničenja DTI

Tabela 1. Prednosti i ograničenja DTI

Prednosti DTI	Ograničenja DTI
Laka primena	Meri pokrete samo u longitudinalnoj ravni
Reproducibilnost	Ograničena prostorna rezolucija
Promena dijas- tolne i sistolne regionalne funkcije	Procena samo regionalne, a ne i globalne funkcije miokarda
Kvalitet zapisa ne zavisi od vizuelizacije miokarda	Manualno podešavanje parametara
Relativna nezavisnost od - Komorskog opterećenja - Srčanog ritma i frekvence	Relativna zavisnost od faktora opterećenja

LITERATURA

1. Isaz K., Thompson A., Ethevonot G., Cloez JL., et al.: Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989; 64: 66-75.
2. McDiken WN., Sutherland GR., Moran CM., Gordon LN.: Color Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992;18:651-4.
3. Nagueh SF., Middleton KJ., Kopelen HA., et al.: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1527-1533.
4. Pozzoli M., Traversi S., Cioffi G., et al.: Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of Tissue Doppler Imaging. Circulation 1998; 98:1644-1650.

5. Garcia-Fernandez MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler Tissue Imaging Echocardiography. McGraw-Hill, Madrid, 1998; 7-21.
6. Kapusta L, Thijssen JM, Cuypers MH, Peer PG, Daniels O. Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:229-37.
7. Nishimura RA., Tajik AJ.: Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1994;36:309-342.
8. Lee CH, Hogan JC, Gibson DG. Diastolic disease in left ventricular hypertrophy: comparison of M mode and Doppler echocardiography for the assessment of rapid ventricular filling. *Br Heart* 1991; 65: 194-200.
9. Burckhardt CB. Comparison between spectrum and time interval histogram of ultrasound Doppler signals. *Ultrasound Med Biol* 1981; 7: 79-82.
10. ManovelA, Rafael Barba Pichardo, Agustin Tobaruela Electrical and Mechanical resynchronisation by novel direct His bundle Pacing in Heart Failure Patent Hear, Lung and circulation Vol 20 issue 2 pages 769/772, december 2011.
11. Wen-Chung Yu., Wen-Shin Lee., Wen-Pin Huang., et al. Evaluation of cardiac function by tissue doppler echocardiography: hemodynamic determinants and clinical application *Ultrasound in Med. and Biol.*2005; 31 (1): 23-30.
12. Swaminathan S., Peter L. Ferrer P., Wolff S. et al.: Usefulness of Tissue Doppler Echocardiography for Evaluating Ventricular Function in Children Without Heart Disease *Am J Cardiol* 2003;91:570-574
13. Rojo EC., Rodrigo JL., De Isla LP. et al.: Disagreement between tissue Doppler imaging and conventional pulsed wave Doppler in the measurement of myocardial performance index . *The European Society of Cardiology.* 2005.
14. Schiller NB., Shah PM., Crawford M., et al.: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
15. Oki T., Tabata T., Yamada H., et al.: Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-8.
16. Sohn DW., Chai IH., Lee DJ., et al.: Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
17. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:212-21
18. Tei C.: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26(6): 357-66.
19. Tei C.: New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6
20. Cui W., A Roberson et al.: Left Ventricular Tei Index in Children: Comparison of Tissue Doppler Imaging, Pulsed Wave Doppler, and M-mode Echocardiography Normal Values. (abstr) *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006; 19:1438-1445.

ENGLISH

DOPPLER TISSUE IMAGING -DTI

Šulović Lj.¹, Šulović N.²

¹ Pediatric Clinic, Medical faculty of Priština in Kosovska Mitrovica

² Ob/Gyn Clinic, Medical faculty of Priština in Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Traditional echocardiographic measures of systolic function including shortening fraction and ejection fraction and Doppler measures of left ventricular (LV) diastolic function, namely mitral and pulmonary venous inflow Doppler, are significantly effected by altered LV preload and afterload. Doppler tissue imaging (DTI) is a promising noninvasive echocardiographic technique that allows the quantitative measurement of both systolic and diastolic velocities directly from the ventricular myocardium. Doppler tissue imaging (DTI) is a new ultrasound modality that records systolic and diastolic velocities within the myocardium and at the corners of the mitral annulus. The velocity of annular motion reflects shortening and lengthening of the myocardial fibers along a longitudinal plane. Doppler tissue imaging is a new development in ultrasonography that applies the Doppler principle (both in the pulsed wave and color modes) to record tissue velocities. Therefore, DTI can be used to quantitate the velocity of mitral annulus displacement during systole and diastole. These velocities reflect the longitudinal vector of myofiber shortening and lengthening. Basically, Doppler tissue imaging was developed based on the physical differences between moving blood and moving myocardium. The myocardium moves with substantially lower velocities (4 to 15cm/s versus 40 to 150cm/s of the blood flow) and produces signals with amplitudes hundred times greater than those of blood. Conventional Doppler uses high-pass filtering to reject the "noises" of low velocity and high amplitude, originating at the ventricular wall and, thereby, allowing the calculation of blood flow velocity. The replacement of this filter for another enables the acquisition of the myocardial signals and the instant calculation of the velocity of movement at any specific point of the cardiac muscle. This technique has been used to quantify the velocity of segmental movement of the ventricular myocardium, as well as, to study regional systolic and diastolic function.

VELIKI MIOM I TRUDNOĆA

AUTORI

Andrejević A.¹, Andrejević L.¹, Cvetković S.¹, Relić G.¹, Perenić R.¹

¹ Ginekološko-akušerska klinika, Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Miomi - benigni tumori male karlice najčešći su u trudnoći i zastupljeni sa blizu 0,05-5 %. Nalaze se u 150-300 trudnoća. Mnogo je manji procenat velikih mioma teških i po nekoliko kilograma. Češća je komplikacija steriliteta jer smanjuju i menjaju materičnu šupljinu, dovode do učestalijih krvarenja, kao i povećanja kontraktilnosti materice. Javljaju se u kasnijem reproduktivnom periodu. Takođe su i češći spontani pobačaji kao i prevremeni porođaji. Miomi mogu biti i razlog nastanka vanmaterične trudnoće. Bol je jedan od simptoma prisutan u trudnoći, a takođe sa povišenom temperaturom prati nekrozu mioma. Češće je uzrok prednjačeće posteljice. Autori prikazuju tok trudnoće i lečenje kao i način završetka trudnoće. Težina i veličina mioma kao i lokalizacija su vrlo bitni posebno na odluku dovršetka porođaja. Način rada Carskog reza kao i vađenje mioma sa dobrom preoperativnom pripremom su visokoznačajni činioci na koje takođe skreću pažnju autori.

Ključne reči: Miom, Carski rez, miomektomija.

UVOD

Miomi u trudnoći su dosta česti i sreću se u 0,05-5%¹. Češći su kod žena u kasnijem reproduktivnom dobu sa zastupljenošću od 1:150-300 trudnoća². Mnogo je manji procenat velikih mioma teških i po nekoliko kilograma. (3) Sterilitet, vanmaterična trudnoća, spontani pobačaji, prevremeni porođaji, bol, nepravilnosti položaja ploda, placenta previja, uvećani perinatalni mortalitet i morbiditet majke i deteta, neregularne materične kontrakcije kao i produžetak porođaja mogu biti posledica mioma a posebno mioma per magna. Nekroza mioma u trudnoći kao i tromboza i embolija su takođe moguće komplikacije u trudnoći i puerperijumu^{4,5,6}. Miomektomija u toku samog Carskog reza smatra se rizičnom intervencijom zbog učestalijih pojava intraoperativnih i postoperativnih komplikacija^{7,8}. Sve je zastupljeniji stav autora da uz dobru preoperativnu pripremu dobrim tehnikama izvođenja miomektomije u toku Carskog reza komplikacije su svedene na minimum^{9, 10, 11, 12}.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja B.C. rođena 1975 god. dolazi na kontrolni pregled gde je ultrazvukom ustanovljena trudnoća od 17 g.n. i miom veličine 92h89. Trudnoća se odvija uredno. U toku trudnoće rađene kontrole na 1 mesec: KKS, urin, CRP, UZ uz pomoć koga je praćen i rast mioma koji je na kraju trudnoće bio 142h138. Na kontrolnim pregledima nije bilo nikavih znakova nekroze, nije bilo krvarenja. Ono što je bilo interesantno je poprečni položaj ploda u toku svake kontrole. Pacijentkinji je

povremeno ordinirana oralna tokoliza, vitaminska i anti-anemična terapija. Uz dobru preoperativnu pripremu i uz obezbeđen pristup TS-u. Pacijentkinja se u 39 g.n. operiše tj. prvo se radi carski rez po Doffler-u i dobija ekstrakcijom za nožice živa ženska beba 2800/51/33/31 APGAR skor 9/9. Nakon ušivenog uterusa u istmičnom delu vadi se uterus i zaseca na zadnjem zidu ljušti miom koji je izvađen težio 2054 gr.



Slika 1. Uterus nakon urađenog carskog reza

Pošto je bio otvorek kavum uterusa uradi se metroplastika šivenjem uterusa u 2 sloja. Napravljena je lavaža trbuha i drenaža. Žena je 10 dana napustila kliniku zdrava.



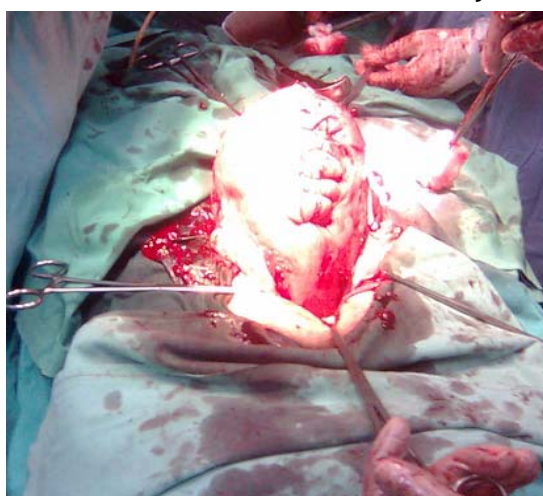
Slika 2. Miom na zadnjoj strani uterusa veličine lopte



Slika 5. Ušiven uterus nakon miomektomije



Slika 3. Uterus sa velikim miomom na zadnjem zidu



Slika 6. Kompletno završen posao



Slika 4. E nukleisan miom

ZAKLJUČAK

Miom u trudnoći predstavlja značajan rizik po majku i po plod. Na osnovu višegodišnjeg iskustva miomektomija u toku carskog reza može se reći da ni lokalizacija ni veličina mioma ne predstavlja opasnost. Ono što je neophodno je dobra antenatalna kontrola, kontrola najmanje jednom mesečno, preoperativna priprema trudnice sa miomom, dobra služba transfuziologije, služba reanimacije i iznad svega iskusan akušer koji izvodi operaciju. Tada je uspeh zagarantovan.

LITERATURA

1. Davis JL.,Ray-Mazumder S.,Hobel CJ.,Sasson D.Uterine leiomyomas in pregnancy:a prospective study. *Obstet Gynecol* 1990 75:41-44.
2. Čemerikić M.Miom i trudnoća.Porodiljstvo.Medicinska knjiga Beograd-Zagreb 1990:234-236.
3. Ehibiegba AE,Filip KS,Morison JC,Martin JN:The impact of leiomyomas on pregnansy.*Aust N Z J Obstet Gynecol.*39(1),1999:43-7.

4. Ehigiegba AE, Ande AB, Ojobo SI: Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynecol Obstet*. 75(1), 2001:21-5.
5. Pajszczyk Kieszkiwicz T, Kazimierak W, Lech W, Lipecka Kidawska E, Sierosyewski P, Kowalski Koprek U: Leiomyomas in pregnancy. *Ginekol-Pol*. 73(4), 2002:291-6.
6. Favro P, Greco E, Vistoli R, Iurilaro E, Iurilaro F, Di Franceso G: Complications of myomectomy in pregnancy. First international Meeting on Practical obstetrics, Paris 1993: P70.
7. Kajmak O, Ustunyurt E, Okyay RE, Klyonicu S, Mollamahmutoglu I: Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90-93.
8. Ortac F, Gungor M, Sonomez M: Myomectomy during cesarean section. *Int. Gynecol Obstet* 1999 67:189-190.
9. Kulikowska Ciecielag K, Ploszynski A, Damdisuren A, Leszezinska K, Mijelnik J: Mimas and pregnancy-obstetric dilemma of the next decade? *Ginekol-Pol*. 73(4) 2002:284-7
10. Aleksic S, Bogavac M, Belopavlovic Z: Caesarean Section, Myomectomy and Postoperative Complication, First World Congress of Labor and Delivery. Israel, Jerusalem, 1994:35.
11. De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, Trivellini C, De Santis I, Mancuso S, Curuso A: Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther* .16(2), 2001:116-9.
12. Hasbargen U, Strauss A, Summerer-Moustaki M, Baretton G, Roth U, Kimmig R, Heep H: Myomectomy as a pregnancy-preserving option in the carefully selected patient. *Fetal Diagn Ther*. 17(2), 2002:101-3.

ENGLISH

BIG MYOMA AND PREGNANCY

Andrejević A., Andrejević L., Cvetković S., Relić G., Perenić R.

Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The commonest tumour during pregnancy period with occurrence of nearly 0,05-5% is a benign tumour of pelvis called myoma. They can be found in 150-300 pregnancies. There is less percent of big myomas with several kilograms weight. Myomas can change and diminish the uterus; they can cause frequent bleedings as well as escalation of uterus contractility so they can increase the complication of sterility. Myomas appear in late reproductive period. They can cause more frequent spontaneous abortion and preterm birth. Myomas can be the reason for the appearance of extrauterine pregnancy. One of the symptoms present in pregnancy is the pain, and with the rise in temperature, it follows necrosis of myoma. Myomas are the cause of placenta engagement. Authors show pregnancy period, treatment and the way of ending the pregnancy. Weight and size of myoma as well as localization are very important and they can influence decision on how to end a delivery. The way of performing Caesarean section as well as removal of myoma with good preoperative preparation make highly important factors the authors put stress on.

Keywords: myoma, Caesarean section, myomectomy.

TRAUMATSKA RUPTURA SLEZINE U DEČIJOJ POPULACIJI

AUTORI

Lazić B.¹, Perić D.¹, Stanišić M.¹, Sekulić A.¹, Mitić R.N.¹.

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Slezina je drugi po učestalosti povređeni organ u tupim traumama abdomena i laparotomija i splenektomija su standardan menadžment. Operativni menadžment povreda slezine je najčešća strategija u hemodinamski nestabilnih pacijenata. Rana identifikacija pacijenata koji su na visokom riziku za neuspeh neoperativne terapije povreda slezine je esencijalna u prevenciji tog rizika. Ovo je prikaz sedmogodišnje devojčice koja je hospitalizovana zbog teške tupe povrede slezine koju je zadobila u saobraćajnoj nesreći. Učinjena je urgentna splenektomija.

Cljučne reči: traumatska ruptura.

UVOD

Slezina je najveći limfoidni organ u kome se stvaraju celularne i humoralne strukture. Odgovorna je u stvaranju imunog odgovora na antigene (1). Prvi publikovani podaci o neoperativnom terapijskom pristupu zbog tupe povrede slezine datiraju unazad 40 godina (2). Prvu splenektomiju je izveo 1678. godine Nicolaus Mathias kod povređenog gde je došlo do prolapsa slezine kroz zadobijenu ranu (3). Dr Vojislav Subotić je 1988.g u Beogradu izveo prvu splenektomiju zbog "lutajuće slezine".

Izvestan broj bolesnika sa rupturom slezine se može tretirati konzervativno. Međutim, kod masivne destrukcije parenhima praćene povredom krvnih sudova hilusa splenektomija je najbezbednija metoda. U tom slučaju se mora misliti na postsplenektomicnu sepsu i trombozu.

Stopa splenektomije u dečjoj populaciji na osnovu istraživanja Jeremy T i saradnika (4) u studiji publikovanoj 2012. godine iznosi 11%. Ovi autori navode da su savremene metode neoperativnog lečenja uticale na opadanje stope splenektomija. Zanimljiv je njihov podatak da ruralna lokacija može biti nezavistan prognostički faktor za uspeh operativnog načina lečenja. Studija Justin Lee i saradnika (5), takođe publikovana 2012. godine je obuhvatila decu i adolescente do 18. godine života. Tokom studiranog trogodišnjeg perioda zaključili su da je stopa splenektomija opala sa 18,25% na 10,86%. Operativni način lečenja asociroao je sa porastom dana hospitalizacije (9,15 vs. 6,52) i povećanjem ukupnih bolničkih troškova (74,981 \$ vs. 36,156 \$). Takođe navode da su slučajevi praćeni u ruralnim sredinama češće podvrgavani hirurškoj terapiji (splenektomiji) u odnosu na nehiruršku, sa statističkom značajnošću $p < 0,001$.

Gradiranje stepena oštećenja slezine od I-V kod tupe traume slezine (Splenic Injury Scale) utemeljeno je kriterijumima American Association for the Surgery of Trauma (6).

Tabela 1. Stepenovanje tupe traume slezine

Stepen	Opis povrede
I	Laceracija <1cm dubine parenhima; Subkapsularni hematoma <10% površine slezine;
II	Laceracija 1-3cm dubine parenhima bez zahvatanja trabekularnih krvnih sudova; Subkapsularni hematoma 10-50% površine slezine; Intraparenhimski <5cm u dijametru;
III	Laceracija > 3 cm dubine parenhima ili zahvaćenost trabekularnih krvnih sudova; Subkapsularni hematoma >50% površine slezine ili rastući, intraparenhimski >5cm ili rastući;
IV	Laceracija uključuje segmentne ili hilarne krvne sudove sa signifikantnom devaskularizacijom (>25% slezine);
V	Potpuna destrukcija tkiva slezine;

CILJ

Ukazati na neophodnost sveobuhvatne dijagnostičke, radiološke i hemodinamske inicijalne evaluacije bolesnika sa tupom povredom abdomena zbog preduzimanja adekvatne terapije.

PRIKAZ SLUČAJA

Devojčica starosti 7 godina primljena kao hitan slučaj u kliniku Hirurgije zbog jakih bolova u trbuhu zbog povreda zadobijenih u teškoj saobraćajnoj nesreći. Pri prijemu svesna, bradipsihična, lako dispnoična, izrazito blede kože. KP 95/60 mmHg, srčana frekvencija 125/minuti. Abdomen lako iznad ravnog grudnog koša, difuzno tvrd i bolno osetljiv. Inicijalne laboratorijske analize : Hgb 100 g/L, Er 3,0 x 10¹²; Le 16,7 x 10⁹; AST 106 U/L; ALT 70 U/L.

Zbog evidentirane tačne kolekcije, evaluacijom gornjeg levog kvadranta abdomena primenom FAST im-

aging tehnike (Focused Abdominal Sonogram for Trauma), predpostavljeno je sa radi o povredi slezine. S obzirom na hemodinamsku nestabilnost naše bolesnice i uz „pozitivan“ FAST koji demonstrira hemoperitoneum odustalo se od budućih imaging metoda i bolesnica je odmah upućena u operacionu salu. Intraoperativni nalaz dokazao je izrazito tešku, centralnu rupturu slezine sa povredom hilarnih krvnih sudova što je iniciralo primenu 2 U/L krvi.

DISKUSIJA

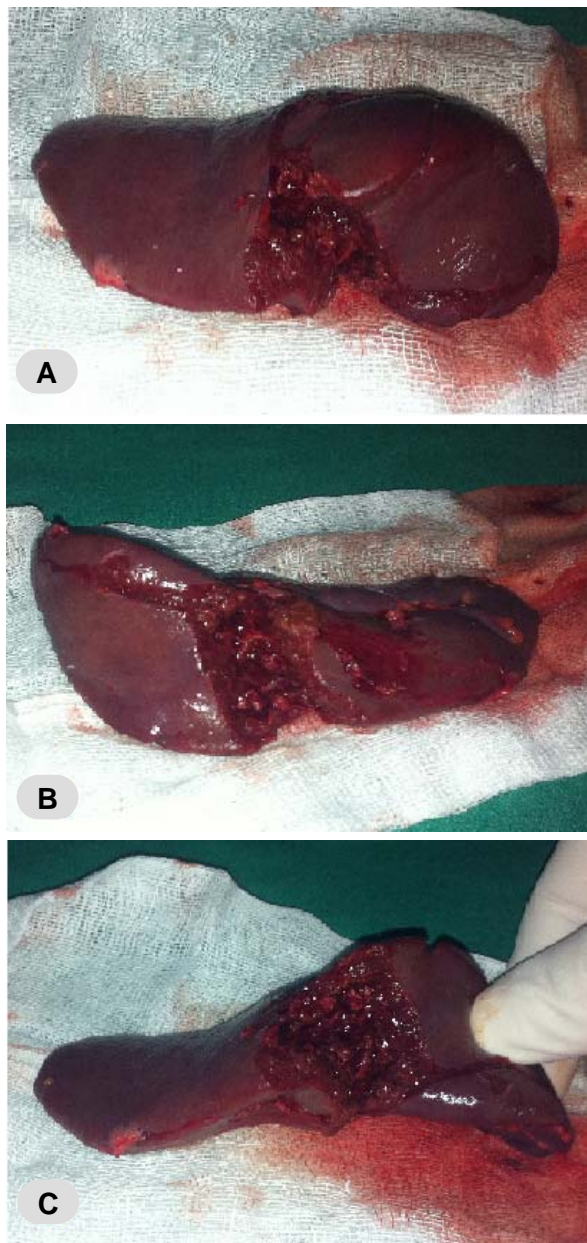
Naša bolesnica je podvrgnuta urgentnoj splenektomiji 40 minuta od momenta prijema. Urgentna splenektomija je definisana ukoliko se realizuje unutar 6 sati od prijema, što zapravo i isključuje druge oblike terapije u našem slučaju. U izveštaju National Trauma Data Bank iz 2011. Godine (7) ističe se da je od ukupnih 507202 bolesnika hospitalizovanih zbog tupe traume slezine urgentna splenektomija realizovana kod 1104 (9,4%) bolesnika pri čemu nije nađena korelacija između urgentne splenektomije i intrahospitalnog mortaliteta. Ovaj rezultat je generalno ohrabrujući i podudaran je sa prikazom našeg slučaja. Pravovremeno izvedena adekvatna hirurška procedura, odsustvo politraume i preegzistentne bolesti slezine su prognostički bitni kod naše bolesnice.

Od značaja je studija Jim J i saradnika (8) publikovana 2008. godine na uzorku od 413 dece starosti ≤ 14 godina koja navodi da je urgentna splenektomija unutar 6 sati od prijema primenjena kod 31% bolesnika i da je totalna splenektomija zapravo bila najčešća procedura (83%). U studiji se takođe ističe da je operativni tretman neophodan u približno 50% pedijatrijskih bolesnika sa visokim stepenom tupe povrede slezine, sto je podudarno sa našim slučajem. Zabrinjavajući podatak ove studije je da čak 16% pedijatrijskih bolesnika zahteva odloženu operaciju. Zaključuje se da je neophodna adekvatna individualna inicijalna procena kod tupih povreda slezine.

Studija K K Tan i saradnika (9) publikovana 2010. godine ističe da je 9/42 bolesnika podvrgnuto urgentnoj splenektomiji. Oni su inicijalno imali niže vrednosti SKP (prosečno 107 mm Hg) i Hgb (prosečno 107 g/L) kao i veći stepen povrede slezine u odnosu na bolesnike lečene neoperativno. U istraživanju van der Vlies CH i saradnika (10), na uzorku od 117 pedijatrijskih bolesnika, ističe se signifikantan broj dece sa tupom povredom slezine kojoj neoperativni menadžment nije bio terapija izbora što je podudarno sa našim prikazom. U studiji E. A. Agbakwuri i saradnika (11) na uzorku od 73 bolesnika starosti 3-65 godina sa tupom povredom slezine, 93,8% je podvrgnuto hirurškoj terapiji. Faktori koji su bili odlučujući u izboru terapije bili su: starost bolesnika, uzrok povrede (pri čemu su tupe povrede slezine bile zastupljene u čak 95,9% slučajeva), vrednost sistolnog krvnog pritiska pri prijemu, vrednost srčane frekvence pri prijemu, potreba za intraoperativnim transfuzijama krvi >1 U/L, količina hematoperitoneuma.

Srčana frekvencija pri prijemu naše bolesnice iznosila je 125/min. U istraživanju Nwomeh BC i saradnika (12) koje je obuhvatilo 343 pedijatrijska bolesnika hospitalizovanih zbog tupe povrede slezine, ističe se da je srčana frekvencija pri prijemu $129 \pm 20,1$ /minuti statistički visoko korelirala sa urgentnom splenektomijom kao terapijskim izborom. Ovom studijom je takođe dokazano da ekstravazacija kontrasta na CT-u visoko korelira sa opera-

tivnom terapijom mada ima i suprotnih stavova. Studija Burlew CC i saradnika (13) publikovana 2012. godine na uzorku od 241 bolesniku dokazala je da ekstravazacija kontrasta na inicijalnom CT-u nije absolutna indikacija za operativni način lečenja kod tupih povreda slezine. Cloutier DR i saradnici (14) u svom istraživanju na 107 pedijatrijskih bolesnika zaključuju da ova pojava nema mesto u predviđanju odložene rupture slezine i odabiru terapije kod tupih povreda slezine. Učinjena FAST imaging tehnika dokazala je hematoperitoneum.



Slika 1. (A, B, C) Tupa povreda slezine IV stepena

Ballard RB (15) navodi da FAST imaging ima senzitivnost u do 80-85% slučajeva tupih trauma slezine, mada Coley BD i saradnici (16) ističu insuficijentnost ove metode u odnosu na CT abdomena ali kod hemodinamski stabilnih bolesnika. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika u operacionu salu se odlazi bez prethodno učinjenog CT-a abdomena, što je podudarno sa prikazom

naše bolesnice a podržano je studijom Willmanna JK i saradnika (17).

Jedini absolutni kriterijum koji imperativno nalaže urgentnu splenektomiju kod tupih povreda slezine jeste hemodinamska nestabilnost, što potenciraju rezultati studije Orchsnera MG i saradnika (18). Oni ističu da su osnovni prediktori neuspeha neoperativnog tretmana i donošenja odluke o operaciji upravo hemodinamska nestabilnost, izrazen hematoperitoneum, kao i povreda slezine IV i višeg stepena. Njihovi rezultati su podudarni sa našim. Trogodišnja studija sprovedena od strane University of Southern California Medical Center Los Angeles (19) na 105 ispitanika hospitalizovanih zbog tupe povrede slezine, zaključuje da je 52/105 (44%) podvrgnuto urgentnoj splenektomiji. Neophodnost hirurškog tretmana participanata njihove studije bio je determinisan padom sistolnog krvnog pritiska <90 mm Hg uprkos adekvatnoj parenteralnoj resuscitaciji, potrebom za intraoperativnim transfuzijama krvi >4 U/L u cilju održanja vrednosti Hgb >100g/L, sa razvojem peritonealne reakcije i sa krvarenjem iz slezine.

Kod naše bolesnice intraoperativno je zadovoljen kriterijum visokog, IV stepena traume slezine (Splenic Injury Scale). Evidentna je teška, centralna ruptura ovog organa, praćena subkapsularnim hematomom i povredom hilarnih krvnih sudova. Ova teška morfo-funkcionalna trauma slezine, praćena hemodinamskom nestabilnošću absolutno opravdava realizovanje urgentne splenektomije.

U literaturi je u različitom procentu postignut uspeh nehirurškim metodama. Najčešće su u pitanju selekcionirani pacijenti sa nižim stepenom oštećenja slezine (I-III) tupom traumom, nisu bili hemodinamski kompromitovani i nisu zahtevali intraoperativno >1U krvi. Nedovoljno je studija koje su pratile uspeh hirurškog i nehirurškog lečenja u pedijatrijskoj populaciji. Barone i saradnici (20) u 83% slučajeva navode uspeh nehirurškog lečenja, pri čemu je svega 4 bolesnika bilo sa teškim stepenom oštećenja slezine (III-IV stepen). Takođe studija Pachtera i saradnika (21) navodi 98% uspeh nehirurškim lečenjem, pri čemu je 5 bolesnika imalo oštećenje slezine IV/V stepena.

U studiji Moore i saradnika oštećenja slezine III stepena i iznad zahtevala su neodložnu operaciju što je podudarno sa našim slučajem.

ZAKLJUČAK

Povreda slezine visokog stepena (IV-V) nastala tupom traumom abdomena zahteva urgentnu splenektomiju. Opseg hirurškog tretmana u ostalim stepenima tupe povrede slezine direktno zavisi i od nivoa tehničkih mogućnosti koje stoje na raspolaganju hirurгу. Terapijski izbor treba bazirati na optimalnoj inicijalnoj dijagnostičkoj evaluaciji, hemodinamskoj i radiografskoj.

LITERATURA

1. Anna M Lznch, MD, Rajenda Kapila, MD. Infectious disease emergencies overwhelming postsplenectomy infection. *Infections Disease Clinics of North America*, vol. 10, number 4. December 1996.
2. Easter n Association for the Surgery at Trauma. Buntiver and spleen injuries nonoperative management 2003.
3. Sherman R. Rationale for and method of splenic preservation for knowing trauma. *Surg Clin N Am* 1981;61:127-134.
4. Jeremy T. Aidlen, MD; Francois I. Luks, MD. Management of Pediatric Splenic Injury: We Agree, More or Less. *Arch Surg* 2012; 147(5):441-442.
5. Justin Lee, MD; Kevin P. Moriarty, MD; David B. Tashjian, MD. Management of Pediatric Splenic Injury. *Arch Surg* 2012, 147(5): 437-44.
6. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, Shackford SR, Malangani MA, Champion AR. Organ injury scaling: spleen and liver(1994 revision). *J Trauma* 1995; 38 : 323-326.
7. Zarzaur BL, Crose MA, Fabian TC. Variation in the use of urgent splenectomy after blunt splenic injury in adults. *J Trauma* 2011 Nov; 71(5):1333-9.
8. Jim J, Leonardi MJ, Cryer HG, Hiatt JR, Shew S, Cohen M, Tillou A. Management of high - grade splenic injury in children. *Am Surg* 2008 Oct; 74(10):988-92.
9. K K Tan, MRSC(Edin), M T Chiu, FRSC(Edin), A Vijayan, FRSC(Edin). Management of Isolated Splenic Injuryries after Blunt Trauma: An Institutions Experience over 6 years. *Med J Malaysia Vol* 65 No 4 December 2010.
10. van der Vlies CH, Saltzherr TP, Wilde JC, Van Delden OM, de Haan RJ, Goslings JC. The failure rate of nonoperative management in children with splenic or liver injury with contrast blush on computed tomography: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2010 May; 45(5): 1044-9.
11. E. A Agbakwuru, A. A Akinkuolle, O. A Sowande, O. A Adisa, O. J. Alatise, U. U Onakpoya, O. Uhumwango, A. R. K Adesukanmi. Splenic injuries in a Semi Urban Hospital in Nigeria. *East and Central African Journal of Surgery*. Volume 13, Number 1-March/April 2008.
12. Nwomeh BC, Nadler EP, Meza MP, Bron K, Gaines BA, Ford HR. Contrast extravasation predict the need for operative intervention in children with blunt splenic trauma. *J Trauma* 2004 Mar; 56(3): 537-41.
13. Burlew CC, Komblith LZ, Moore EE, Johnson JL, Biffl WL. Blunt trauma induced splenic blushes are not created equal. *World J Emerg Surg* 2012 Mar 30; (7):8.
14. Cloutier DR, Baird TB, Gormley P, McCarten KM, Bussey JG, Luks FI. Pediatric splenic injuries with a contrast blush: successful nonoperative management without angiography and embolisation. *J Pediatr Surg* 2004 Jun; 39(6): 969-71.

15. Ballard RB, Rozycki GS, Newman PG, Cubillos JE, Salomone JP, Ingram WL, Feliciano DV: An algorithm to reduce the incidence of false-negative FAST examinations in patients at high risk for occult injury. Focused assessment for the sonographic examination of the trauma patients. *J Am Coll Surg* 1999; 189:145-151.
16. Coley BD, Mutabagani KH, Martin LC, Zumbege N, Cooney DR, Caniano DA, Besner GE, Groner JI, Shiels WE. Focused abdominal sonography for trauma (FACT) in children with blunt abdominal trauma. *J Trauma* 2000 May; 48(5): 902-6.
17. Wilmann JK, Roos JE, Platz A. Multidetector CT: detection of active hemorrhage in patients with blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol.* Aug 2002; 179(2): 437-44.
18. Orchsner MG: Factors of failure for nonoperative management of blunt liver and splenic injuries. *Worlds J Surg.* 2001 Nov; 25(1): 1393-6.
19. George C. Velmahos, MD, PhD; Linda S. Chan, PhD; Eman Kamel, MD; James A. Murray, MD. Nabil Yassa, MD; Deborah Kahaku, RN; Thomas V. Berne, MD; Demetrios Demetriades, MD, PhD. Nonoperative Management of Splenic Injuries Have We Gone Too Far? *Arch Surg* 2000; 135(6): 674-681.
20. Barone JEBurns Gsrehlak SA et al. Management of blunt splenic trauma in patients older than 55 years: Southern Connecticut Regional Trauma Quality Assurance Committee. *J Trauma* 1990; 4687-90.
21. Pachter HLGuth AAHofstetter SRSpencer FC Changing patterns in the management of splenic trauma: the impact of nonoperative management. *Ann Surg.* 1998; 227708-719.

ENGLISH

TRAUMATIC RUPTURE OF THE SPLEEN IN CHILDREN POPULATION

Lazić B, Perić D, Stanišić M, Sekulić A, Mitić R.N.
Surgical clinic, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The spleen is the second most frequently injured organ following blunt abdominal trauma and laparotomy and splenectomy was the standard management. Operative management of splenic injury is the most common strategy in hemodynamically unstable patients. Early identification of patients who are at high risk for failure of nonoperative therapy of splenic injuries is essential to prevent this risk. This is a case report about seven year old girl who was hospitalized because of severe blunt spleen trauma from traffic accident. Urgent splenectomy was performed.

Keyword: traumatic rupture

TRANSPOZICIJA VELIKIH KRVNIH SUDOVA DIJAGNOSTIKOVANA INTRAUTERINO

AUTORI

Šulović Lj.¹, Parezanović V.², Šulović N.¹

¹ Medicinski fakultet Priština u Kosovskoj Mitrovici

² Univerzitetska dečja klinika Beograd

SAŽETAK

Uvođenje fetalne ehokardiografije omogućilo je sagledavanje strukture i funkciju fetalnog kardiovaskularnog sistema, postavljanje tačne dijagnoze još u trudnoći, adekvatan nadzor trudnoće, ishoda porođaja, kao i procenu i planiranje moguće postnatalne intervencije. U radu smo prikazali trudnicu, prvotku J.S.24 gestacione nedelje (GN) kod koje je na redovnoj kontroli ginekolog, u prodilištu u Gračanici, fetalnom ehokardiografijom postavio sumnju na postojanje kompleksne urođene srčane mane (USM) ploda, najverovatnije transpozicije velikih krvnih sudova (TGA). Trudnica je upućena u Centar za fetalnu kardiologiju Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, gde je potvrđena dijagnoza, dat savet za adekvatan nadzor trudnoće, vreme, mesto i način porođaja. Porođaj je obavljen u 40GN na Institutu za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije. Beba je nakon 3 h od rođenja prenešena na intenzivnu negu Univerzitetske dečje klinike, gde je intubirana i stavljena na mehaničku ventilaciju (MV). U prvom danu života data je infuzija Prostagladina E1 i urađena balon atrioseptostomija po Rashkindu, što je pomoglo u daljem preživljavanju. Beba je operisana u 15 danu života. Mana kompletno operativno rešena, Arterial swich operacijom (ASO). Oporavljeno u dobrom opstem stanju, dve nedelje nakon operacije, dete u naručju svojih roditelja odvedeno kući u selo u centralnom Kosovu.

Ključne reči: transpozicija velikih krvnih sudova.

UVOD

Napretkom tehnologije i pravilnom edukacijom većeg broja dečjih kardiologa i ginekologa-perinatologa, fetalna ehokardiografija postala je sastavni deo savremene perinatologije(1,2).Uvođenje fetalne ehokardiografije omogućilo je sagledavanje strukture i funkciju fetalnog kardiovaskularnog sistema, postavljanje tačne dijagnoze još u trudnoći, adekvatan nadzor trudnoće, ishod porođaja, prognozu ploda, kao i ocenu moguće postnatalne intervencije, tj. planiranje pravovremenog operativnog zahvata u odgovarajućem kardiološkom centru (2,3)

U većini evropskih zemalja preporučeni period za pregled fetalnog srca jeste od 18-26 GN (1,2,3). transabdominalnom sondom 5-7,5 Primenom transvaginalne tehnike u pojedinih fetusa može se prikazati presek kroz četiri srčane komore već u 11.GN, a u svih fetusa tokom 13. GN (4).

Osnovni cilj fetalne ehokardiografije je rano prenatalno otkrivanje urođenih srčanih bolesti(5).U dječijoj kardiohirurgiji došlo je do značajnog napretka u rješavanju velikog broja urođenih srčanih mana. Najvećim napretkom smatra se korekcija transpozicije velikih arterija kojom se zamenjuje pozicije aorte i plućne arterije još u neonatalnom periodu, te tako uspostavi normalna cirkulacija vrlo brzo nakon rođenja (5,6).

PRIKAZ SLUČAJA

Trudnica , prvotka J.S u 24 GN, na rutinskoj ultrazvučnoj kontrolni trudnoće, na ginekološkoj klinici KBC Gračanica, ginekolog je posumljao na postojanje urođene srčane mane (USM) ploda , najverovatnije TGA. Pacijentkinja je upućena u Centar za fetalnu kardiologiju Univerzitetske Dečje klinike u Beogradu gde je u 26 GN urađen fetalni ehokardiografski pregled: "Fetalni ehokardiografski nalaz ukazuje na postojanje transpozicije velikih krvnih sudova (TGA). Mana spada u grupu anomalija koje se dobro podnosi in utero, ali zahveva intervenciju neposredno po rođenju. Potrebno je da se obavi ekspertski ultrazvuk od strane konzilijuma za fetalne anomalije u cilju isključivanja udruženih anomalija".

U 36 GN trudnica je ponovo pregledana ultrazvučno na konzilijumu za fetalne anomalije. "Fetalni ehokardiografski nalaz potvrđuje postojanje TGA, bez udruženih anomalija poloda. Potrebne dalje kontrole na Institutu za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije gde će se odrediti termin i način porođaja. Po rođenju i stabilizaciji vitalnih funkcija prevesti dete na Univerzitetsku dečju kliniku radi dalje terapije".

U 40 GN trudnica J:S. dobila je regularne kontrakcije. Iz mesta u centralnom Kosovu, gde živi, sopstvenim prevozom dovedena na Institut za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije. Nakon nekoliko sati od prijema porodila

se prirodnim putem, kada je rođeno muško dete teško 3400gr/51cm. AP 8. Postpartalni tok protekao uredno. Dete prevedeno na UniverzitetSKU dečju kliniku 3h po rođenju, smešteno na odeljenje neonatalne intenzivne nege i priključeno na aparat za mehaničku ventilaciju. (MV).

Prvi posnatalni ehokardiografski pregled: "Situs solitus. Venske drenaže normalne. Na intraatrijalnom septumu (IAS-u) nalaze se dva punktiformna otvora beznačajnog restriktivnog L-D šanta. A-V sklad. AV valvule normalne morfologije. Intraventrikularni septum (IVS) očuvanog integriteta. Leva komora normalnih dimenzija i kontraktilnosti .V-A nesklad. Aorta i plućna arterija proporcionalne veličine. Color Dopplerom se prikazuje na tipičnom mestu protok ductusa arteriosusa (DAP-a).

DG: Transpositio vasorum (TGA) IAS-a sa punktiformnim ASD-om, DAP."

Indikovana nastavak infuzije Prostaglandina E1 i hospitalizacija na intenzivnoj nezi. Istog dana planirana kateterizacija i urađena balonatrioseptostomija po Rash-kindu, što je pospešilo mešanje krvi na nivou ASD i DAP i omogućilo zadovoljavajuću saturaciju O₂ i isključivanje sa aparata za MV. Nakon toga pripremljena dokumentacija prikazana kardiohirurškom konzilijumu, gde je postavljena indikacija za kompletnu hirušku korekciju mane.

U 15-om danu života učinjen je operativni zahvat u opštoj anesteziji uz primenu kardipulmonalnog Bypassa. Operativne dijagnoze: Correctio anatomica Arterial switch operation (ASO) cum lecompte maneuver, Ligatura DAP-a, sutura ASD II directa. (otpusna lista br 4530/09)

Postoperativno novorođenče hemodinamski stabilno, tahikardično SF 250/min, na umerenoj inotropnoj stimulaciji (Adrenalin, Milrinon). Na kontrolisanoj mehaničkoj ventilaciji zadovoljavajuće gasne razmene i saturacije. U ranom postoperativnom toku učinjena je sinhronizovana DC kardioverzija ali bez uspeha. Primenjena je antiaritmijaska terapija u bolusu (Amiodaron) potom nastavljena kontinuirana terapija istim, te postepeno dolazi do usporenja SF, a potom i uspostavljanja sinusnog ritma. Šestog postoperativnog dana isključena inotropna potpora i isključena antiaritmijaska terapija. Sedmog postoperativnog dana extubirano, potom na oksigeno terapiji, dobre gasne razmene. Dalji tok komplikovan kompletnom atelektazom levog plućnog krila, te je ponovo intubirano. U daljem toku stabilno i prevedeno na odeljenje poluintenzivne nege u dobrom opštem stanju. Dalji oporavak na odeljenju protiče uredno. Sprovodi se fizikalni tretman, nastavlja diuretska terapija, vraća per os unos, Kontrolni RTG, EKG i laboratorijski nalazi uredni.

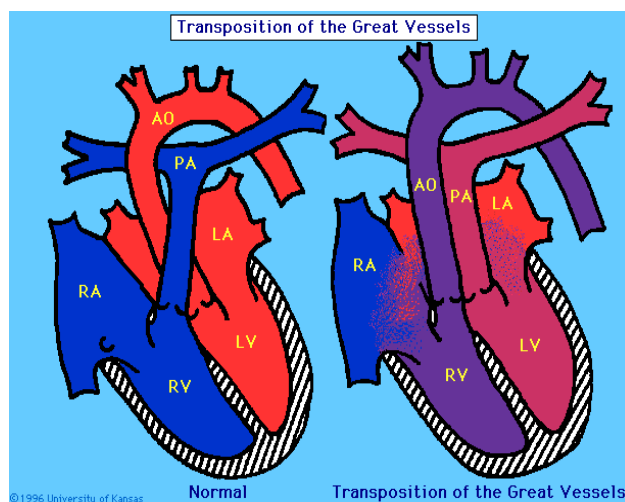
U 15-estom postoperativno danu dete planirano za otpust kući.

Ehokardiografski nalaz na otpustu: "IAS očuvanog integriteta. AV valvule normalne morfologije, pokreta i protoka. IVS očuvanog integriteta. Leva komora normalnih dimenzija, dobre kontraktilnosti (LVD 26 mm, LVS 17 mm, FS 0.36). Aorta, na korenu prečnika 11 mm, normalne brzine protoka, bez hemodinamski značajne regurgitacije. Plućna arterija na anulusu prečnika 11 mm, trivelarne valvule, normalne brzine protoka, bez hemodinamski značajne regurgitacije. U perikardu sada nema značajne količine slobodne tečnosti. Dg: St. post. op transpositio vasorum (TGA).

Komentar: nalaz odgovara odlično korigovanoj urođenoj srčanoj mani. Terapija nije potrebna. **DISKUSIJA**

Strukturne anomalije srca i velikih krvnih sudova relativno su često zastupljene u opštoj populaciji. Incidencija se kreće od 8 do 9 na 1.000 živorodne dece(7,8,9). Značaj ranog pregleda embrionalnog srca na kraju I trimestra trudnoće (11-13GN), daje izbor za prekid trudnoće još u prvom trimestru ako se radi o teškoj srčanoj mani, ili se dobije dragoceno vreme za druge dijagnostičke procedure i konačnu dijagnozu (7,8). Ukoliko se radi o operabilnoj srčanoj mani, kontaktira se referentni kardiohirurški centar pod čijim nadzorom će biti dalji tok trudnoće, vreme i mesto porođaja, kako smo se mi rukovodili pri kontroli naše pacijentkinje i njenog ploda. Na taj smo način značajno povećali šansu za preživljavanje deteta i uspeh operativnog tretmana.

Transpozicija velikih arterija proizilazi iz jednostavnog embriološkog defekta koji dovodi do abnormalne separacije zajedničkog trunkusa arteriozusa (9). Napred smeštena aorta izlazi iz infundibuluma desne komore, a pozadi smeštena plućna arterija polazi iz leve komore (slika 1). Plućna i sistemska cirkulacija su paralelne.

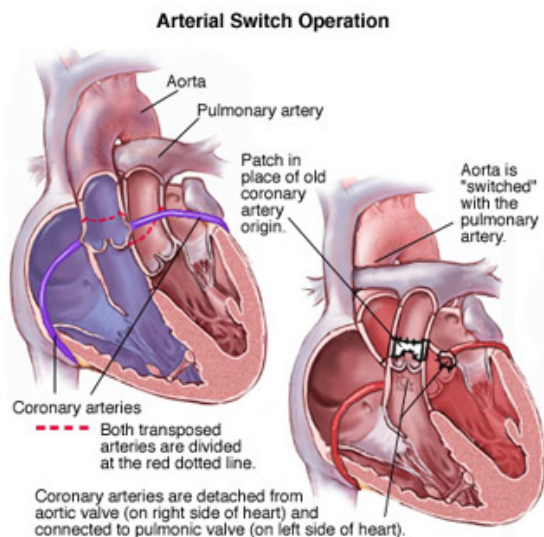


Slika 1. Patofiziologija i hemodinamika zdravog srca i srca sa TGA

Ova anomalija nije problem pre rođenja, intrauterino, ali ne može opstati nakon rođenja, sem ako ne postoji bidirekcionni šant na nekom od mesta. Mešanje oksigenisane i redukovane krvi se može desiti između između aorte i plućne arterije preko ductusa arteriozusa zbog čega smo našoj bebi davali kontinuirane infuzije Prostaglandina E1(PGE1) sve do operacije. Terapija PGE1 je dovela do revolucionarnih dostignuća u zbrinjavanju novorođenčadi sa kritičnim kongenitalnim srčanim bolestima. Sada je moguće otvoriti i održavati prolaz duktusa arteriozusa putem konstantne intravenske infuzije PGE1. Ovaj postupak je prva linija terapije u bilo kog novorođenčeta sa suspektom cijanogenom srčanom manom. U transpoziciji velikih arterija mešanje oksigenisane i redukovane krvi je signifikantno bolje kada je duktus arteriozus otvoren (9,10,11).

Takođe je neophodno mešanje krvi između leve i desne pretkomore preko razvučenog foramena ovale ili pravog atrijalnog septalnog defekta. U našeg pacijenta

na IAS-u bio je vrlo mali otvor, koji nije bio adekvantan pa smo već u prvom danu života kateterizacijom napravili balonatrioseptostomiju po Rachindu, kako bi poboljšali saturaciju krvi kiseonikom. Kreiranje atrijalnog septalnog defekta je neophodno za poboljšanje saturaciju kiseonikom, naročito u situaciji kada kompletna kardiološka evaluacija nije odmah moguća i pristupačna (7,12,13).



Slika 2. Arterial switch operacija

Novorođenčad sa TGA obično izgledaju najnormalnije jer najčešće nemaju pridružene druge kongenitalne

anomalije. Ona su cijanotična i srednje tahipnoična ali nisu u respiratornom distresu. Kod neadekvatnog mešanja ona razvijaju ozbiljnu hipoksemiju pa se može javiti i progresivna metabolička acidoza. Kod našeg malog pacijenta zbog lošeg mešanja krvi bila je neophodna mehanička ventilacija u prvim satima po rođenju. Primena prostanglandina i kateterizaciona procedura po Rachindu je omogućila extubaciju bebe i isključivanje aparata za MV do operacije (7). Arterial switch operacija (slika 2) je metod izbora u korekciji transpozicije krvnih sudova. Arterial switch je prvi put uspešno izveo Jatane 1982god.(14)

ZAKLJUČAK

Vrednost fetalne ehokardiografije, naročito rane, u suvremenoj perinatologiji ne leži samo u ranom otkrivanju fetusa sa urođenom srčanom manom, već i u indirektnoj mogućnosti ranog odabira adekvatne terapije, vođenja trudnoće i porođaja i odabir fetusa za rana genetska ispitivanja.

Napredak u ranom rešavanju TGA kao kompleksne srčane mane koja je inkompatibilna sa životom ukoliko se na vreme ne prepozna, svojevrsno je povećao značaj fetalne ehokardiografije. Interval od rođenja deteta sa teškom srčanom manom do eventualne hiruške intervencije zahteva saradnju stručnih timova i kompleksan kardiološki tretman.

LITERATURA

1. Hamar BD, Dziura J, Friedman A, Kleinman CS, Copel JA. Trends in Fetal Echocardiography and Implications for Clinical Practice 1985 to 2003. *J Ultrasound Med* 2006;25:197-202.
2. Rottem S, Bronstein M, Thaler I, Brandes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet* 1990;1:444-5. 9.
3. Volpe P, Stanziano A, Volpe G, Gentile M. Early transvaginal echocardiography. In: Kurjak A, Arenas JB (eds). *Transvaginal sonography*. New Delhi: Jaypee, 2005;96-104.
4. Thangaroopan M, Wald RM, Silversides CK, Mason J, Smallhorn JF, Sermer M et al. Incremental diagnostic yield of pediatric cardiac assessment after fetal echocardiography in the offspring of women with congenital heart disease: a prospective study. *Pediatrics* 2008;122:472.
5. Sklansky MS. Prenatal screening for congenital heart disease: a moving proposal. *J Ultrasound med* 2007; 26:1-7.
6. Huggon IC. Practical guide to fetal echocardiography. *Prenat Neonat Med* 2001; 6:38-53.
7. Marton U, Stanojević M, Mišković B, Kurjak A. Fetalna ehokardiografija *Medicina* 2008, Vol. 44, No. 3-4, p. 211-228
8. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the "basic" and "extended basic" cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:107- 113.
9. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900.
10. Browning Carmo KA, Barr P, West M, Hopper NW, White JP, Badawi N. Transporting newborn infants with suspected duct dependent congenital heart disease on low-dose prostaglandin E1 without routine mechanical ventilation [see comment]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2007;92 (2):F117- F119
11. Grubbs TC Jr, Kraft NL. Neonatal transport issues with prostaglandin E1 infusions. *Air Med J.*2002;21 (3):8- 12
12. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the Performance of Fetal Echocardiography *J Ultrasound Med* 2010..
13. American College of Radiology. ACR Practice Guideline for Performing and Interpreting Diagnostic Ultrasound Examinations. Reston, VA: American College of Radiology; 2006.
14. Jatane AD, Fontes VF, Souza LCB, et al. Anatomic correction of trasposition of the great arteris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:20-6.

15. Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, Jonas RA, Mavroudis C, Blackstone EH. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:1-10.
16. Konstantinov IE, Williams WG. Atrial switch and Rastelli operation for congenitally corrected transposition with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *Operative Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2003;8:160-6.

ENGLISH

TRANSPOSITION OF A GREAT ARTERIES- PRENATAL DIAGNOSIS

Šulović Lj.¹, Parezanović V.², Šulović N.¹

¹Medical faculty of Priština in Kosovska Mitrovica

² University Children's Hospital

SUMMARY

The introduction of fetal echocardiography allow assessment of the structure and function of the fetal cardiovascular system, installation of more accurate diagnosis of pregnancy, adequate supervision of pregnancy, birth outcomes, and evaluation and planning of possible postnatal intervention. In this paper we present a pregnant woman, primipara J.S.24 gestation weeks (GW) in which the control of the regular gynecologist in ob/gyn ambulance in Gračanica, fetal echocardiography put a doubt on the existence of complex congenital heart disease (CHD) , probably transposition of great arteries (TGA) . A pregnant woman was referred to the Center for Fetal Cardiology, University Children's Hospital in Belgrade, where the diagnosis is confirmed, the advice given adequate supervision of pregnancy, time, place and manner of delivery. The delivery was done in the 40GN Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia. The baby after 3 h of birth was transferred to the intensive care unit of the University Children's Hospital, where he was intubated and intubate, and mechanically ventilate (MV). The first day of life is given Prostagladina E1 infusion and underwent balloon atrioseptomija by Rashkindu, which has helped to further survival. The baby was operated on day 15 of life. CHD fully operational resolved by Arterial swich operation (ASO). Recovered in good condition , two weeks after surgery, the child in the arms of their parents were taken to a house in a village in central Kosovo.

Keywords: transposition of a great arteries

DOWN SINDROM OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE

AUTORI

Mirković M. ¹, Jakšić V. ¹, Žorić L. ¹, Vukša D. ¹, Stamenković D. ¹, Djokić O. ¹, Petković Z. ²

¹ Klinika za Očne bolesti, Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

² Interna klinika, Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Down sindrom je najčešća hromozomska abnormalnost koja je najčešće uzrokovana prekobrojnim 21. hromozomom (trizomija 21), redje translokacijski s masom dužeg q-kraka 21. hromozoma najčešće na jedan hromozom iz 14. para. Širok spektar oftalmoloških oboljenja kod osoba sa DS uključuje strabizam (najčešće esotropiju), nistagmus, kongenitalnu ili stečenu kataraktu i refrakcione anomalije (miopija, astigmatizam, redje hipermetropija) koje potencijalno dovode do signifikantnog oštećenja vidne oštrine. Osobe sa Down sindromom imaju koso postavljene oči, epikantne nabore i hipertelorizam, česti su keratokonus, blefaritis, ektropion, infantilni glaukom, povećani broj retinalnih krvnih sudova koji prelaze granicu papile vidnog živca, horoidalna kongestija, elongacija cilijarnih nastavaka i fokalna hiperplazija pigmentnog epitela retine. Ozbiljna intelektualna oštećenja obolelih od DS često onemogućavaju pravilnu prezentaciju oftalmoloških oboljenja.

Ključne reči: Down sindrom, oftalmološke manifestacije, katarakta.

UVOD

Down sindrom je hromozomska abnormalnost koja je najčešće uzrokovana prekobrojnim 21. hromozomom (trizomija 21). To je najčešća trizomija kod živorođenih čije je simptome prvi opisao Langdon Down 1866. godine. U zavisnosti od strukture populacije u pogledu majčinih godina i od korišćenja prenatalnog testiranja, incidenca Downovog sindroma kreće se u rasponu od 1: 600 do 1:1000 živorođene dece, tako da je ona najčešća hromozomska abnormalnost. Učestalost trizomije 21 pokazuje visoku korelaciju sa godinama majke sa porastom od 1:2500 živorođenih kod žena od 20 godina do 1:50 kod žena od 45 godina i starijih.

Etiologija DS se vezuje za prekobrojni 21 hromozom, verovatno zbog greške u hromozomskoj separaciji u mejozi, ili za njegov duži, q krak, koji se slobodan ili u translokaciji nalazi u kariotipu osoba sa DS.

Patogeneza DS, kao i drugih trizomija nije jasna. Deca sa DS najčešće imaju 47 hromozoma sa prekobrojnim 21. Oko 5% imaju 46 hromozoma sa translokacijom na 13, 14 ili 15, najčešće na 14. Prema citogenetičkom nalazu, DS može biti slobodan (47 hromozoma, sa tri umesto dva hromozoma 21), mozaičan, sa kariogramima 46, 45 i 47 koji daju kariotip udruženih kariograma, i translokacijski s masom dužeg, q-kraka 21. hromozoma koji je prebačen na jedan veliki ili mali akrocentrični hromozom, najčešće na jedan hromozom iz 14. para.

Klinička slika DS je slična kod svih kariotipova, nema kliničkih razlika između dece sa DS uzrokovanim trizomijom 21 ili translokacijom. Mozaicizam je čest i

klinički je najblaži, kod koga kliničke manifestacije variraju od normalnog fenotipa do tipičnog Down sindroma (14). Deca sa DS su prepoznatljiva već pri porodu. Novorođenče je manje telesne težine, hipotonično, oslabljenih refleksa, slabo reaguje, više spava. Koža je hiperelastična, marmorirana. Obim lobanje je nešto manji, fontanele široko otvorene, kasne sa zatvaranjem, lice pljosnato, okruglo, sa crvenim obrazima, mali nos sa širokim korenima, kratak i debeo vrat.

Glavni sistemski znaci su: 1. Mentalna retardacija 2. Mali stas, zvonast grudni koš i žablji trbuh 3. Brahicefalija, 4. Male, okrugle ušne školjke, 5. Debeo, protruzovan jezik, 6. Kongenitalna srčani defekti, 7. Male, široke šake sa kratkim prstima, petom prstu nedostaje srednja falanga- klinodaktilija. Kratka, zdepasta stopala sa širokom prazninom između palca i drugog prsta. 8. Transverzalni palmarni i plantarni nabori, na dlanovima je česta linija četiri prsta ("majmunaska brazda"), 9. Duodenalna atrezija. Pored ovih, često postoje i pridružene mane urinarnog, skeletnog i genitalnog sistema.

Muškarci imaju hipoplastične polne organe i obično su sterilni, a osobe ženskog pola fertile. Afektirane osobe imaju visoku incidencu oboljevanja od leukemije. U kasnijem životu deca sa DS imaju usporeni psihomotorni i somatski razvoj, često, već sa 40-ak godina obole od Alzheimerove bolesti.

Glavni okularni znaci 1. Epikantni nabori i hipertelorizam 2. Esotropia, 3. Keratokonus 4. Kongenitalna ili stečena katarakta. 5. Brushfieldove mrlje, fokalna kongenzacija ili hiperplazija irisa, u vidu beličasto obojenih area na irisu koje mogu da se jave i kod normalnih osoba (9). Deca sa Down sindromom imaju koso postavljene oči

(7). Često se viđaju refracijske anomalije, miopija, nistagmus, strabizam (posebno ezotropija), keratokonus, blefaritis, ektropion, infantilni glaukom, povećani broj retinalnih krvnih sudova koji prelaze granicu papile vidnog živca, horoidalna kongestija, elongacija cilijarnih nastavaka i fokalna hiperplazija pigmentnog epitela retine.

PRIKAZ SLUČAJA

Pedesetogodišnja žena koja boluje od Downovog sindroma dovedena na pregled zbog jako oslabeledog vida na oba oka. Više godina unazad se već lečila kod oftalmologa zbog strabizma i jake kratkovidosti koja je bez mnogo poboljšanja korigovana naočarima. Neko vreme su joj propisivana kontaktna sočiva ali se ona nije dovoljno snalazila prilikom aplikacije, kao i adekvatnog održavanja sočiva bez obzira na negu koju joj je pružala njena majka. Kasnije je utvrđeno da ima keratokonus te je nošenje kontaktnih sočiva bilo nemoguće. Pre tri godine je dobila početnu kataraktu na desnom oku, a nešto kasnije i na levom. U proseku na svakih 6 meseci dovodjena je na kontrolu, kako zbog slabog vida, tako i zbog čestog pojačanog suzenja oba oka. Pri pregledu je odmah uočljivo da postoji obostrani hronični dakriocistitis, oči su suzne, a na pritisak na predeo iznad suzne kesice cedi se mukopurulentna sadržaj kroz donje suzne tačkice. Prisutan je laki epikantus, oči su koso postavljene. Na rubovima kapaka postoji crvenilo i lako perutanje kože ivice kapaka, prisutan je blepharitis. Očne jabučice su u konvergentnom položaju, postoji ezotropija sa povremenim alternansom. Ne postoji fiksacija ali bulbusi naizmenično menjaju primarni položaj, tako da su naizmenično u ezodevijaciji. Uz to je prisutan horizontalni nistagmus koji je uslovljen obostranom ambliopijom. Prosvetljavanjem oftalmoskopom crveni refleks je jako oslabljen na desnom oku a nešto jasniji na levom. Pregledom na biomikroskopu očava se obostrana istanjenost strome rožnjače, naročito u centralnim delovima. Prisutna su makulozna zamućenja u centralnim delovima obostrano, više na rožnjači desnog oka. Obe rožnjače nepravilno zakrivljene, konične.

Pri pogledu nadole prisutan Munsonov znak, potiskivanje ivice donjeg kapka prema napred u regionu keratokonusa. Keratometrijom je dobijen iregularni astigmatizam, radi se obostranom teškom keratokonusu. Prednja komora izrazito duboka obostrano. Na dužici se vide Brushfieldove mrlje, fokalna kondenzacija ili hiperplazija irisa, u vidu beličasto obojenih area. Zenica decentrirana i lako deformisana. Sočivo na mestu, skoro u potpunosti zamučeno desno, a levo sa početnim zamućenjima u korteksu u vidu sivkasto-beličastih trakastih i tačkastih zamućenja. Dublje medije oka se ne vide.

VOD = L+P+
VOS = 0.2/60
TOU = N(dig)

UZ oka - Opacitet u staklastom telu obostrano, horetina na mestu.

Na insistiranje brata, pacijentkinja je nakon adekvatne internističke i anesteziološke pripreme operisana u opštoj anesteziji. Uradjena je ekstrakapsularna ekstrakcija katarakte na desnom oku. Operativni tok je protekao bez komplikacija. U postoperativnom toku perzistirao je edem epitela i strome rožnjače, kao i nabori

m.Descemeti koji su se nakon duže lokalne primene kortikoterapije povukli. Vidna oština dve nedelje nakon operacije bila je 5/60.



Slika 1. Down-ov sindrom (A, B)

DISKUSIJA

Spektar oftalmoloških oboljenja kod trizomije 21 DS je široko opisan u oftalmološkoj i genetičkoj literaturi. Rizik od oftalmoloških poremećaja kod odraslih ljudi sa Daunovim sindromom povećava se sa starenjem. Šanse da imaju bar jedan oftalmološki poremećaj značajno se povećavaju sa godinama, odnosno stariji ispitanici imaju veći broj poremećaja od mlađih. Takođe je jasno da su kod odraslih sa Daunovim sindromom specifični oftalmološki poremećaji bliže povezani sa godinama starosti pojedinca. Refraktivne greške i astigmatizam su češće kod mlađih, dok su keratokonus (8), katarakta i blefaritis uobičajeniji kod starijih pojedinaca. Pojedine novije studije nalaze da rasprostranjenost oftalmoloških poremećaja nije bila u vezi sa težinom mentalne zaostalosti, sa izuzetkom da je kod slepih pojedinaca postojala veća verovatnoća da imaju težu mentalnu zaostalost. Kako je obrada vizuelnih informacija relativno jača strana kod osoba sa Daunovim sindromom, ovaj podatak može da ukazuje na atipično teške posledice koje oštećenje vida

ostavlja na kognitivni razvoj. Evenhuis i drugi (4) zaključili su da kod osoba sa mentalnim poteškoćama, oštećen vid pogoršava već postojeće stanje. Kod osoba sa Daunovim sindromom oftalmološki poremećaji imaju negativni uticaj na adaptivno ponašanje i kognitivne funkcije koje se oslanjaju na obradu vizuelnih podataka (10). Takođe je uočeno da nemaju svi oftalmološki poremećaji jednak negativni efekat na adaptivno ponašanje ili kogniciju. Slepilo ima najštetniji efekat na bihevioralne veštine i kognitivno funkcionisanje.

Katarakta je najrasprostranjenij oftalmološki poremećaj zabeležen kod ispitanika sa DS. Kao što je očevidno, zastupljenost raste sa starošću (16,2% kod ispitanika starijih od 45 god), a ispitivanja pokazuju da su osobe sa Daunovim sindromom bile značajno mlađe od osoba opšte populacije u vreme dijagnoze (1, 13). To je u skladu sa brojnim literaturnim podacima koji pokazuju da ljudi sa Daunovim sindromom pokazuju neke znake ubrzanog biološkog starenja (12). Pri početnoj dijagnozi, obično se odraslima sa Daunovim sindromom nije prepisivalo lečenje i retko su prijavljeni slučajevi operacije katarakte (5). U našoj dosadašnjoj oftalmološkoj praksi mi smo operisali samo jednu kataraktu kod osobe sa DS. Porast prevalencije katarakte kod osoba sa DS sa starošću može biti rezultat porasta nivoa CuZn-SOD.

Ovo podizanje nivoa superoksid dizmutaze može dovesti do porasta nivoa hidrogenperoksidaze i hidroksilnih radikala i drugih slobodnih radikala koji povećavaju rizik od kataraktogeneze. Na osnovu nalaza mnogih studija, blefaritis i konjuktivitis, zapaljenjska oboljenja oka, su česti kod osoba sa Daunovim sindromom. Blefaritis je možda povezan sa uskim, nagnutim palpebralnim fisurama koje su karakteristične za Daunov sindrom, ili sa povećanom podložnosti na

infekcije povezane sa uticajem trizomije 21 na imuni sistem (2, 6, 7).

Istraživanja mnogih autora imaju važne implikacije na oftalmološku negu odraslih sa Daunovim sindromom. Velika učestalost oftalmoloških poremećaja ukazuje na potrebu za periodičnim procenama stanja odraslih ljudi sa Daunovim sindromom, kako bi se identifikovale promene kao posledica starenja i druga patološka stanja oka. U zvaničnom saopštenju asocijacije IASSID, Evenhuis i Nagtzaam (3) su predložili da planirani pregledi vida i ispitivanja odraslih sa Daunovim sindromom treba da počnu do 30. godine i da se sprovedu barem svakih pet godina. Puechel i sar. (9) pak predlažu češće procene stanja - barem svake 2 godine kod odraslih pacijenata sa Daunovim sindromom uz povećanje učestalosti sa starenjem pacijenta.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo pacijentkinju sa DS koja ima širok spektar oftalmoloških poremećaja. Skoro sva oboljenja oka koja su udružena sa DS, a opisana su u literaturi pronađena su kod naše pacijentkinje. Visoka prevalenca oftalmoloških oboljenja koja dovode do ozbiljnih oštećenja vida kod osoba sa DS zahteva periodičnu evaluaciju i pojedinačni tretman oboljenja ne samo kod dece, već i kod odraslih osoba sa Daunovim sindromom. Dosadašnja saznanja potvrđuju potrebu za redovnim pregledima oka, i da mogućnost narušenog vida treba da se istraži kad god dođe do pada u funkcionalnim sposobnostima kod starijih ljudi sa Daunovim sindromom.

LITERATURA

1. Basant K Puri, Iqbal Singh: Prevalence of cataract in adult Down's syndrome patients. *Annals of General Psychiatry* 2010,9 (Suppl 1):S152
2. Catalano RA. Down syndrome. *Survey of Ophthalmology*. 1990;34(5):385-398.
3. Evenhuis HM, Nagtzaam LMD, editors. Early Identification of Hearing and Visual Impairment in Children and Adults with an Intellectual Disability. Manchester, UK: IASSID International Consensus Statement. SIRG Health Issues; 1998.
4. Evenhuis HM, Sjoukes L, Koot HM, Kooijman AC. Does visual impairment lead to additional disability in adults with intellectual disabilities? *Journal of Intellectual Disability Research*. 2009;53(1):19-28
5. Gardiner C, Lanigan B, O'Keefe M. Postcataract surgery outcome in a series of infants and children with Down syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1112-6.
6. Haymes SA, Johnston AW, Heyes AD. Relationship between vision impairment and ability to perform activities of daily living. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2002;22(2):79-9.
7. Liyanage S, Barnes J. The eye and Down's syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*. 2008;69(11):632-634.
8. Ozcan AA, Ersoz TR. Severe acute corneal hydrops in a patient with Down syndrome and persistent eye rubbing. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007 Jun;39(2):158-60.
9. Pueschel SM, Anneren G, Durlach R, Flores J, Sustrova M, Verma IC. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. *International League of Societies for Persons with Mental Handicap (ILSMH) Acta Paediatrica*. 1995;84(7):823-827.
10. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1985;99(6):659-663
11. Sharon J, Krinsky-McHale, Edmund C, Jenkins, Warren B, Zigman and Wayne Silverman. *Ophthalmic Disorders in Adults with Down Syndrome Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012; 2012: 974253.
12. Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2007;13(3):228-236
13. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122:487-494.
14. W.Walker Motley, D.P.Satarelli. Ophthalmic manifestations of mosaic Down syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus Volume 15, Issue 4. August 2011, Pages 362-366.*

DOWN'S SYNDROME - Ophthalmological manifestation

Mirković M.¹, Jakšić V.¹, Žorić L.¹, Vukša D.¹, Stamenković D.¹, Djokić O.¹, Petković Z.²

¹ Clinic for eye diseases, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Internal Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Down's syndrome is the most frequent chromosome abnormality caused by overnumbered 21. chromosome (trisomy 21), rarely translocationally with the mass of longer q-leg of 21. chromosome on a chromosome from 14. pair. There is a wide range of ophthalmological diseases in people with Down's syndrome including strabismus (the most frequent esotropia), nystagmus, congenital or acquired cataract and refraction anomalies (myopia, astigmatism, rarely hypermetropia) which potentially lead to significant damage of visual acuity range. People with Down's syndrome have sidelong eyes, epicanthic tori and hypertelorism; frequent are keratoconus, blepharitis, ectropion, infantile glaucoma, increased number of retinal blood vessels which come across the border of optic papilla, choroidal congestion, elongation of ciliary endings and focal hyperplasia pigmentary epithelium of retina. Serious intellectual damages in patients with Down's syndrome often disable accurate presentation of ophthalmological diseases.

Keywords: Down's syndrome, ophthalmological manifestations, cataract.

