

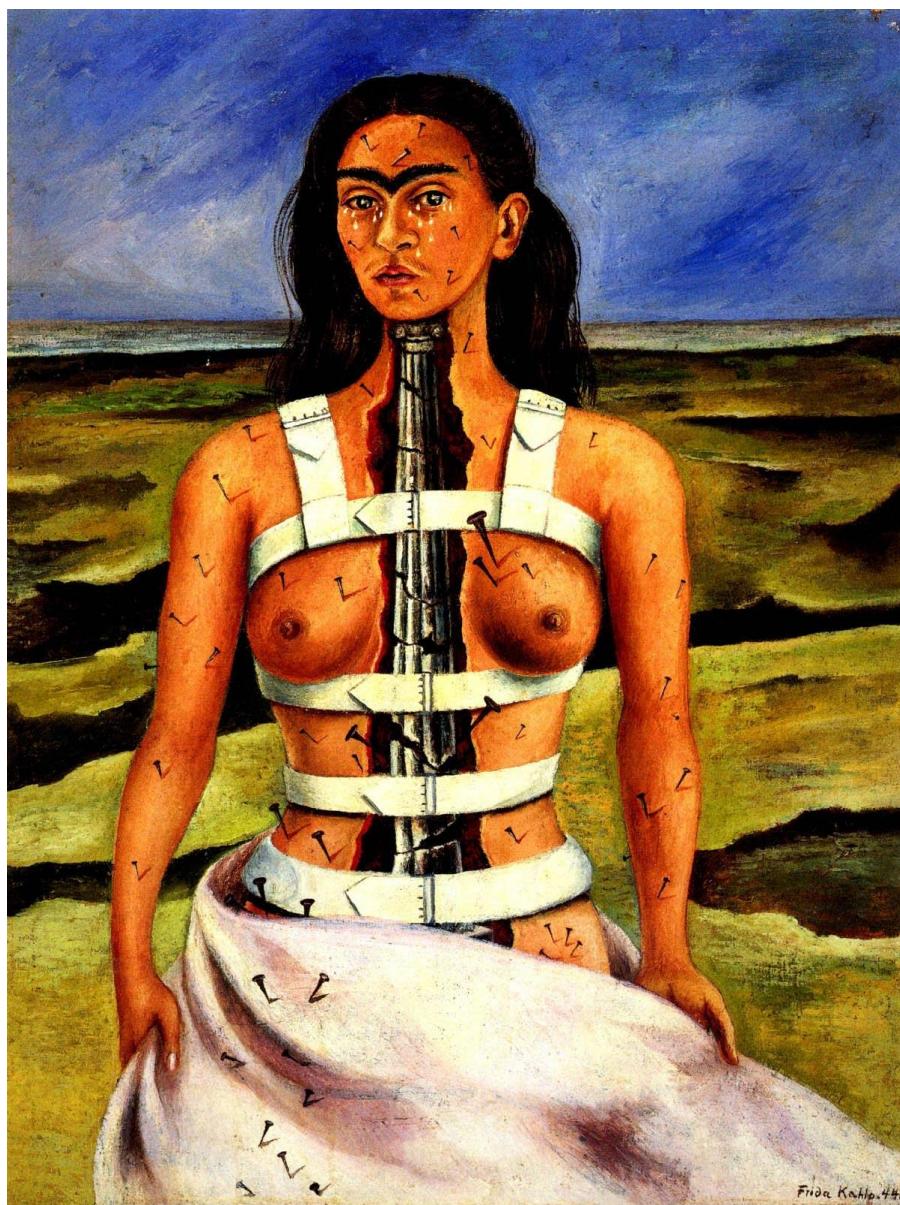
TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 38 (2013. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 1



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

ODGOVORNI UREDNIK

dr Emil Vlajić

GLAVNI UREDNIK

Prim dr sci. med. Željka Aleksić

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

dr Miljan Jović

TEHNIČKI UREDNIK

dr Saška Manić

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci. med. Slađana Andelić

Doc. dr Goran Bjelaković

Prof. dr Vidojko Đordjević

Prof. dr Slobodan Ilić

Doc. dr Vladimir Jakovljević

Prof. dr Biljana Kocić

Prof. dr Zoran Krstić

Prof. dr Lazar Lepšanović

Prof. dr Branko Lović

Prof. dr Dragan Micić

Prof. dr Nebojša Paunković

Prof. dr Žarko Ranković

Doc. dr Bojana Stamenković

Mr. sci. med. Vesna Živojinović

LEKTORI

Srpski jezik: Ljubiša Rajković, profesor

Engleski jezik: Nataša Arandelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobođa se plaćanja poreza na promet.

CIP – Katalogizacija u publikaciji

VLASNIK I IZDAVAČ

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar

web adresa: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik

Zdravstveni centar Zaječar

Rasadnička bb

19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)

tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA

www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN

(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)

205-167929-22

ŠTAMPA

Kairos, Zaječar

TIRAŽ

500 primeraka

Narodna biblioteka Srbije, Beograd

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni urednik Nebojša Paunković; glavni urednik Emil Vlajić. – God 1, (1976) -.

Zaječar : Podružnica Srpskog lekarskog društva u Zaječaru, 1976- (Zaječar : Kairos). – 30 cm

Dostupno i na <http://www.tmg.org.rs>. –

Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610

S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

*Saša Milićević, Zoran Bukumirić, Aleksandra Karadžov Nikolić, Rade Babović, Aleksandar Čorac,
Vladimir Piščević*

- DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE I FUNKCIONALNI OPORAVAK
PACIJENATA SA KLINIČKIM SINDROMIMA KOD POVREDA KIČMENE
MOŽDINE.....5**

- Marina J. Janjić, Zoran J. Janjić*
**UČESTALOST PEROĐAJA ADOLESCENTKINJA S OBZIROM NA NJIHOVO
NACIONALNO I SOCIJALNO POREKLO.....11**

- Ana M. Dević, Aleksandar P. Dević*
**UTICAJ TIBOLONA I HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA
AKTIVNOST OSTEKALCINA KOD ŽENA U POSTMENOPAUZI.....21**

- Igor Trandafilović, Vesna Pašić, Željko Nikolić*
**ISTRAŽIVANJE STAVOVA STANOVNIŠTVA O VAŽNOSTI REKREATIVNOG
BAVLJENJA SPORTOM.....25**

PREGLED LITERATURE

- Tatjana Sokolović, Milica Lazović, Dušan Đurić, Vlada Cekić*
**INDUKCIJA APOTOZE JEDAN OD MEHANIZAMA CITOTOKSIČNOSTI
ANTIPROLIFERATIVNOG EFEKTA HIPERICINA.....30**

- Aleksandar Ćirić, Radmilo Janković, Srđan Denčić*
**MULTIMODALNI PRISTUP U PREVENCIJI POSTOPERATIVNE MUČNINE I
POVRAĆANJA (POMP)35**

- Dejan Petrović, Predrag Đurđević, Biserka Tirmenštajn-Janković, Milenko Živanović*
MIJELOMSKI BUBREG: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE.....40

- Zoran Јоксимовић, Душан Бастаћ*
CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЈА: ПРИКАЗ НОВИЈИХ САЗНАЊА.....50

ISTORIJA MEDICINE

- Miljana Mladenović – Petrović, Snežana Mladenović, Dragana Mitrović, Miloš Bogoslović
DR DIMITRIJE ZLATANOVIĆ, AUTOR PRVIH UDŽBENIKA IZ STOMATOLOGIJE...61*

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

Saša Milićević, Zoran Bukumirić, Aleksandra Karadžov Nikolić, Rade Babović, Aleksandar Ćorac, Vladimir Piščević

- DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND FUNCTIONAL RECOVERY OF PATIENTS WITH CLINICAL SYNDROME IN SPINAL CORD INJURY.....5

Marina J. Janjić, Zoran J. Janjić

- FREQUENCY OF ADOLESCENT BIRTH WITH REGARD TO THEIR NATIONAL AND SOCIAL ORIGIN.....11

Ana M. Dević, Aleksandar P. Dević

- THE INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT) AND TIBOLONE TO THE ACTIVITY OF OSTEOCALCIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.....21

Igor Trandafilović, Vesna Pašić, Željko Nikolić

- RESEARCHING THE POPULATION'S ATTITUDES REGARDING THE IMPORTANCE OF RECREATIONAL SPORTS.....25

REVIEW ARTICLE

Tatjana Sokolović, Milica Lazović, Dušan Đurić, Vlada Čekić

- APOPTOSIS INDUCTION AS ONE OF THE MECHANISMS OF CYTOTOXICITY AND ANTIPROLIFERATIVE ACTION OF HYPERICIN.....30

Aleksandar Ćirić, Radmilo Janković, Srđan Denčić

- MULTIMODAL APPROACH IN PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING (PONV).....35

Dejan Petrović, Predrag Đurđević, Biserka Tirmenštajn-Janković, Milenko Živanović

- MYELOMA KIDNEY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY40

Зоран Јоксимовић, Душан Бастаћ

- CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: OVERVIEW OF RECENT FINDINGS.....50

HISTORY OF MEDICINE

Miljana Mladenović – Petrović, Snežana Mladenović, Dragana Mitrović, Miloš Bogoslović

- DR DIMITRIJE ZLATANOVIC, ONE OF THE FIRST WRITER OF THE BOOKS FOR DENTIST IN SERBIA.....61

UDK 616.832-001(497.11)"2000/2009"

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.5-10

**DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE I FUNKCIONALNI OPORAVAK
PACIJENATA SA KLINIČKIM SINDROMIMA KOD POVREDA KIČMENE
MOŽDINE**

**DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND FUNCTIONAL RECOVERY OF
PATIENTS WITH CLINICAL SYNDROME IN SPINAL CORD INJURY**

Saša Milićević (1), Zoran Bukumirić (2), Aleksandra Karadžov Nikolić (3), Rade Babović (1), Aleksandar Ćorac (4), Vladimir Piščević (5)

(1) KLINIKA ZA REHABILITACIJU "DR M. ZOTOVIĆ", BEOGRAD, (2) MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU, INSTITUT ZA MEDICINSKU STATISTIKU I INFORMATIKU, BEOGRAD, (3) SPECIJALNA BOLNICA ZA CEREBRALNU PARALIZU I RAZVOJNU NEUROLOGIJU, BEOGRAD, (4) MEDICINSKI FAKULTET U PRIŠTINI, INSTITUT ZA HIGIJENU, KOSOVSKA MITROVICA, (5) SLUŽBA ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KBC ZVEZDARA, BEOGRAD

Sažetak: Uvod: klinički sindromi kod povrede kičmene moždine su: centralni sindrom medule (Sy Schneider), Brow-Sequard Sy, prednji sindrom medule, zadnji sindrom medule, sindrom kaude ekvine i sindrom konus-a medularisa. CILJ: ispitati demografske karakteristike i funkcionalnu osposobljenost osoba sa različitim kliničkim sindromima povreda kičmene moždine. Metode: ovaj rad predstavlja retrospektivnu studiju pacijenta sa povedom kičmene moždine koji su rehabilitovani u „Klinici za rehabilitaciju Dr M. Zotović“ u Beogradu u periodu od januara 2000. do decembra 2009. godine. Klasifikacija kliničkih sindroma utvrđena je na osnovu kliničkog pregleda. Za procenu funkcionalnog statusa ispitanih koristili smo FIM skalu (Functional independence measure). Za određivanje nivoa ležije korišćena je ASIA skala. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćena je jednofaktorska ANOVA sa Tukey posthoc testom. Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti od 0,05. Rezultati: U istraživanje je uključen 591 ispitanik sa povrednom kičmene moždine. Od ukupnog broja ispitanika 93 (15.73%) ispitanika je bilo sa kliničkim sindromom kičmene moždine, i to: Sy Schneider je imao 18 (3.0%, 17 muških i 1 žensko), Sy Brown Sequard 6 (1.6%, 6 muških), Sy Caudae equinae 54 (9.1%, 36 muških i 18 ženskih) i Sy Conus medullaris 15 (2.5%, 8 muških i 7 ženskih) ispitanika. Prosječna vrednost FIM skora na otpustu svih ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je 113.7 ± 16.2 . Ukupan broj dana rehabilitacije za sve pacijente iznosio je 82.1 ± 65.2 . Zaključak: Poznavanje demografskih karakteristika i funkcionalne osposobljenosti na prijemu može uticati na bolji funkcionalni oporavak pacijenta i kvaliteta života pacijenata sa povredama kičmene moždine.

Ključne reči: povrede kičmene moždine, funkcionalni oporavak, klinički sindromi povreda kičmene moždine, rehabilitacija

Summary: Introduction: the clinical syndromes of a spinal cord injury are: Central cord syndrome (Sy Schneider), Brow-Sequard Syndrom, anterior cord syndrome, posterior cord syndrome , syndrome caudae equinae and conus medullaris syndrome. Aim: to investigate demographic characteristics and functional outcomes in patients with clinical syndromes of spinal cord injury. Method: this study is a retrospective analysis of patients with clinical syndromes of spinal cord injury admitted to the "Clinic for Rehabilitation Dr M. Zotović", Belgrade, Serbia, from January 2000 to December 2009. The classification of clinical syndromes is determined by clinical examination. The functional status was measured by the FIM scale (Functional Independence Measure). The international standards of the American Spinal Injury Association (ASIA) were used to record motor and sensory levels of the injury. To test statistical hypothesis a single factor ANOVA with Tukey posthoc test was used. Statistical hypotheses were tested at 0.05 level of statistical significance. Results: The study included 591 participants with spinal cord injury. Of the total number of respondents, 93 (15.73%) of them were with clinical syndromes of the spinal cord, namely: Sy Schneider had 18 (3.0%, 17 males and 1 female), Sy Brown Sequard 6 (1.6%, 6 male), Sy Caudae equinae 54 (9.1%, 36 male and 18 female) and Sy Conus medullaris 15 (2.5%, 8 male and 7 female) patients. The average value of FIM score at discharge for all patients included in this study was 113.7 ± 16.2 . The length of stay for all patients in this study was 82.1 ± 65.2 . Conclusion: knowing the demo-

Adresa autora: Saša Milićević, Klinika za Rehabilitaciju "Dr M. Zotović", Sokobanjska 13, Beograd, Srbija;
E-mail: rsmilicevic@gmail.com,

Rad primljen: 19. 6. 2012. Rad prihvaćen: 26. 12. 2012. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

www.tmg.org.rs

graphic characteristics and functional outcomes at admission may influence better functional recovery and better quality of life for patients with clinical syndromes of spinal cord injury.

Key words: spinal cord injury, functional outcomes, clinical syndromes of spinal cord injury, rehabilitation

UVOD

Povrede kičmene moždine imaju dugotrajan uticaj na povredenu osobu u funkcionalnom, medicinskom i psihološkom pogledu, uz značajan utrošak finansijskih sredstava [1]. Incidencu povreda kičmene moždine u Evropi je 32 na milion stanovnika [2]. U SAD je incidencu povreda 40 na milion stanovnika. Svake godine u SAD-u ima oko 12.000 novih slučajeva traumatskih povreda kičmene moždine [3]. Najčešći uzroci traumatskih povreda su: saobraćajne nesreće, padovi sa visine i nasilje [4,5]. Najčešći uzroci netraumatskih povreda su tumori, degenerativni poremećaji kičmenih pršljenova i pripadajućih diskusa, vaksularni poremećaji i infektivni procesi. Incidencu netraumatskih povreda kičmene moždine je 8 na 100.000 stanovnika [6]. Odnos muškarci/žene kod traumatskih i netraumatskih povreda je skoro 4:1.

Povrede kičmene moždine se na osnovu kličnike simptomatologije mogu grupisati u šest kliničkih sindroma: central cord sindrom (Sy Schneider, CCS), Brow-Sequard Sy (BSS), prednji sindrom medule (anterior cord, ACS), zadnji sindrom medule (posterior cord, PCS), sindrom kaude ekvine (Cauda quina, CES) i sindrom konusa medularisa (Conus medullaris, CMS) [7].

Centralni sindrom medule (Central cord syndrom, Sy Schneider, CCS) prvi je opisao Šnajder 1954. godine. Ovaj sindrom predstavlja povredu centralnog dela sive mase i medijalnog dela bele mase vratnog dela kičmene moždine. Klinički se manifestuje većom slabošću gornjih nego donjih ekstremiteta, uz delimično očuvan senzibilitet ispod nivoa lezije, uključujući i sakralne segmente (S4 i S5).

Brown-Sequard Syndrom (BBS) podrazumeva hemisekciju kičmene moždine. Klinički se manifestuje istostranim gubitkom motorne aktivnosti i propriocepcije a kontralateralnim gubitkom senzibiliteta za bol i temperaturu.

Prednji sindrom medule (Anterior cord syndrom, ACS) podrazumeva oštećenje prednje dve trećine kičmene moždine. Klinički se manifestuje oštećenjem motorike i senzibiliteta za bol i temperaturu uz očuvan proprioceptivni senzibilitet.

Zadnji sindrom medule (Posterior cord syndrom, PSC) podrazumeva oštećenje dorzalnih kolumni kičmene moždine. Klinički se manifestuje gubitkom proprioceptivnog senzibiliteta, uz očuvan senzibilitet za bol i temperaturu i motoriku.

Sindrom konjskog repa (Sy caudae equinae) podrazumeva oštećenje lumbosakralnih korenova u spinalnom kanalu, što dovodi do oštećenja funkcije mokračne bešike, creva i donjih ekstremiteta.

Sindrom konusa medularisa (Sy conus medullaris) podrazumeva oštećenje konusa medularisa i lumbalnih korenova u spinalnom kanalu što dovodi do oštećenje funkcije bešike i creva.

Klinički sindromi kod povreda kičmene moždine zauzimaju znatan broj pacijenata na rehabilitaciji. Poznavanje demografskih karakteristika i incidence kliničkih sindroma može nam omogućiti bolji funkcionalni oporavak ovakvih pacijenata.

Cilj ovog rada je ispitati funkcionalnu sposobljenost osoba sa različitim kliničkim sindromima povreda kičmene moždine.

MATERIJAL I METODE

Ovaj rad predstavlja retrospektivnu studiju od 591 ispitanika sa povredom kičmene moždine koji su rehabilitovani u „Klinici za rehabilitaciju Dr M. Zотовић“ u Beogradu, u periodu od januara 2000. do decembra 2009. godine. Za dobijanje podataka o: polu, starosti, neurološkom nivou lezije, vrsti kliničkog sindroma povreda kičmene moždine, dužini rehabilitacije i funkcionalnom statusu ispitanika koristili smo istorije bolesti i ostalu dostupnu medicinsku dokumentaciju.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: 1. pacijenti kod kojih je dijagnostikovana povreda kičmene moždine, 2. pacijenti sa povredom kičmenog stuba koji za posledicu imaju neurološke znake oštećenja kičmene moždine koji odgovaraju kliničkim sindromima. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: 1. pacijenti kod kojih je došlo do pogoršanja osnovne bolesti koja je za cilj imala prekid rehabilitacije i 2. pacijenti mladi od 18 godina.

Klasifikacija kliničkih sindroma je utvrđena na osnovu kliničkog pregleda. Za procenu funkcionalnog statusa ispitanika koristili smo FIM skalu (Functional independence measure) [8]. Za određivanje nivoa lezije korišćena je ASIA skala (American Spinal Injury Association impairment scale) [9].

Ispitivanja su vršena na prijemu i na otpustu.

STATISTIČKA ANALIZA

Za analizu primarnih podataka koristili smo deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih

statističkih metoda koristili smo mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativne brojove (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćena je jednofaktorska ANOVA sa Tukey posthoc testom. Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti od 0.05.

REZULTATI

U istraživanje je uključen 591 ispitanik sa povredom kičmene moždine. Od ukupnog broja ispitanici

ka Sy Schneider imalo je 18 (3.0%), Sy Brown Sequard 6 (1.6%), Sy Caudae equinae 54 (9.1%) i Sy Conus medullaris 15 (2.5%) ispitanika. Prosečna starost svih ispitanika iznosila je 46.6 ± 16.8 godina. Od svih ispitanika njih 425 (71.9%) je bilo muškog, dok je 166 (28.1%) ispitanika bilo ženskog pola. Odnos muškarci / žene je bila 2,5/1. Demografske karakteristike ispitanika sa kliničkim sindromima prikazani su u tabeli 1.

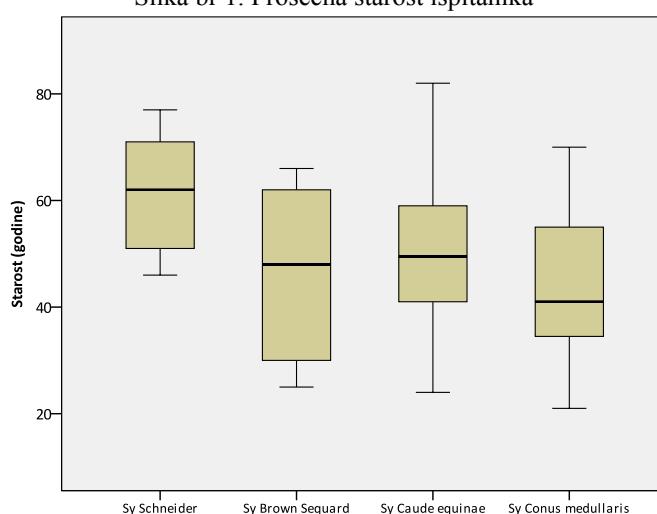
Tabela br 1. Demografske karakteristike ispitanika

Varijabla	Sy Schneider (n=18)	Sy Brown Sequard (n=6)	Sy Caude equinae (n=54)	Sy Conus medullaris (n=15)	Ukupno (n=93)	statistika testa i značajnost
Starost	56.4 ± 18.8	46.5 ± 17.4	49.5 ± 13.5	44.0 ± 16.2	49.7 ± 15.5	F=1.928 p=0.131
Pol muški ženski	17 (94.4%) 1 (5.5%)	6 (100%) 0 (0%)	36 (66.7%) 18 (33.3%)	8 (53.3%) 7 (46.7%)	67 (72.0%) 26 (28.0%)	-
FIM prijem	78.8 ± 11.9	82.7 ± 10.4	99.3 ± 13.8	99.2 ± 10.4	94.3 ± 15.3	F=13.847 p<0.001
FIM otpust	97.3 ± 18.3	96.2 ± 15.9	119.3 ± 11.5	120.0 ± 9.2	113.7 ± 16.2	F=17.535 p<0.001
Broj dana rehabilitacije	146.7 ± 77.9	90.8 ± 65.0	72.6 ± 56.8	53.9 ± 16.9	82.1 ± 65.2	F=9.067 p<0.001

Prosečna starost ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je 49.7 ± 15.5 godina. Prosečna starost ispitanika sa Sy Schneider iznosi 56.4 ± 18.8 ; Sy Brown Sequard 46.5 ± 17.4 ; Sy Caude equinae 49.5 ± 13.5 i kod Sy Conus medullaris 44.0 ± 16.2 godina.

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa (F=1.928; DF= 3.89; p=0.131). Prosečna starost ispitanika sa kliničkim sindromima prikazana je na slici br 1.

Slika br 1. Prosečna starost ispitanika



Prosečna vrednost FIM skora na prijemu svih ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je

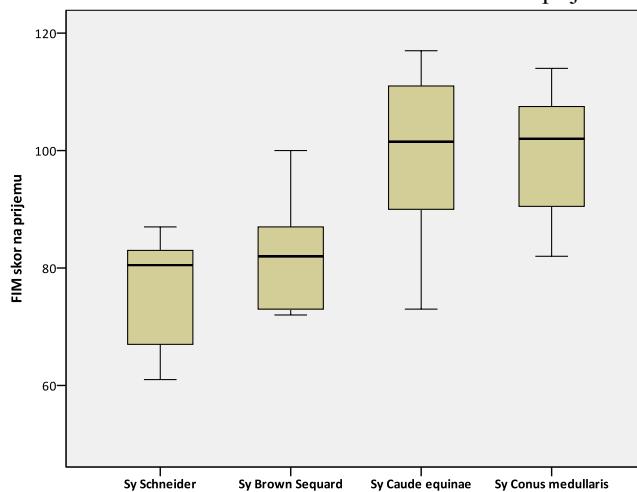
94.3 ± 15.3 . Aritmetička sredina FIM skora na prijemu kod Sy Schneider iznosi 78.8 ± 11.9 ; Sy

Brown Sequard 82.7 ± 10.4 ; Sy Caude equinae 99.3 ± 13.8 i kod Sy Conus medullaris 99.2 ± 10.4 . Između ispitanika sa Sy Schneider, Sy Brown Sequard, Sy Caude equinae i Sy Conus medullaris postoji statistički značajna razlika aritmetičkih sredina FIM skora na prijemu ($F=13.847$; $DF= 3.89$; $p<0.001$).

Razlika aritmetičkih sredina FIM skora na prijemu je statistički značajna između Sy Schneider i Sy

Caude equinae ($p < 0.001$), Sy Schneider i Sy Conus medullaris ($p < 0.001$), Sy Brown Sequard i Sy Caude equinae ($p=0.017$), Sy Brown Sequard i Sy Conus medullaris ($p=0.044$), ali nije statistički značajna između Sy Schneider i Sy Brown Sequard ($p=0.921$), niti između Sy Caude equinae i Sy Conus medullaris ($p=1.000$). Prosečne vrednosti FIM skora na prijemu je prikazana na slici 2.

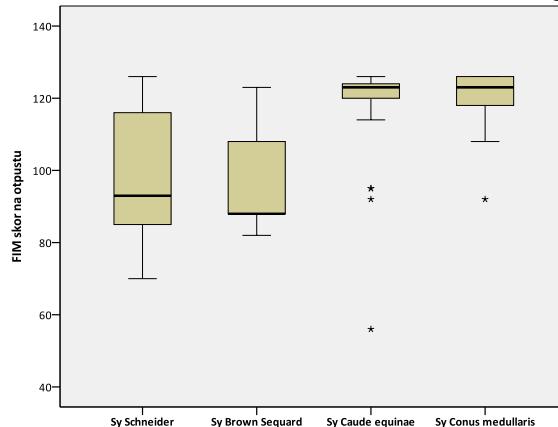
Slika br 2. Prosečne vrednosti FIM skora na prijemu



Prosečna vrednost FIM skora na otpustu svih ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je 113.7 ± 16.2 . Aritmetička sredina FIM skora na otpustu kod Sy Schneider iznosi 97.3 ± 18.3 ; Sy Brown Sequard 96.2 ± 15.9 ; Sy Caude equinae 119.3 ± 11.5 i kod Sy Conus medullaris 120.0 ± 9.2 . Između ispitanika sa Sy Schneider, Sy Brown Sequard, Sy Caude equinae i Sy Conus medullaris postoji statistički značajna razlika aritmetičkih sredina FIM skora na otpustu ($F=17.535$; $DF= 3.89$; $p<0.001$).

Razlika aritmetičkih sredina FIM skora na otpustu je statistički značajna između Sy Schneider i Sy Caude equinae ($p < 0.001$), Sy Schneider i Sy Conus medullaris ($p<0.001$), Sy Brown Sequard i Sy Caude equinae ($p<0.001$), Sy Brown Sequard i Sy Conus medullaris ($p=0.002$), ali nije statistički značajna između Sy Schneider i Sy Brown Sequard ($p=0.998$), niti između Sy Caude equinae i Sy Conus medullaris ($p=0.998$). Prosečne vrednosti FIM skora na otpustu su prikazane na slici 3.

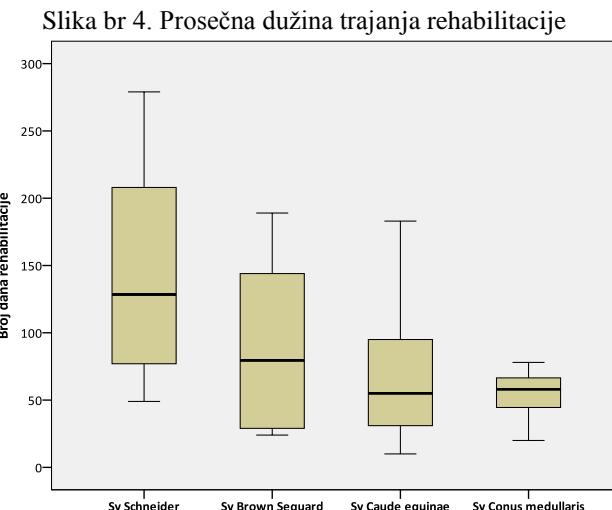
Slika br 3. Prosečne vrednosti FIM skora na otpustu



Prosečna dužina trajanja rehabilitacije svih ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je 82.1 ± 65.2 dana. Aritmetička sredina dužine trajanja rehabilitacije kod Sy Schneider iznosi 146.7 ± 77.9 dana; Sy Brown Sequard 90.8 ± 65.0 dana; Sy Caude equinae 72.6 ± 56.8 dana i kod Sy Conus medullaris 53.9 ± 16.9 dana.

Razlika aritmetičkih sredina dužine trajanja rehabilitacije je statistički značajna između Sy Schneider i

Sy Caude equinae ($p < 0.001$), Sy Schneider i Sy Conus medullaris ($p < 0.001$), ali nije statistički značajna između Sy Schneider i Sy Brown Sequard ($p=0.180$), niti između Sy Brown Sequard i Sy Caude equinae ($p=0.885$), Sy Brown Sequard i Sy Conus medullaris ($p=0.553$) i Sy Caude equinae i Sy Conus medullaris ($p=0.686$). Prosečna dužina trajanja rehabilitacije različitih kliničkih sindroma prikazana je na slici 4.



DISKUSIJA

Klinički sindromi povreda kičmene moždine predstavljaju znatan procenat povreda kičmene moždine u celini. Prethodne studije ukazuju na to da je procenat osoba sa kliničkim sindromima iznosi oko 20% svih povreda kičmene moždine [10]. Naša studija je pokazala da procenat kliničkih sindroma u odnosu na sve povrede kičmene moždine iznosi oko 10%. Naša istraživanje je obuhvatilo traumatske i netraumatske povrede. Prosečna starost pacijenata u našoj studiji je 49.7 ± 15.5 godina. To su uglavnom muškarci, odnos muškarci/žene je 2.5:1. Prosečna starost osoba sa povredom kičmene moždine je 38 godina, dok je prosečna starost osoba sa kliničkim sindromom oko 49 godina, što je u korelaciji sa našim istraživanjem [3,12].

Cilj rehabilitacije osoba sa povredom kičmene moždine, a samim tim i osoba sa kliničkim sindromima povreda kičmene moždine jeste poboljšanje funkcionalne ospobljenosti i njihov povratak u socijalnu i radnu sredinu. Prethodne studije su pokazale da funkcionalni oporavak osoba sa povredom kičmene moždine uglavnom zavisi od neurološkog nivoa lezije [1,11]. Osobe sa povredom vratne kičme, odnosno višim nivoom lezije (CCS i BSS) imaju manji funkcionalni oporavak od osoba sa povredom torakalne i lumbalne kičme (CES i

CMS) – niži nivo lezije. Manji FIM skor na prijemu ukazuje na slabiji funkcionalni oporavak na otpustu i veći stepen zavisnosti od druge osobe u obavljanju transfera i aktivnosti dnevnog života i samozbrinjavanja. Ispitanici sa CCS i BSS su ispitanici sa manjim FIM skorom na prijemu, sa povredom vratne kičme kod kojih je slabost više izražena u gornjim ekstremitetima, što ih ometa u obavljanju aktivnosti dnevnog života i samozbrinjavanja. Za razliku od njih, ispitanici sa CES i CMS su sa većim FIM skorom na prijemu zbog toga što se radi o oštećenju kičmene moždine u lumbosakralnom delu kičme. Naša studija je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u funkcionalnom oporavku između CCS i BSS kao i između CES i CMS. Međutim, istraživanje je pokazalo da postoji statistički značajna razlika u funkcionalnom oporavku između CCS u odnosu na CES i CMS kao i između BSS u odnosu na CES i CMS. Ovakvi rezultati u našoj studiji su u korelaciji sa prethodnim studijama [3,12].

Trajanje rehabilitacije svih ispitanika uključenih u studiju je bilo 82.1 ± 65.2 dana. Prethodne studije pokazuju da prosečno trajanje rehabilitacije kod povreda kičmene moždine na globalnom nivou iznosi 45 dana [13]. Trajanje rehabilitacije kod kliničkih sindroma na globalnom nivou iznosi 27

dana [3,14]. Inkompletne lezije i manji broj pacijenata sa povredama vratne kičme su razlog kraćeg trajanja rehabilitacije kliničkih sindroma [15]. Značajno veća dužina rehabilitacije u našoj studiji nas upućuje na dalje istraživanje o faktorima koji mogu imati uticaj na dužinu rehabilitacije. Prevashodno treba ispitati uticaj udruženih povreda i sekundarnih komplikacija.

ZAKLJUČAK

U zaključku, poznavanje demografskih karakteristika i funkcionalnog statusa na prijemu može imati značajan uticaj na tok rehabilitacije i planiranje programa rehabilitacije. Na taj način možemo poboljšati tok rehabilitacije, skratiti dužinu rehabilitacije i tako smanjiti troškove rehabilitacije. Dobar funkcionalni oporavak doprinosi boljem kvalitetu života ovih pacijenata.

LITERATURA

1. Osterthun R, Post MW, van Asbeck FW; Dutch-Flemish Spinal Cord Society. Characteristics, length of stay and functional outcome of patients with spinal cord injury in Dutch and Flemish rehabilitation centres. *Spinal Cord* 2009; 47:339–344.
2. Wyndaele M, Wyndaele J-J. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 2006; 44:523–529.
3. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury: Facts and Figures at a Glance. *J Spinal Cord Med* 2005; 28(4):379-80.
4. Scivoletto G, Frachi S, Laurenza L, Molinari M. Traumatic and non-traumatic spinal cord lesions: An Italian comparison of neurological and functional outcomes. *Spinal cord* 2011; 49(3):391-396.
5. New PW, Sundararajan V. Incidence of non-traumatic spinal cord injury in Victoria, Australia: a population-based study and literature review. *Spinal Cord* 2008; 46:406–411.
6. Gupta A, Taly AB, Srivastava A, Murali T. Non-traumatic spinal cord lesions: epidemiology, complications, neurological and functional outcome of rehabilitation. *Spinal Cord* 2009; 47:307-11.
7. McKinley W, Santos K, Meade M, Brooke K. Incidence and Outcomes of Spinal Cord Injury Clinical Syndromes. *J Spinal Cord Med* 2007; 30:215–224.
8. Sien YN, Heeyoune J, San ST, Chek WB, Chiong Y, Peter ACL. Results From a Prospective Acute Inpatient Rehabilitation Database: Clinical Characteristics and Functional Outcomes using the Functional Independence Measure. *Annals Academy of Medicine* 2007; 36(1):3-10.
9. American Spinal Injury Association (ASIA). International standards for neurological classification of spinal cord injury. Chicago: ASIA; 2002.
10. Ditunno J, Flanders A, Kirshblum S, Graziani V, Tessler A. Predicting outcome in traumatic spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo D, DeLisa J, editors. *Spinal Cord Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 108–122.
11. Kirshblum S, O'Connor K. Levels of injury and outcome in traumatic spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2000; 11:1–27.
12. Wirz M, Zoner B, Rupp R, Dietz V. Outcome after incomplete spinal cord injury: central cord versus Brown-Sequard syndrome. *Spinal cord* 2010; 48:407-414.
13. Cifu DX, Hunag ME, Kolokowsky-Hayner SA, Seel RT. Age, outcome and rehabilitation after paraplegia caused by traumatic injury of thoracic spinal cord, conus medullaris and cauda equine. *J Neurotrauma* 1999; 16(9):805-15.
14. Mckinlez WO, Tewksbury MA, Mujteba NM. Spinal stenosis vs traumatic spinal cord injury: a rehabilitation outcome comparation. *J Spinal Cord Med* 2002; 25(1):28-32.
15. Dvorak MF, Fisher CG, Hoekema J, Bozd M, Noonan V, Wing PC et al. Factors predicting motor recovery and functional outcome after traumatic central cord syndrome: a long-term follow-up. *Spine* 2005; 30(20):2303-11.

UDK 618.5-053.6(497.11)"2002/2011"

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.11-20

UČESTALOST POROĐAJA ADOLESCENTKINJA S OBZIROM NA NJIHOVO NACIONALNO I SOCIJALNO POREKLO

FREQUENCY OF ADOLESCENT BIRTH WITH REGARD TO THEIR NATIONAL AND SOCIAL ORIGIN

Marina J. Janjić (1), Zoran J. Janjić (2)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR VRANJE, ODELJENJE GINEKOLOGIJE I AKUŠERSTVA
(2) GINEKOLOGIJA I AKUŠERSTVO, KLINIČKI CENTAR NIŠ

Sažetak: Cilj istraživanja je da se utvrdi broj i način porođaja adolescentkinja na Ginekološko-akušerskom odeljenju u Vranju, u desetogodišnjem periodu, njihova učestalost u odnosu na ukupan broj porođaja, na nacionalno, urbano ili ruralno poreklo, na paritet, bračni status i godine starosti adolescentkinja. Materijal i metode. Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su podaci dobijeni iz porođajnih protokola o pacijentkinjama adolescentkinjama porođenim na Ginekološko-akušerskom odeljenju u Vranju, za vremenski period od deset godina (2002–2011). Podaci su prezentovani i analizirani kako po kalendarskim godinama tako i u ukupnom broju porođaja adolescentkinja. Dobijeni rezultati prikazani su pomoću tabela i grafikona i izraženi su numerički. Rezultati. Sprovedeno istraživanje, za period 2002–2011. g. pokazuje permanentni pad broja porođenih adolescentkinja i njihovu učestalost od 3,52%. Većina adolescentkinja, 595 (87,89%), porođena je vaginalnim putem, dok je 82 (12,11%), dakle, sedam puta manje, porodeno carskim rezom. Kod adolescentkinja najmanji broj carskih rezova bio je 2 (2,63%) u 2003. i najveći 15 (20,83%) u 2006. godini. Od ukupnog broja adolescentnih porodilja bilo je 330 (48,75%) Romkinja, 295 (43,57%) Srpskinja i 52 (7,68%) Albanki. Pad broja porođenih adolescentkinja je najuočljiviji kod Srpskinja – najviše, 49 (52,12%), bilo ih je u 2002. a najmanje 16 (30,77%) u 2011. godini; najviše je bilo adolescentnih Romkinja – 39 (51,32%) u 2003. a najmanje – 25 (48,08%) u 2008. godini, dok je kod Albanki najveći broj – 9 (17,31%) u 2008. a najmanji – 1 (1,45%) bio u 2004. godini. Broj porođaja raste sa povećanjem starosti pacijentkinja: sa 14 godina je bilo 15 (2,21%), sa 15 – 32 (4,73%), sa 16 – 97 (14,33%) , sa 17 – 205 (30,28%) i najstarijih, sa 18 godina, 327 (48,30%). Najzastupljenije su bile adolescentkinje prvorotke, sa 82,13%. Ukupan broj porođenih adolescentkinja iz gradske i seoske sredine je približan. Najveći broj dece, 582 (86,85%), rođeno je kao eutrofično, Apgar skorom između 7 i 10 ocenjeno je čak 614 (90,70%) dece. Zaključak. Naše istraživanje je pokazalo smanjenje broja porođenih adolescentkinja, od kojih je najviše bilo u starosnoj grupi između 16 i 18 godina. Najzastupljenije su bile prvorotke, udate, romske nacionalnosti, urbanog porekla i najčešći je bio vaginalni porođaj. Najveći broj dece je rođen u terminu, bila su eutrofična i sa visokom ocenom Apgar skora.

Ključne reči: adolescentkinje, porođaj, nacionalnost, socioekonomski status.

Summary: The aim of the research is to determine the number and manner of adolescent deliveries at the Gynecology and Obstetrics Department of Vranje, over a ten-year period, their frequency with respect to the total number of births, to the national, urban or rural background, to the parity, marital status and age of the adolescent females. Material and methods: a retrospective analysis included the data obtained from adolescent patients' birth protocols who were laboured at the Gynecology and Obstetrics Department of Vranje, over the period of ten years (2002–2011). The data were presented and analyzed by a calendar year as well as within the total number of adolescent births. The obtained results were presented by means of tables and graphs and were expressed numerically. Results: the research conducted for the period 2002–2011 showed a steady fall in the number of laboured adolescents and the frequency of 3.52%. Most adolescents, 595 (87.89%), gave birth by vaginal delivery, while 82 (12.11%), i.e. seven times less, delivered by Caesarean section. As regards adolescents, the smallest number of Caesarean sections was 2 (2.63%) in 2003 and the largest 15 (20.83%) in 2006. Of the total number of adolescent mothers 330 (48.75%) were Roma, 295 (43.57%) Serbs and 52 (7.68%) Albanians. The decline in the number of adolescent births was most notable in Serbian adolescents – the largest number, 49 (52.12%), was in 2002 and the lowest - 16 (30.77%) in 2011, while the highest number of Albanian adolescent females – 9 (17.31%) in 2008 and the smallest - 1 (1.45%) was in 2004. The number of births increased with the age of patients: 15 (2.21%) were 14 years old, 32 (4.73%) were 15, 97 (14.33%) were 16, 205 (30.28%) were 17 and 327 (48.30%) were 18. The most prevalent (82.13%) were adolescent primiparae. The total number of deliv-

Adresa autora Marina J. Janjić, Ginekološko-akušersko odeljenje, Zdravstveni centar Vranje, Jovana Jankovića Lunge bb, 17500 Vranje, Srbija; E-mail: janjicjmarina@gmail.com

Rad primljen: 30. 9. 2012. Rad prihvaćen: 29. 12. 2012. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

ered adolescents in urban and rural areas was approximate. The largest number of children, 582 (86.85%), was born as eutrophic and as many as 614 (90.70%) babies were assessed with Apgar score between 7 and 10. Conclusion: our study showed reduction in the number of laboured adolescent females, of which most were in the age group between 16 and 18. The most prevalent were primiparous married females of Roma ethnicity and urban origin and the most common was vaginal delivery. The largest number of babies was born within term, eutrophic, with high Apgar score.

Key words: adolescent females, delivery, frequency, ethnicity, social and economic status

UVOD

Adolescencija (naziv potiče od latinskog glagola adolescere, što znači rasti, sazrevati) najopštiji je izraz koji obično predstavlja vremenski nedovoljno jasno ograničen period i obuhvata sve telesne i psihičke promene do kojih dolazi između detinjstva i zrelosti. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, adolescenti su mlađi ljudi u uzrastu od 10 do navršenih 19 godina života [1]. Rezultat je fizičkog, fiziološkog i psihološkog razvoja, kao i uticaja socijalnih i kulturnih uslova sredine. Karakteriše se neskladom između fizičkog, socijalnog, seksualnog i kognitivnog razvoja [2]. Period adolescencije predstavlja životno doba kojem se, na žalost, poklanja nedovoljna pažnja i pored svakodnevnih apela lekara, psihologa, pedagoga i sociologa. Ovaj period je obeležen iskušenjima i prihvatanjem različitih oblika rizičnog ponašanja kao što su nikotinizam, alkoholizam, narkomanija, promiskuitet, maloletnička delikvencija i povećani broj polno prenosivih bolesti [3]. Posledice svega ovoga su trudnoće i porođaji adolescentkinja i oni postaju jedan od najznačajnijih socijalnih i zdravstvenih problema. Poslednjih godina beleži se njihova veća učestalost, što se može objasniti ranim ulaskom u pubertet, ranom seksualnom aktivnošću i nedovo-ljnom obaveštenošću o kontraceptivnim metodama [4], uz istovremenu činjenicu da su adolescenti danas svuda izloženi seksualno provokativnim sadržajima [5].

Adolescenti sa neplaniranim trudnoćama suočavaju se sa mnogim izazovima, uključujući napuštanje partnera, nemogućnost da završe školu (što ograničava njihove buduće socijalne i ekonomske mogućnosti), osudom i odbacivanjem zajednice. U ovakvim trudnoćama se mnogo češće, za razliku od trudnoća kod punoletnih, javljaju komplikacije, i to: trudnoćom izazvana hipertenzija (PIH), preeklamptična toksemija (PET), eklampsija i prevremen porođaj. Takođe kod majki maloletnica je povećana incidenca rađanja dece male porođajne težine (LBW) i neonatalnog morbiditeta (ASFISIJA, žutica, respiratori distres sindrom) a takođe i visok fetalni i neonatalni mortalitet, pri čemu su mlađe maloletnice daleko osetljivija grupa za nepopoljan akušerski i neonatalni ishod [4]. Rađanje deteta od strane majke koja tek što je izašla iz detinjstva treba

da zabrine čitavo društvo [6], jer nosi veliki rizik i za majku i za dete [7]. Porođaji adolescentkinja ne predstavljaju novi problem, reč je o problemu koji je poznat i od ranije.

CILJ RADA

Ovim radom želeli smo da utvrđimo: ukupan broj porođaja adolescentkinja na Ginekološko - akušerskom odeljenju Vranjske bolnice u desetogodišnjem periodu (2002–2011), učestalost porođaja adolescentkinja u odnosu na ukupan broj porođaja, na nacionalno poreklo porodilja, na njihovo urbano ili ruralno poreklo; takođe da sage-damo paritet i način porođaja adolescentkinja, vreme rađanja u odnosu na termin porođaja, vitalnost, telesnu težinu i Apgar skor dece na rođenju.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su podaci dobijeni iz porođajnih protokola o pacijentkinjama adolescentkinjama porođenim na Ginekološko-akušerskom odeljenju Zdravstvenog centra u Vranju, ustanovi sekundarnog zdravstvenog nivoa, za vremenski period od deset godina (2002–2011). Prezentovani su i analizirani, kako po kalendarskim godinama tako i u ukupnom broju, porođaji adolescentkinja sa jednoplodnim trudnoćama i živorodenom decom. Za analizu korišćeni su parametri ve-zani za trudnoću, porođaj i novorođenčad. Dobijeni rezultati prikazani su pomoću tabela i grafikona i izraženi su numerički.

REZULTATI

Istraživanje je pokazalo (Tabela 1) da je u desetogodišnjem periodu bilo 677 porođenih adolescentkinja, kao i da se smanjuje broj porođenih adolescentkinja po godinama – počevši od 2002. kao prve ispitivane godine, kada ih je bilo 94 (4,14%) do 2011. kao poslednje ispitivane godine, kada je taj broj 52 (3,07%). U desetogodišnjem proseku procenat porođenih adolescentkinja iznosio je 3,52%. Istom tabelom predstavljen je i način završetka porođaja adolescentkinja. Većina njih, 595 (87,89%) od ukupnog broja, porođena je vaginalnim putem, spontanim ili induciranim porođajima, uz sporadičnu primenu vacuum ekstraktora, dok je 82 (12,11%), dakle, sedam puta manje,

porođeno carskim rezom, gde se kao vodeća indikacija pojavljuje karlična prezentacija ploda (Grafikon 1). Sagledavajući način porođaja adolescentkinja, u ispitivanom desetogodišnjem periodu po kalendarskim godinama, uočljivo je smanjenje broja adolescentkinja porođenih vaginalno, počevši od druge ispitivane godine 2003, kada ih je bilo

Tabela 1. Način porođaja adolescentkinja.

Godine	Per vias		Carski rez		Σ (%)
	n	%	n	%	
2002	87	92,55	7	7,45	94 (4,14)
2003	94	97,37	2	2,63	76 (11,23)
2004	63	91,30	6	8,70	69 (10,19)
2005	62	92,54	5	7,46	67 (9,90)
2006	57	79,17	15	20,83	72 (10,64)
2007	55	79,71	14	20,29	69 (10,19)
2008	46	88,46	6	11,54	52 (7,68)
2009	53	89,83	6	10,17	59 (8,71)
2010	54	89,60	13	19,40	67 (9,90)
2011	44	84,62	8	15,38	52 (3,07)
Σ	595	87,89	82	12,11	677

U ispitivanom desetogodišnjem periodu ukupan broj porođenih punoletnih žena je bio 18537, od kojih je vaginalnim putem porođeno 14434 (77,87%) i carskim rezom 4103 (22,13%), što smo predstavili na Tabeli 2. Odnos ukupnog broja porođenih punoletnih žena prema načinu porođaja prikazuje Grafikon 2. Broj porođaja punoletnih žena opada i na početku ispitivanog perioda (u 2002. g.) taj broj je najveći i iznosi 2179, a na kraju, u pretposlednjoj ispitivanoj godini (2010)

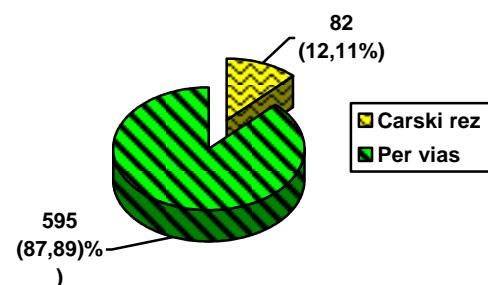
Tabela 2. Način porođaja punoletnih žena

Godine	Per vias		Carski rez		Σ
	n	%	n	%	
2002	1854	85,08	325	14,92	2179
2003	1862	85,89	306	14,11	2168
2004	1788	83,05	365	16,95	2153
2005	1606	81,40	367	18,60	1973
2006	1468	78,50	402	21,50	1870
2007	1313	76,34	407	23,66	1720
2008	1214	73,93	428	26,07	1642
2009	1175	70,83	484	29,17	1659
2010	1077	70,39	453	29,61	1530
2011	1077	65,55	566	34,45	1643
Σ	14434	77,87	4103	22,13	18537

Podatke o ukupnom broju porođaja svih žena, a bilo ih je 19234, i o kretanju broja vaginalnih porođaja i porođaja carskim rezom po kalendarskim godinama u ispitivanom desetogodišnjem periodu predstavili

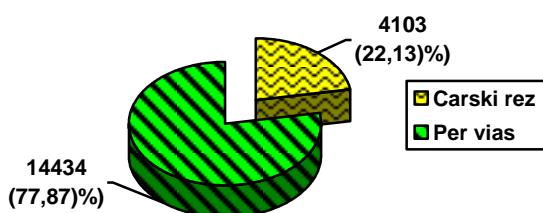
najviše 94 (97,37%) sve do poslednje ispitivane godine 2011, kada ih je bilo najmanje 44 (84,62%). U isto vreme prisutan je porast broja carskih rezova kod adolescentkinja: najmanje ih je bilo 7 (7,45%) u 2002. kao prvoj ispitivanoj godini, a najviše 15 (20,83%) u 2006.godini, da bi taj broj u 2011. kao poslednjoj ispitivanoj godini, bio 8 (15,38%).

Grafikon 1. Ukupan broj porodenih adolescentkinja prema načinu porođaja



broj je najmanji, samo 1530. Trend porasta broja carskih rezova uočljiv je i kod punoletnih porodilja – od 325 (14,92%) u 2002. g., na početku ispitivanog perioda, do 566 (34,45%) u 2011., kao poslednjoj ispitivanoj godini, u kojoj je taj broj i najveći. Prvu ispitivanu godinu (2002). karakteriše najveći broj vaginalno porođenih punoletnih žena – 1854 (85,08%), dok je u poslednjoj ispitivanoj godini (2011) taj broj najmanji, samo 1077 (65,55%).

Grafikon 2. Ukupan broj porodenih punoletnih žena prema načinu porođaja



smo na Tabeli 3. Od tog broja vaginalnim putem porođeno je 15049 (78,24%) i carskim rezom 4185 (21,76%) i odnos među njima prikazan je na Grafikonu 3. Zapaža se u isto vreme skoro permanentni

pad i ukupnog broja porođaja po kalendarskim godinama – od 2273 u 2002. (prva ispitivana godina) do 1695 u 2011. (poslednja ispitivana godina). Takođe se zapaža i povećanje ukupnog broja carskih rezova sa 332 (14,61%) u 2002. (prva ispitivana godina) na 574 (33,86%) u 2011. (poslednja

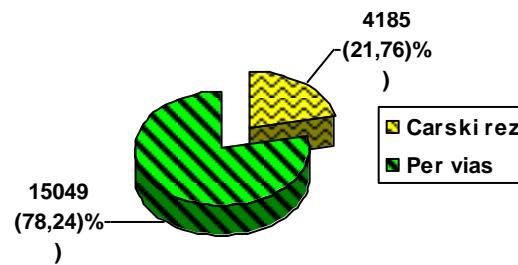
Tabela 3.Ukupan broj i način porođaja u desetogodišnjem periodu

Godine	Per vias		Carski rez		Σ
	n	%	n	%	
2002	1941	85,39	332	14,61	2273
2003	1956	86,40	308	13,60	2264
2004	1851	83,30	371	16,70	2222
2005	1668	81,76	372	18,24	2040
2006	1525	78,53	417	21,47	1942
2007	1368	76,47	421	23,53	1789
2008	1260	74,38	434	25,62	1694
2009	1228	71,48	490	28,52	1718
2010	1131	70,82	466	29,18	1597
2011	1221	66,14	574	33,86	1695
Σ	15049	78,24	4185	21,76	19234

Prema Odeljenju za ginekologiju i akušerstvo u Vranju gravitiraju pacijentkinje tri nacionalnosti: romske, srpske i albanske. Nesumljivo je da je trudnoća i porođaj adolescentkinja odraz njihove demografsko-etničke, socijalno-klasne, religijske i uopšte kulturološke pripadnosti, kao i njihovih psihofizičkih sposobnosti. Interesovalo nas je, s obzirom na različitosti među ovim nacionalnostima, da li postoji različitost među njima i u zastupljenosti adolescentnih porođaja. U istraživanom periodu prisutan je pad ukupnog broja porođaja i istovremeno opada i ukupan broj porođaja

ispitivana godina). Opadanje broja ukupno vaginalno porođenih žena zapaža se od prve godine ispitivanog perioda 2002. u kojoj je taj broj najveći i iznosi 1854 (85,08%) do poslednje dve godine ispitivanog perioda 2010. i 2011, u kojima je taj broj istovetan, najmanji i iznosi 1077.

Grafikon 3. Ukupan broj porođenih prema načinu porođaja

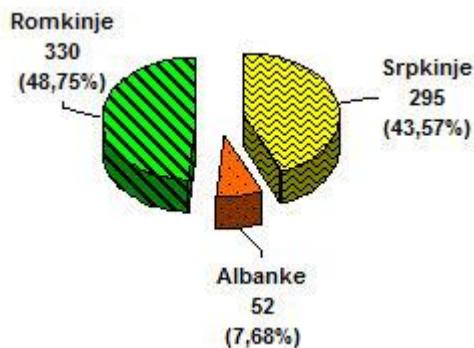


maloletnica, pri čemu je taj pad najuočljiviji kod Srpsinja – od 49 (52,12%) u 2002. kao prvoj godini ispitivanog perioda, do 16 (30,77) u 2011. kao poslednjoj godini ispitivanog perioda; najviše je bilo adolescentnih Romkinja 39 (51,32%) u 2003. g. a najmanje 25 (48,08%) u 2008. g. dok je kod Albanki najveći broj 9 (17,31%) bio u 2008. g. a najmanji 1 (1,45%) u 2004. g. (Tabela 4). U ispitivanom periodu od ukupnog broja porodilja bilo je 330 (48,75%) maloletnih Romkinja, 295 (43,57%) maloletnih Srpsinja, dok je maloletnih Albanki bilo 52 (7,68%) (Grafikon 4.).

Tabela 4. Broj porođaja adolescentkinja po kalendarskim godinama i po nacionalnosti

Godine	Σ svih porodjaja	Romkinje		Srpsinke		Albanke		Σ	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2002	2273	38	40,43	49	52,12	7	7,45	94	4,14
2003	2264	39	51,32	32	42,11	5	6,57	76	3,36
2004	2222	34	49,27	34	49,28	1	1,45	69	3,11
2005	2040	37	55,22	24	35,82	6	8,96	67	3,28
2006	1942	37	51,39	33	45,83	2	2,78	72	3,71
2007	1789	30	43,48	36	52,17	3	4,35	69	3,86
2008	1694	25	48,08	18	34,62	9	17,31	52	3,07
2009	1718	29	49,15	22	37,29	8	13,56	59	3,43
2010	1597	29	43,28	31	46,27	7	10,45	67	4,20
2011	1695	32	61,54	16	30,77	4	7,69	52	3,07
Σ	19234	330	48,75	295	43,57	52	7,68	677	3,52

Grafikon 4. Ukupan broj porođenih adolescentkinja prema nacionalnosti.



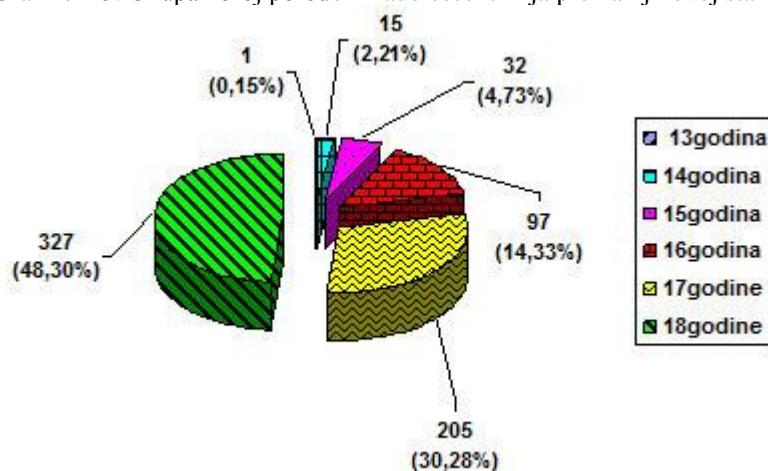
U ovom analiziranom desetogodišnjem periodu najmlađa porođena adolescentkinja je bila starosti 13 godina (Tabela 5). Uočava se da broj porođaja raste sa povećanjem starosti pacijentkinja: sa 14 godina je bilo 15 (2,21%), sa 15 – 32 (4,73%), sa 16 – 97 (14,33%), sa 17 – 205 (30,28%) i najstarijih,

sa 18 godina, 327 (48,30%). Evidentan je trend udvostručavanja broja porođaja maloletnica za svaku narednu godinu starosti. Na Grafikonu 5 vidi se zastupljenost porođenih maloletnica po godinama starosti.

Tabela 5. Starost porođenih adolescentkinja.

Godine	Godine starosti												Σ	
	13		14		15		16		17		18			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
2002	-	-	2	2,13	4	4,25	17	18,08	25	26,59	46	48,93	94	
2003	-	-	2	2,63	2	2,63	9	11,84	27	35,53	36	47,37	76	
2004	-	-	3	4,35	5	7,25	11	15,94	33	47,83	35	21,74	69	
2005	-	-	-	-	2	2,98	11	16,42	20	29,85	36	53,73	67	
2006	-	-	2	2,78	3	4,17	13	18,05	16	22,22	38	52,78	72	
2007	-	-	1	1,45	3	4,35	11	15,94	14	20,29	40	57,97	69	
2008	-	-	-	-	5	9,41	6	11,54	18	34,61	23	44,23	52	
2009	-	-	1	1,09	3	5,08	8	13,56	15	25,42	32	54,24	59	
2010	1	1,49	1	1,49	2	2,98	6	8,95	25	37,31	32	47,76	67	
2011	-	-	3	3,77	3	5,77	5	9,61	12	23,08	29	53,77	52	
Σ	1	0,15	15	2,21	32	4,73	97	14,33	205	30,28	327	48,30	677	

Grafikon 5. Ukupan broj porođenih adolescentkinja prema njihovoj starosti



Paritet se definiše kao broj trudnoća završenih porođajem posle 24 nedelje gestacije pre analizirane trudnoće-porođaja. Adolescentnih prvoro-

tki je bilo 556 (82,13%), drugo dete je rodilo njih čak 107 (15,81%) a treće 14 (2,06%) (Tabela 6 i Grafikon 6).

Tabela 6. Paritet porođenih adolescentkinja

Godine	I		II		III		Σ
	n	%	n	%	n	%	
2002	78	82,98	15	15,96	1	1,06	94
2003	58	76,32	16	21,05	2	2,63	76
2004	50	72,46	18	26,09	1	1,45	69
2005	55	82,09	12	17,91	-	-	67
2006	62	86,11	7	9,72	3	4,17	72
2007	63	91,30	5	7,27	1	4,45	69
2008	41	78,85	10	19,23	1	1,92	52
2009	47	79,66	10	16,95	2	3,39	59
2010	59	88,06	8	11,94	-	-	67
2011	43	82,69	6	11,54	3	5,77	52
Σ	556	82,13	107	15,81	14	2,06	677

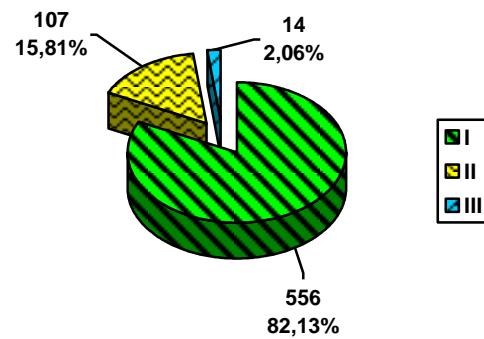
Tabela 7. Bračni status porođenih adolescentkinja

Godine	Udate		Neudate		Σ
	n	%	n	%	
2002	39	41,49	55	58,51	94
2003	31	40,79	45	59,21	76
2004	25	36,23	44	63,77	69
2005	25	37,31	42	62,69	67
2006	34	47,22	38	57,78	72
2007	28	40,58	41	59,42	69
2008	12	23,08	40	76,92	52
2009	26	44,07	33	55,93	59
2010	28	41,79	39	58,21	67
2011	13	25,00	39	75,00	52
Σ	261	38,55	416	61,45	677

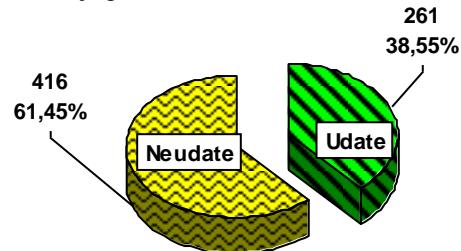
Interesovao nas je takođe i bračni status porođenih adolescentkinja s obzirom na njihove socijalne, ekonomske i kulturološke prilike u kojima žive. Među adolescentnim porodiljama neudatih (nevenčanih) je bilo 261 (38,55%) a udatih (venčanih) 416 (61,45%) (Grafikon 7). U 2002. kao prvoj ispitivanoj godini najveći je broj i udatih – 39 (41,49%) i neudatih – 55 (58,51%), i taj broj se smanjuje u svim sledećim godinama ispitivanog perioda.

Dobijene podatke o porođajima adolescentkinja analizirali smo po kalendarskim godinama, odvojeno za urbanu i ruralnu sredinu (Tabela 8). Polazna

Grafikon 6. Ukupan broj porođenih adolescentkinja prema paritetu



Grafikon 7. Ukupan broj porođenih adolescentkinja prema bračnom statusu.



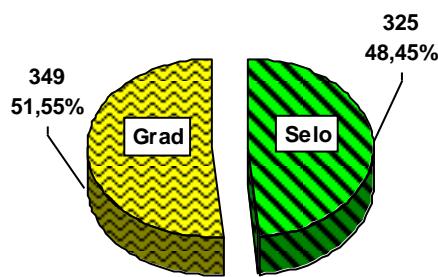
tačka je bila različitost i specifičnost ruralne sredine koju karakteriše ograničen pristup zdravstvenim službama, mali broj zdravstvenih radnika, niska stopa zdravstvenog osiguranja, socijalna izolacija i slično. Zapaža se da u urbanoj sredini raste procenat porođenih adolescentkinja – od 35,11% u 2002. (prva ispitivana godina) do 55,77% u 2011. (poslednja ispitivana godina) i da se on u seoskoj sredini smanjuje sa 64,89% u 2002. na 44,23% u 2011. godini. Ukupan broj porođenih adolescentkinja iz gradske i seoske sredine je približan – u gradu je 349 (51,55%) a u selu 325 (48,45%) (Grafikon 8).

Tabela 8. Socijalno poreklo porođenih adolescentkinja

Godine	Grad		Selo		Σ
	n	%	n	%	
2002	33	35,11	61	64,89	94
2003	42	55,26	34	44,74	76
2004	39	56,52	30	43,48	69
2005	34	50,75	33	49,25	67
2006	42	58,33	30	41,67	72
2007	38	55,07	31	64,93	69
2008	24	46,15	28	53,85	52
2009	31	52,54	28	47,46	59
2010	37	55,22	30	44,78	67
2011	29	55,77	23	44,23	52
Σ	349	51,55	325	48,45	677

Uzimajući u obzir da se novorođenčad prema telesnoj težini na rođenju klasificuju na sledeći način: vrlo niske porodajne težine (1500 – 2499 g.), niske porodajne težine (1500 – 2499 g.), normalne telesne težine – eutrofična (2500 – 3999 g.) i makrozomna (preko 4000 g.), zeleli smo da sagledamo telesnu težinu novorođene dece na našem ne tako malom desetogodišnjem uzorku. Telesna težina novorođenčadi pokazatelj je ne samo zdravstvenog stanja majke i njene uhranjenosti, već i značajan

Grafikon 8. Ukupan broj porođenih adolescentkinja prema socijalnom poreklu



factor u određivanju zrelosti novorođenčeta i dalje prognoze njegovog preživljavanja. Sagledavajući porodajnu težinu novorođenčadi na našem uzorku, dobili smo podatke da je najveći broj dece, 582 (86,85%), eutrofičan, normalne porodajne težine, da zatim slede 68 (10,04%) sa niskom porodajnom težinom, da je makrozomnih bilo 15 (2,22%) i sa vrlo niskom porodajnom težinom 6 (0,89%) (Tabela 9).

Tabela 9. Telesna težina dece maloletnih majki na rođenju.

Godine	1000-1499		1500-2499		2500-3999		≥ 4000		Σ
	n	%	n	%	n	%	n	%	
2002	1	1,07	17	18,07	76	80,86	-	-	94
2003	2	2,63	9	11,84	63	82,90	2	2,63	76
2004	-	-	3	4,35	63	91,30	3	4,35	69
2005	-	-	7	10,45	59	88,06	1	1,49	67
2006	-	-	7	9,72	63	87,50	2	2,78	72
2007	-	-	7	10,14	60	86,96	2	2,90	69
2008	1	1,92	7	13,46	44	84,62	-	-	52
2009	1	1,69	7	10,17	50	84,75	2	3,39	59
2010	1	1,49	-	-	63	94,03	3	4,48	67
2011	-	-	5	9,62	47	90,38	-	-	52
Σ	6	00,89	68	10,04	582	86,85	15	2,22	677

Klinička procena vitalnosti deteta u prvoj minuti života rađena je posmatranjem i procenjivanjem boje kože, srčane radnje, disanja, mišićnog tonusa i refleksnog odgovora novorođenčeta (Apgar scor) i ona je pokazala da je najveći broj dece, čak 614 (90,70%), bilo ocenjeno Apgar scorom između 7 i

10. Takva procena vitalnosti dece ukazuje da postoji dobar preduslov da ona budu sposobna da samostalno otpočnu optimalno održavanje životnih funkcija. Apgar scor 4–6 imalo je 40 (5,91%) dece, dok je niži od 4 imalo samo 23 (3,39%) dece (Tabela 10).

Tabela 10. Apgar skor dece maloletnih majki na rođenju

Godine	AP G A R S C O R			Σ
	≤ 3	4-6	≥ 7	
2002	3	4	87	94
2003	6	6	64	76
2004	1	2	66	69
2005	1	-	66	67
2006	1	3	68	72
2007	2	6	61	69
2008	3	4	45	52
2009	5	4	50	59
2010	1	5	61	67
2011	-	6	46	52
Σ	23	40	614	677
%	3,39	5,91	90,70	100,00

DISKUSIJA

Polazeći od različitosti u razmišljanjima, stavovima i rezultatima u vezi sa pitanjima trudnoća i porođaja maloletnih majki, sprovedeno je naše istraživanje. Dobiveni rezultati, predstavljeni tabelarno, pokazuju da se evidentno smanjuje ukupan broj porođenih žena na Ginekološko-akušerskom odeljenju u Vranju – po kalendarskim godinama od 2273 u 2002. do 1695 u 2011. godini. U tom periodu smanjen je i procenat porođenih adolescentkinja, koje su nas posebno i interesovale. U poslednjoj ispitivanoj godini procenat porođenih adolescentkinja iznosi 3,07%, odnosno, u desetogodišnjem proseku taj procenat je 3,52%. Drugi autori iznose podatke o povećanju procenta porođenih adolescentkinja za 2 do 3% [9] i iskazuju njihovu učestalost od 6,67% [10].

Zastupljenost maloletičkih porođaja je različita kod različitih naroda i kultura u svetu. Tako, na primer, u evropskim zemljama incidencija adolescentnih porođaja je najveća u Velikoj Britaniji, a u zemljama u našem okruženju ona se kreće oko 2% u Grčkoj, 2,8% u Mađarskoj – do čak 4,2% u Bugarskoj [11]. U našoj zemlji ta stopa je vrlo visoka u Novom Pazaru, gde iznosi 7,54% [12], za razliku od ostalih delova zemlje.

Kod majki mlađe adolescentne dobi (ispod 15 godina), učestalost operativnog završetka porođaja raste, što se može objasniti nezrelošću majke. Zastupljenost carskog reza kod adolescentkinja od 12,11 %, kao načina završetka porođaja daleko je manja nego kod punoletnih majki kod kojih je ta učestalost 22,13%, što je u skladu sa statističkim podacima iz svetske literature o manjem broju porođaja carskim rezom kod adolescentkinja u odnosu na ostale žene [13]. Ovakvu, nižu, incidenciju carskih rezova nalaze i drugi naši autori [12, 14]. Dominantna zastupljenost vaginalnih porođaja

može se objasniti boljom funkcijom miometrijuma, većim elasticitetom vezivnog tkiva, nižom cervikalnom kompliancom, ali i većim zalaganjem i težnjom akušera i babica da se izbegne carski rez [15].

Analizom podataka o porođenim adolescentkinjama uočeno je da je najveća zastupljenost Romkinja, sa 330 (48,75%), zatim Srpskinja, sa 295 (43,57%) i najmanja Albanki, sa 52 (7,68%). Za Rome je karakteristična pronatalistička, endogamna tradicija ranih, juvenilnih brakova koji su obično ugovorenii između porodica, kao i reproduktivna strategija visokog fertiliteta, što je sve sa ciljem da im pomogne u preživljavanju vekovnih nedaća. Veliki broj romskih devojčica između 13 i 16 godina prekida školovanje zarad udaje. Romski brakovi obično nisu registrovani u građanskom smislu [16]. Ove tri nacionalnosti ukupno uzete, skoro ravnomerno, trećinski, zastupljene su u celokupnom broju porođaja na ovom području.

Istraživanje je pokazalo povećanje broja porođaja adolescentkinja sa njihovom starošću i trend udvostručavanja tog broja za svaku narednu godinu starosti. Skoro istovetne podatke nalazimo i u literaturi [12]. Najzastupljenije su adolescentkinje prvorotke, kojih je bilo 556 (82,13%), drugo dete je rodilo njih čak 107 (15,81%), a treće 14 (2,06%). Slične podatke nalazimo u domaćim izvorima gde je zastupljenost prvorotki 83,33%, drugorotki 16,05% i trećerotki 0,62% [17]. U svetskim izvorima prvorotke su najzastupljenije sa učešćem od 83,2% [4] do čak 94,5% [15].

Analizirajući bračni status porođenih adolescentkinja na našem Odeljenju, zapazili smo da je neudatih (nevenčanih) bilo 261 (38,55%) i udatih (venčanih) 416 (61,45%). Taj odnos je brojčano i procentualno po godinama skoro istovetan. Sličan procentualni odnos (38% neudatih prema 62% udatih) nalazimo i

u istraživanju sprovedenom u Hrvatskoj [15], iako je to istraživanje rađeno u nešto drugačijim socio-ekonomskim i kulturološkim uslovima. Naši podaci se razlikuju od podataka vezanih za Srbiju i svet. U razvijenim zemljama mlade majke su obično i neutate. U Srbiji u proseku 82% adolescentkinja rađa decu izvan braka [8], dok je u našem istraživanju visok procenat (61%) dece rođene u braku. Dostupna dokumentacija ne daje podatak o tome u koliko je slučajeva trudnoća bila povod za sklapanje braka adolescentkinja, i u koliko primera je patrijarhalna socijalna sredina doprinela da se slučajevi adolescentnih trudnoća ipak uokvire brakom [12]. Nismo naišli u nama dostupnoj literaturi na podatke koji bi potvrdili da je seksualna aktivnost manja među ruralnim tinejdžerima, da je u takvim sredinama manji rizik od adolescentnih trudnoća kao i da devijantna ponašanja utiču na ishod porođaja [18]. Podaci iz našeg istraživanja pokazuju da je procenat porodilja adolescentkinja nešto manji u ruralnim (48,45%) nego u urbanim sredinama (51,55%). Ovi podaci su u korelaciji sa podacima iz drugih sredina [12]. Analizirajući ove podatke, moramo da naglasimo da kategorija urbano (gradsko) na našem terenu nije absolutna, jer je uglavnom reč o sredinama koje su većim delom, po mnogim karakteristikama, bliže ruralnom (seoskom).

Naši podaci o porođajnoj težini novorođenčadi adolescentnih majki u korelaciji su sa drugim sličnim istraživanjima u našoj zemlji, u kojima su takođe najzastupljenija eutrofična deca sa 89,5% i gde je udeo dece vrlo niske telesne težine na rođenju najmanji [12]. Naši podaci su takođe u korelaciji i sa podacima do kojih se došlo u nekim svetskim istraživanjima [15, 17]. Međutim, podaci našeg istraživanja o telesnoj težini na rođenju dece majki adolescentkinja nisu u korelaciji sa drugim dostupnim podacima iz svetske literature gde se nailazi na statistički veću zastupljenost nedonoščadi [13, 19, 20].

U ispitivanoj grupi najzastupljenija su terminska novorođenčad sa učešćem od (89,07%), a slične podatke o njihovoj zastupljenosti od 93% navode i još neki istraživači [14].

Najveći broj novorođene dece (614 od 677) ili 90,70% adolescentnih majki ocenjen je Apgar skorom između 7 i 10. Nešto veću procentualnu zastupljenost ovako ocenjene novorođenčadi, od 94,67%, srećemo u literaturi [12]. Ovakav podatak u našem uzorku, kao i prethodni, o predominantnoj optimalnoj telesnoj težini dece na rođenju, ukazuju na dostupnost i razvijenost zdravstvene zaštite u našoj sredini. Adekvatna antenatalna i perinatalna

zaštita su bitan preduslov koji omogućava optimalne uslove za uredan ishod trudnoće i porođaja.

Mada je naše istraživanje pokazalo da je obstetrički rizik za žene mlađe od 18 godina nizak, verujemo da je trudnoća kod njih udružena sa znatnim socio-ekonomskim problemima koji mogu da ih dovedu do socijalnih margini i da redukuju njihovo obrazovanje, karijeru i ekonomski prosperitet. Štetne su posledice adolescentnih porođaja i za majku kao i za dete. Društvo plaća cenu adolescentnih trudnoća i porođaja, pomažući mlade majke uhvaćene u zamku siromaštva [15]. Njihova nedovoljna zrelost i iskustvo u odnosu sa partnerom povećavaju verovatnoću za raskid veze i razvod braka, kao i teškoće u odgajanju deteta [8].

Smatramo da su navedeni podaci u našem istraživanju o smanjenju procentualne zastupljenosti porođaja adolescentkinja rezultat mnogih i raznovrsnih preventivnih aktivnosti preduzimanih u navedenom periodu. Takve aktivnosti se intenzivno sprovode, pre svega, redovnim obrazovnim programima u školama u okviru školskog predmeta Zdravstveno vaspitanje, sa akcentom na reproduktivno zdravlje, zatim odgovarajućim programima savetovališta za mlade, kao i tematskim predavanjima lekara Zavoda za javno zdravlje, lekara Centra Doma zdravlja za prevenciju i brojnim aktivnostima Omladinskog saveza i nevladinih organizacija, kakve su, na primer u Vranju, Generator, Nexus i dr., a sve sa ciljem promocije zdravih modela ponašanja. Smatra se da maloletnici treba da poseduju znanja o seksualnosti, fiziologiji reprodukcije, kontracepciji, namernom pobačaju i polno prenosivim infekcijama, jer su takva saznanja preduslov za formiranje pravilnih stavova iz oblasti planiranja porodice i za preuzimanje odgovornosti u polnom ponašanju.

ZAKLJUČAK

Sprovedeno istraživanje je pokazalo da se na Ginekološko-akušerskom odjeljenju ZC u Vranju u periodu 2002–2011. g. permanentno smanjuje broj ukupno porođenih žena i broj porođenih adolescentkinja, čija je učestalost 3,52%. Najveći broj adolescentkinja je bio u starosnoj grupi između 16 i 18 godina, najzastupljenije su bile prvorotke, udate, romske nacionalnosti i urbanog porekla, najčešći je bio vaginalni porođaj. Najveći broj dece je rođen u terminu, bila su eutrofična sa visokom ocenom Apgar skora.

Rezultati istraživanja nedvosmisleno pokazuju da je najveći problem adolescentnog doba nedovoljna informisanost adolescenata iz oblasti zaštite reproduktivnog zdravlja, koji se može ublažiti stalnim i efikasnijim preventivnim radom zdravstvenih

radnika a takođe i povećanom brigom ostalih društvenih činilaca.

LITERATURA

1. Živković M. Adolescenti, fertilitet i reproduktivno zdravlje mladih u Republici Srbkoj. Stanovništvo 2009; 47(2):67-84.
2. Plećaš D i autori: Svetlana Spremović–Radenović. Ginekologija i akušerstvo, udžbenik za studente medicine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2006. p. 103.
3. Trajković B. Maloletnički brak–uzroci i posledice. Zbornik rada 48. Ginekološko–akušerske nedelje 2004; 512-514.
4. Ashok Kumar, Tej Singh, Sriparna Basu, Sulekha Pandey ,V Bhargava. Outcome of teenage pregnancy. The Indian Journal of Pediatrics 2007; 74:10, 927-931.
5. Hollingsworth DR, Felice M. Teenage pregnancy: a multiracial sociologic problem. Am J Obstet Gynecol 1986; 155(4):741-6.
6. Andrew L, Cherry, Byers L, Dillon M. A global perspective on teen pregnancy. Maternal and child health 2009; 4:375-397.
7. Margetts B. Are we paying enough attention to adolescent nutrition? Public Health Nutrition 2009; 12:02 145.
8. Sedlecki K, Rajin G, Banicević M. Reproduktivno zdravlje i polno ponašanje adolescenata. Obnavljanje stanovništva i zaštita reproduktivnog zdravlja, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva i Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Beograd; 1999 .p. 137-155.
9. Krstić S, Krstić D, Popović M, Milenković S, Ljubić B. Porodaji adolescenata i njihove demografske implikacije. Acta medica Mediana 2000; 4:25-30.
10. Tasić Lj, Dragutinović L, Popović V, Popović S. Porodaj u adolescentnom dobu. Acta medica Semendrica 2003; 10(19):55-58.
11. Singh S, Darroch JE. Adolescent pregnancy and childbearing: levels and trends in developed countries. Family Planning Perspectives 2000; 32(1):14-23.
12. Gocić-Skenderi S, Hamidović J, Corović S, Ceranic L, Detanac Dž. Adolescentne trudnoće završene porodajem na Ginekološko-akušerskom odjeljenju ZC Novi Pazar u periodu 01.01.2007.-31.12.2007.godine. Sanamed 2007; 51-55.
13. Lao TT, Ho LF. The obstetric implications of teenage pregnancy. Hum Reprod 1997; 12(10):2303-05.
14. Misir-Galić L. Osobine novorodenčadi maloletnih majki. Pedijatria croatica 2005; 49(1).
15. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. Obstet Gynecol 2000; 96(6):962-6.
16. Čvorović J. Juvenilni brakovi, dečje neveste i smrtnost dece kod srpskih Roma. Glasnik Etnografskog institua SANU 2011; LIX(2):39-44.
17. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. N Engl J Med 1995; 332:1113-1118.
18. Skatrud JD, Bennett TA, Loda FA. An overview of adolescent pregnancy in rural areas. The Journal of Rural Health 1998; 14:17-27.
19. Demir SC, Kadıyyfey O, Ozguen T, Evruke C, Vardar MA, Karaca A et al. Pregnancy outcomes in young Turkish women. J. Pediatr Adolesc Gynecol 2000; 13:177-81.
20. Ziadeh S. Obstetric outcome of teenage pregnancies in North Jordan. Arch Gynecol Obstet 2001; 265:26-9.

UDK 618.173-085.357

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.21-24

UTICAJ TIBOLONA I HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA AKTIVNOST OSTEOKALCINA KOD ŽENA U POSTMENOPAUZI

THE INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT) AND TIBOLONE TO THE ACTIVITY OF OSTEOCALCIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Ana M. Dević, Aleksandar P. Dević

KBC ZEMUN, ODELJENJE ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO

Sažetak: Osteporoza je sistemsko oboljenje kostiju i predstavlja ozbiljan zdrastveni problem kao i socijalno-ekonomski zbog svojih posledica, preloma kostiju. Smatra se da 10% svetske populacije boluje od osteoporoze, najčešće su ugrožene žene u postmenopauzi. Istraživanje je provedeno u grupi od 40 žena sa osteopenijom u postmenopauzi tretiranih tibolonom i horonskom supstitucionom terapijom (HST). Kontrolnu grupu bi činilo 20 žena u postmenopauzi koje nisu uzimale nijednu vrstu terapije. Od parametara metaboličke aktivnosti kosti korišćen je osteokalcin kao parameter formiranja kosti. Krv je vađena pre uvođenja terapije 1 mesec dana nakon uvođenja terapije. Prosečna vrednost ostekalcina mesec dana nakon terapije tibolona i HST bila je niža u odnosu na prosečnu vrednost ostekalcina pre terapije. Tokom primene tibolona i HST serumske koncentracije ostekalcina bile su statistički značajno niže u odnosu na one pre terapije. Rezultati su pokazali izrazitu efikasnost tibolona i HST na koštanu resorpciju i supresivni efekat na koštano formiranje, što proistiće iz vezanosti između formiranja i resorpcije kosti. Praćenje parametara metaboličke aktivnosti kosti je veoma korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekata tibolona na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog ishoda na koštanu masu.

Ključne reci: Osteporoza, postmenopauza, tibolon, hormonska supstitucionna terapija

Summary: The osteoporosis is a systematic bone disease and is a serious health problem as well as a social and economic one, because of its consequences to bone fracture. It is believed that 10% of female world population suffer from osteoporosis, and it is most evident in postmenopausal period. The study was conducted in a group of 40 women suffering from osteopenia during the postmenstrual period. They were treated with Tibolone and hormone replacement therapy (HRT). The control group was composed of postmenopausal women that were not treated in any way. Metabolic bone activity was monitored by osteocalcin which is a marker of bone formation. Blood samples were taken before therapy and one month later. The average value of osteocalcin one month after Tibolone therapy and HRT was lower than before the therapy. During the therapy period, the serum concentration of osteocalcin was significantly lower than it had been before the treatment. The results showed high efficiency of HRT and Tibolone therapy to bone reabsorption and suppressive effect on bone formation, which resulted from the correlation between the formation and reabsorption of bone. Monitoring of the parameters of metabolic bone activity is a useful diagnostic tool for the evaluation of Tibolone effect to bone metabolic activity or to forecast bone mass.

Key words: osteoporosis, postmenopausal women, tibolone, hormone replacement therapy

UVOD

Osteporoza je generalizovano oboljenje kostiju koje se karakteriše poremećenom gustinom kosti usled čega raste predispozicija za frakture. Koštana čvrstina podrazumeva kvalitet i kvantitet kosti. Kvantitet kosti čine koštana masa-gustina i veličina kosti dok kvalitet kosti čine mikroarhitektura, mineralizacija matriksa, koštani metabolizam, nakupljena mikroskopska ostećenja, ostećenja trabekula i korteksa [1]. Posledica ovih poremećaja su frakture, najčešće na dorzalnoj kičmi i distalnom delu

podlaktica. Nije zanemarljiv ni mortalitet, najčešće kod preloma kuka, približno 20% bolesnika starijih od 50 godina života umire u prvoj godini posle nastanka preloma [2].

U postavljanju dijagnoze osteporoze, pored anamneze, procene faktora rizika, kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza, najznačajnije je određivanjem mase odnosno gustine kosti i procene metaboličke aktivnosti kosti [3]. Rana dijagnoza osteporoze moguća je jedino merenjem koštane gustine (BMD-Bone Mineral Density), a pre-

Adresa autora: Ana M. Dević, Admirala Geprata 3, 11000 Beograd, Srbija;

E-mail: dr.ana74@yahoo.com

Rad primljen: 29. 1. 2013. Rad prihvaćen: 13. 5. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

www.tmg.org.rs

poručen metod se bazira na primeni niskoenergetskog X zračenja (DXA-dvostruko energetska X zračna apsorpciometrija), koji meri koštanu gustinu koja nije više od 1 standardne devijacije-SD manja u odnosu na srednju vrednost maksimalne koštane mase u mlade, zdrave žene između 20-te i 30-te godine (T skor).

Ostekalcin je marker koštanih promena koji kao koštano-specifični protein vezuje kalcijum i oslobođa se tokom formiranja i resorpcije kostiju. Ostekalcin je mali peptid od 49 amino-kiselina i zove se još i koštani GLA (Glutamic acid-Gla) protein. Osteokalcin primarno sintetišu osteoblasti, odontoblasti i hipertrofični hondrociti. Posle sinteze otpušta se i ugrađuje u ekstracelularni matriks, više od 80% [4]. Jedan deo 10-30% novosintetisanog osteokalcina otpušta se u cirkulaciju gde se njegova koncentracija može meriti imunohemijskim metodama [5,6].

Cilj istraživanja je da se utvrdi da li tibolon i hormonska supstitucionalna terapija utiču na parametar metaboličke aktivnosti kosti kod žena u postmenopauzi sa smanjenom koštanom gustinom.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje predstavlja prospективnu studiju sprovedenu na odeljenju za ginekologiju i akušerstvo KBC Zemun. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 40 pacijentkinja u postmenopauzi sa smanjenom koštanom gustinom-ostepenijom, koje su bile tretirane tibolonom i hormonskom supstitucionom terapijom. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 20 pacijentkinja koje bile su u postmenopauzi sa normalnom koštanom gustinom i koje nisu tretirane nikakvom terapijom. Sve ispitivane pacijentkinje su bile podjeljene u 2 grupe.

I grupa je obuhvatala 20 pacijentkinja koje su tretirane sintetskim steroidom sa estrogenim efektom, Tibolon 2,5 mg, jedna tableta dnevno.

II grupu je sačinjavalo 20 pacijentkinja koje su tretirane sa hormonskom supstitucionom terapijom (2 mg estradiol + 1 mg noretisteron acetat), jedna tableta dnevno.

Tabela 1. Serumske koncentracije Osteokalcina pre terapije (ng/ml)

GRUPA	N	Aritmeticka sredina	Minimum	Maksimum	SD
Tibolon	20	29,66	10	19	3,343
HRT	20	29,61	11	18	3,257
Kontrola	20	17,84	6	13	4,000
Ukupno	60	25,70	6	19	6,157

Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u istraživanje su:

1. Prirodna postmenopauza (godinu dana nakon poslednjeg menstrualnog krvarenja do pet godina nakon menopause) ili hirurška postmenopauza (histerektomija).

2. Niska koštana gustina ($T < -1$) potvrđena nalazom ostendenzitometrije (DXA).

Uzorci venske krvi za određivanje koštanog markera uzimani su ujutru (od 8 do 9h) nakon noćnog uzdržavanja od jela i pre uvođenja terapije. Nakon mesec dana od uvođenja terapije svim pacijentkinjama je ponovljena vrednost serumskog koštanog markera, tj. osteokalcina.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni korišćenjem χ^2 testa, ANOVA testa i Bonferroni testa. Dobijeni rezultati su upoređeni sa rezultatima domaćih i stranih autora.

REZULTATI

Svim pacijentkinjama je određivan ostekalcin pre i mesec dana nakon terapije. Deskriptivna statistika ostekalcina pre terapije po grupama, prikazana je u tabeli 1.

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost osteokalcina pre terapije kod pacijentkinja na terapiji tibolonom i HST približna, dok kontrolna grupa ima daleko nižu prosečnu vrednost osetekalcina od ostalih grupa. Analizirajući ove podatke ANOVA testom, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po prosečnoj vrednosti ostekalcina pre terapije ($\phi=131,436$, $p=0,000$).

Naknadnim testiranjem, Bonferroni testom, utvrđeno je da je razlika jedino statistički značajna između kontrolne i ostalih grupa.

Potom je analizirana serumska koncentracija ostekalcina mesec dana nakon terapije. Deskriptivna statistika po grupama prikazana je u tabeli 2.

Iz tabele se vidi da su sve razlike statistički značajne, pri čemu je najveća razlika u prosečnoj vrednosti ostekalcina u grupi pacijentkinja koje su bile na tibolon terapiji, dok je najmanja promena u kontrolnoj grupi pacijenata.

Tabela 2. Serumske koncentracije Osteokalcina posle terapije (ng/ml)

GRUPA	N	Aritmeticka sredina	Minimun	Maksimum	SD
Tibolon	20	26,32	11	15	3,312
HRT	20	27,63	10	16	3,193
Kontrola	20	18,98	6	14	3,495
Ukupno	60	24,31	6	16	4,821

Tabela 3. Promene serumskih koncentracija Osteokalcina pre i posle terapije u odnosu na grupe pacijentkinja 95% IP za razliku

Grupa	Prosečna razlika pre I posle	SE	P=	Donja granica	Gornja granica
Tibolon	3,34*	.455	.000	2,494	4,299
HRT	2,30*	.455	.000	1,469	3,274
Kontrola	-1,14*	.558	.000	-2,391	-1.181

DISKUSIJA

U radu su prikazani određeni rezultati kliničke primene tibolona i hormonske supstitucione terapije u tretmanu žena sa osteopenijom u postmenopauzi. Za procenu terapijskog efekta korišćeno je određivanje parametara metaboličke aktivnosti koji pokazuje stepen formiranja kosti (ostekalcin) [7]. Od interesa je bilo praćenje ovog parametra tokom terapije i upoređivanja dobijenih rezultata sa preterapijskim nivoom. Rezultati su pokazali efikasnost tibolona i HRT na koštanu resorpciju, što je visoko, statistički signifikantno. Ovaj efekat je uočljiv i mesec dana nakon uvođenja terapije. Ovo je značajno za kliničku praksu jer može prognozirati željeni konačni terapijski efekat u smislu povećanja koštane mase [8].

Vrednosti kontrolne grupe prikazane su iz razloga što je i njima rađen ovaj marker, ali kako se marker koristi kao pokazatelj efekta terapije, tako se ova grupa prikazuje samo radi poređenja sa ostalim grupama pacijenata. Prosečna vrednost ostekalcina u ovoj studiji bila je najmanja u kontrolnoj grupi, dok su ostale grupe ispitani imale skoro identične vrednosti.

Analizirajući prosečnu vrednost ostekalcina nakon mesec dana od uvođenja terapije, utvrđeno je da su prosečne vrednosti ovog koštanog markera vrlo slične u ispitivanim grupama, osim u kontrolnoj grupi, gde je prosečna vrednost drastično manja u odnosu na ostale grupe. Analizom varijansi utvrđeno je da postoji značajna razlika, ali da se ona odnosi isključivo na kontrolnu grupu i ostale grupe. Nakon mesec dana terapije osteokalcin se nije značajno razlikovao po grupama, kao i kada je u pitanju ostekalcin na početku terapije. Ali kada se analiziraju prosečne razlike ostekalcina u okviru svake grupe, utvrđeno je da je najveća razlika u grupi pacijentkinja koje su primale tibolon, a zatim u grupi pacijentkinja koje su bile na hormonskoj

supstitucionoj terapiji. Promena prosečne vrednosti ostekalcina u kontrolnoj grupi nije od interesa i služi kao poredbena grupa.

Drugi autori navode da primena tibolona tokom 3 meseca kod postmenopauzalnih žena smanjuje koncentraciju serumskog osteokalcina za 50% [10]. Drugi autori navode da tromesečna primena tibolona kod postmenopauzalnih žena dovodi do smanjenja koncentracije osteokalcina za 17,8% [5]. Tokom osmogodišnjeg praćenja žena u ranoj postmenopauzi nađeno je da primena tibolona kod ovih žena dovodi do smanjenja osteokalcina, dok su serumske koncentracije osteokalcina kod žena u menopauzi koje nisu bile tretirane ovom terapijom bile značajno više [8]. Terapija tibolonom je delotvorna i kada su u pitanju zdrave žene, odnosno on ima protektivni efekat na kosti.

Rezultati naših istraživanja po pitanju efekta tibolona na osteokalcin su slični rezultatima drugih istraživača, a to je da postoji pozitivan efekat tibolona na koštani metabolizam kod žena sa osteopenijom u postmenopauznom periodu. Iz naše studije se jasno vidi da postoji pad ovog koštanog markera koje su tretirane mesec dana sa tibolonom. Postmenopauzalne žene koje su bile na hormonskoj supstitucionoj terapiji su imale veći pad prosečnih vrednosti osteokalcina u prvoj godini praćenja [11]. Kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom hormonska supstituciona terapija ima pozitivan efekat na koštani metabolizam i samu gustinu kosti [6].

ZAKLJUČAK

Tibolon i hormonska supstituciona terapija kao predstavnici antiresorptivne terapije izrazito smanjuju nivo koštane resorpcije kod pacijentkinja u postmenopauzi sa osteopenijom. Ovakav efekat tibolona i hormonske supstitucione terapije može se smatrati povoljnim metaboličkim faktorom za povećanje mase kosti i time smanjivanje rizika od frak-

tura. Efekat tibolona i hormonske supstitucione terapije na koštani metabolizam uočljiv je već nakon mesec dana od uvođenja terapije. Praćenjem parametara metaboličke aktivnosti kosti je korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekta antiresorptivne terapije na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog ishoda na koštanu masu.

LITERATURA

1. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4):579-86.
2. Demers LM. Clinical usefulness of markers of bone resorption and formation. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 227:36:879-85.
3. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(1):9-16.
4. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(8):1153-60.
5. Tuppurainen M, Harma K, Komulainen M, Kiviniemi V, Kroger H, Honkanen R et al. Effects of continuous combined hormone replacement therapy and clodronate on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a 5-year follow-up. *Maturitas* 2010; 66(4):423-30.
6. Warming L, Ravan P, Christiansen C. Levonorgestrel and 17 beta -estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2005; 14,50(2):78-85.
7. Kovacev B. Metabolicke bolesti kosti. Savremena administracija, Beograd; 1996. p. 111-21.
8. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2,5mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001; 12(6):478-83.
9. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26:783-90.
10. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16(9):1651-7.
11. Arrenbrecht S, Caubel P, Garnero P, Felsenberg D. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48(3):197-207.

UDK 316.644:796/799(497.11)"2011"; 613.9(497.11)"2011"

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.25-29

ISTRAŽIVANJE STAVOVA STANOVNOSTVA O VAŽNOSTI REKREATIVNOG BAVLJENJA SPORTOM

RESEARCHING THE POPULATION'S ATTITUDES REGARDING THE IMPORTANCE OF RECREATIONAL SPORTS

Igor Trandafilović (1), Vesna Pašić (1), Željko Nikolić (2)

(1) FAKULTET ZA MENADŽMENT ZAJEČAR, (2) GRADSKA UPRAVA ZAJEČAR

Sažetak: U cilju utvrđivanja stavova stanovništva na teritoriji grada Zaječara o važnosti bavljenja sportskom rekreacijom anketirano je 194 ispitanika oba pola, svih starosnih doba, počev od tinejdžera pa sve do penzionera. Anketa je konstruisana u formi upitnika koji je sadržao 24 pitanja. Ispitivanje je urađeno sa ciljem da se dobije slika o tome koliko građani vrednuju sportsku rekreaciju i njen uticaj na kvalitet života. Analizom rezultata dobijenih anketiranjem izvodi se zaključak da postoji svest kod velikog broja ispitanika da je sportska rekreacija izuzetno značajna po kvalitet života, ali da, sa druge strane, ne postoji ustaljena navika da se redovno rekreiraju. Poređenjem dobijenih rezultata sa rezultatima istraživanja sprovedenog u zemljama Evropske unije 2005. pod nazivom „Sports participation in the European Union: Trends and Differences“ može se uočiti da je procenat stanovnika Evropske unije koji se redovno rekreira manji nego u gradu Zaječaru, što treba uzeti sa rezervom imajući u vidu uzorak ispitanika.

Ključne reči: zdravlje, stanovništvo, sportska rekreacija

Summary: In order to determine the attitudes of the population on the territory of the city of Zajecar regarding the importance of sports recreation activities, 194 respondents of both sexes, all ages, from teenagers to pensioners were surveyed. The survey was designed in the form of a questionnaire containing 24 questions. The research was done in order to get a picture of how our citizens value recreational sports and its impact on the quality of life. The analysis of the results obtained shows that there is awareness among a large number of respondents that sport recreation is extremely important for the quality of life but on the other hand there is no steady habit of daily practicing. By comparing the obtained results with the results of the research conducted in the European Union in 2005 entitled "Sports Participation in the European Union: Trends and Differences," it is evident that the percentage of the population of the European Union who regularly recreate is much lower than in Zajecar, which should not be taken for granted considering the sample of the survey.

Key words: health, population, sports recreation

UVOD

Fizička aktivnost je sastavni deo svakodnevnog života. Smanjenje fizičke aktivnosti postaje sve veći problem koji izaziva mnoga oboljenja i nepovoljno utiče na zdravlje stanovnika svih starosnih doba. Lenjost i nedostatak motivacije su, verovatno, najčešći razlozi što većina stanovništva, bez obzira kojoj društvenoj ili socijalnoj kategoriji pripadaju, ne vežba ili pak to neredovno čini. Redovna fizička aktivnost je od suštinskog značaja za fizički, mentalni, psihološki i socijalni razvoj. [1]

Rezultati studija iz celog sveta pokazuju da je oko 80% populacije nedovoljno fizički aktivno i da u većini razvijenih zemalja preko 50% populacije ima višak kilograma. [2]

Postoje sigurni dokazi da je optimalna fizička aktivnost uslov za očuvanje čovekovog zdravlja, a svako ograničavanje motorne aktivnosti je u suprotnosti sa esencijalnom potrebotom čoveka da se

kreće. Nedostatak fizičke aktivnosti se najbolje može nadoknaditi kroz adekvatne programe sportske rekreacije. Cilj rada jeste da se ukaže kakve su navike stanovnika po pitanju sportske rekreacije imajući u vidu savremeni način života. Imajući u vidu prethodno rečeno, urađeno je istraživanje na teritoriji grada Zaječara sa ciljem da se dobije slika o tome koliko građani vrednuju sportsku rekreaciju i njen uticaj na kvalitet života.

METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Anketiranje je izvršeno na teritoriji grada Zaječara na prostom slučajnom uzorku (nasumičnim biranjem ispitanika bez unapred utvrđenog kriterijuma, tako da su sve jedinice osnovnog skupa imale podjednaku verovatnoću izbora u uzorak) u periodu februar – mart 2011. god. Ukupno je anketirano 194 ispitanika, od kojih je 91 muškog a 103 ženskog pola. Istraživanjem su obuhvaćene sve kategorije

Adresa autora: Igor Trandafilović, Fakultet za menadžment Zaječar, Park šuma Kraljevica b.b, 19000 Zaječar, Srbija;
E-mail: igor.trandafilovic@fmz.edu.rs

Rad primljen: 4. 3. 2013. Rad prihvaćen: 13. 5. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

www.tmg.org.rs

stanovnika, počev od učenika, srednjoškolaca pa sve do penzionera. Obuhvaćeno je 25 učenika od kojih su 8 muškog a 17 ženskog pola, što čini 12,89% ispitanika. Anketirano je 35 studenata, od kojih je bilo 16 muškoga 19 ženskog pola što čini 18,04% svih ispitanika. Iz kategorije zaposlenih obuhvaćeno je 94 ispitanika ili 48,45%, i to 43 ispitanika muškog i 51 ispitanik ženskog pola. Istraživanjem je obuhvaćeno 7,73% nezaposlenog stanovništva i to 7 muškog i 8 ženskog pola. U kategoriji penzionera istraživanjem je obuhvaćeno 25 ispitanika, odnosno 12,89%, od čega 17 muškog i 8 ženskog pola.

Za svrhu anketiranja korišćen je posebno konstruisani anketni list zatvorenog tipa koji su ispitanici popunjavali. Deo pitanja u anketnom listiću konsturisan je isključivo u svrhu dobijanja željenih informacija, dok je deo pitanja konsturisan uz uvažavanje mogućnosti komparacije sa dosadašnjim istraživanjima. Da bi se dobili potrebni podaci, konstruisani anketni list je formulisan kao upitnik od 24 pitanja. Pitanja su tako konstruisana da se njima želete saznati kakvi su stavovi stanovništva u pogledu važnosti bavljenja sportskom rekreacijom na teritoriji grada Zaječara segmentirano po kategorijama stanovništva. Konstruisani merni instrument je zatvorenog tipa uz mogućnost da se ispitanici izjasne zaokruživanjem jednog, a kod nekih pitanja, zaokruživanjem više odgovora. Ispitivanje je urađeno da bi se saznao koliko građani Zaječara vrednuju sportsku rekreaciju i njen uticaj na kvalitet života. U tu svrhu smo sebi dali za zadatak da što pažljivije konstruišemo anketni listić kako bi informacije do kojih smo žeeli doći bile relevantne. Obrada rezultata stavova stanovništva po pitanju važnosti bavljenja sportom i rekreacijom predstavljena je deskriptivnom metodom i to distribucijama frekvencija i transformisana je u procente. Segmentacija je rađena za kategorije stanovništva i godine starosti, jer se pošlo od prepostavke da mogu dati najbolju sliku onoga što je bio cilj da se sazna iz ankete, a to je stav anketiranih o važnosti bavljenja sportskom rekreacijom. Premda je anketni list sadržao 24 pitanja, zbog obimnosti u radu će biti prikazani rezultati onih pitanja za koje smatramo da su najrelevantniji za temu rada.

REZULTATI I DISKUSIJA

Pitanje „Koliko se često bavite sportom – rekreacijom“ dalo je jasnu sliku o navikama ispitanika u pogledu bavljenja sportskom rekreacijom. Uz značajan broj onih koji se ne rekreiraju uopšte, njih 19,57% muških i 18% ženskih ispitanika, veliki je broj onih koji se rekreiraju nedovoljno. Čak

18% ženskih i 6,52% muških ispitanika rekreaciju upražnjava 2-3 puta mesečno, što ne daje nikakve efekte. Čak 41,3% muških i 33% ženskih ispitanika se rekreira samo 1-2 puta nedeljno, što daje sliku da se približno 70% ispitanika nedovoljno rekreira, da bi osetili blagodeti fizičke aktivnosti. Samo 21,88% ispitanika odnosno 23% ženskih i 20,65% muških ispitanika je u optimalnoj fazi rekreacije. Samo 8% ženskih i 11,96% muških ispitanika se rekreacijom bavi svakodnevno. Među ispitanicima koji se svakodnevno bave rekreacijom penzioneri učestvuju sa 20,83%, nezaposleni sa 7,69%, zaposleni 5,26%, studenti 14,29%, dok učenici učestvuju sa 8%. Zaključak da je veliki procenat penzionera koji se svakodnevno bavi rekreacijom treba prihvati sa rezervom jer je on verovatno posledica učešća malog broja penzionera u ukupnom uzorku.

Na pitanje „Kojom vrstom rekreacije se bavite?“ ispitanicima je data mogućnost da zaokruže više ponuđenih odgovora. Analizirajući dobijene rezultate došlo se do zaključka da su ispitanici najviše zainteresovani za rekreaciju u vidu vožnje bicikla, trčanja i brzog hoda.

Pitanje: „Sportom-rekreacijom se bavite zbog?“. Ohrabrujući je podatak da se najveći broj ispitanika oba pola (53,4% ženskih a 46,15% muških ispitanika) izjasnilo da se sportskom rekreacijom bave po sopstvenoj želji. Osim po sopstvenoj želji kao osnovni razlozi za bavljenje sportskom rekreacijom kod muških ispitanika su zdravlje 37,36%, održavanje fizičke kondicije 30,77%, relaksacija 25,27%. Kod žena osnovni razlozi za bavljenje rekreacijom su, naravno osim po sopstvenoj želji, relaksacija 22,23%, održavanje telesne mase 20,39%, fizička kondicije 19,42% i zdravlje 18,45%. Analizom podataka dolazi se do zaključka da se sve kategorije stanovnika bave sportskom rekreacijom po sopstvenoj želji i potrebi, i to učenici i studenti blizu 80%, nezaposleni i zaposleni blizu 50%. Penzioneri se uglavnom odlučuju za rekreaciju zato što ih ona opušta i zbog zdravlja. Interesantan podatak je da se veoma mali broj ispitanika izjašnjava za opciju „po preporuci lekara,“ oko 10% penzionera i par procenata iz kategorije učenika, studenata i zaposlenih.

„Sport i rekreacija Vas čini“ - najveći broj ženskih ispitanika njih 49,51% ili 51 ispitanik se opredelilo za opciju „opuštenim“, a 33,98% ili 35 za opciju „zadovoljnim“ a 18,45% ili 19 ispitanika „zdravim“. Opcija „umornim,“ gotovo da i nije zastupljena. To ukazuje da veliki broj ispitanika imao pozitivan stav prema sportu i rekreaciji.

„Vaš ustaljen termin za rekreaciju je“ - visok broj ispitanika navodi da nema određeno vreme, tačnije 36,19% ženskih i 29,47% muških ispitanika, a njih

29,47% muških i 21,9% ženskih navodi popodnevni termin, verovatno zbog obaveza na poslu, školi, fakultetu. Procenat onih koji navode termin samo vikendom je 6,32% muških i 5,71% ženskih ispitanika, i to su oni ispitanici koji nemaju ustaljenu naviku bavljenja rekreacijom.

„Koliko vremenski traje Vaša rekreacija?“ - na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je prilično visok broj onih (36,7%) ispitanika kojima rekreacija traje od 31 do 60 minuta. Takođe je približan procenat ženskih ispitanika (33,98%) čiji vid rekreacije traje 30 minuta, dok kod muških ispitanika taj procenat iznosi 15,05%. Analiza rezultata dala je zanimljiv podatak da se čak 38% onih mlađih, starosne dobi od 16-23 godina fizički rekreira samo do 30 minuta.

Na pitanje „Šta za Vas znači sport?“ najveći broj muških ispitanika se izjasnio za pozitivne opcije, put ka dugom i zdravom životu 33,96%, način oslobođanja negativne energije 28,3%, neizostavan deo života 16,04%. Kod ženskih ispitanika najveći broj se izjasnio za način oslobođanja negativne energije 44,54% i put ka dugom i zdravom životu 24,37%, što govori o tome da kod ispitanika postoji svest o važnosti sportske rekreacije, ali da sa druge strane nemaju usađenu naviku da to u praksi i realizuju.

Pitanje: „Na šta Vas asocira sport-rekreacija?“ blizu 2/3 ispitanika se izjasnio da ih sport-rekreacija asocira na zdravlje, što opet potvrđuje tvrdnju da ispitanici znaju da sportska rekreacija može doprineti očuvanju zdravlja. Potrebno ih je samo motivisati da to u praksi realizuju kako bi zaista redovnim vežbanjem izbegli faktore rizika.

Pitanje: „Značaj sporta – rekreacije?“ dobijeni rezultati potvrđuju prethodnu konstataciju da su ispitanici svesni važnosti sportske rekreacije. To potvrđuje podatak da se blizu 2/3 ispitanika izjasnio za opciju može da im očuva zdravlje, a njih 31,58% muških i 40,18% ženskih za opciju potrebna je u svakodnevnom životu. Negativnih opcija gotovo da i nije bilo. Ispitanici svih starosnih doba se uglavnom izjašnjavaju da sportska rekreacija može da očuva njihovo zdravlje i to u rasponu od 50-60% i da je potrebna u svakodnevnom životu u rasponu od 16-45%. To daje istu sliku koju je pokazalo i istraživanje po polu, da je visoka svest ispitanika o važnosti sportske rekreacije u njihovom životu pre svega zbog očuvanja zdravlja, ali kada to treba realizovati u praksi to predstavlja problem.

Pitanje: „Zbog čega bi propustili sport-rekreaciju?“ najveći broj ženskih ispitanika (45%) bi rekreaciju

propustilo zbog bolesti i neodložnog posla i druženja sa prijateljcima, dok kod muških ispitanika postoji veliki procenat onih koji bi rekreaciju propustili takođe zbog bolesti, neodložnog posla i utakmice. Samo 13,19% muških ispitanika i 7,77% ženskih ispitanika ne bi propustio rekreaciju, što daje jasnu sliku da ispitanici nisu toliko privrženi fizičkoj aktivnosti kao sastavnom delu života i obavezi koja se ipak mora redovno upražnjavati radi očuvanja i unapređenja zdravlja.

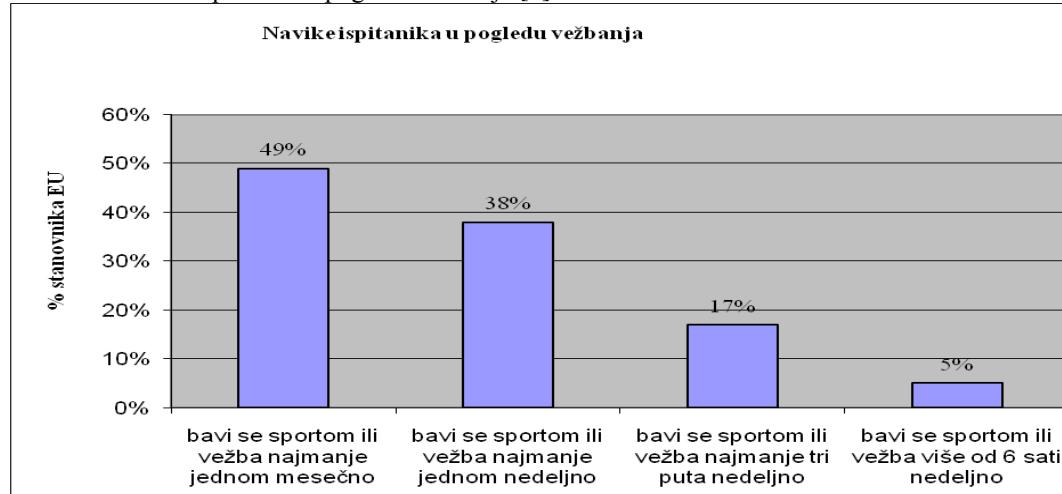
Istraživanje je pokazalo da 55% ispitanika smatra da umerena fizička aktivnost može da očuva zdravlje, dok 36% ističu da je potrebna u svakodnevnom životu. Značajan procenat ispitanika (64%) govori da ih sport i rekreacija asociraju na dobro zdravlje. Sport čini opuštenim, zadovoljnim i zdravim približno 30% muškaraca a 50% žena, što je podatak koji je sličan podatku dobijen istraživanjem stanovnika Evropske unije 2005. godine koji sport povezuju sa relaksacijom (43%) i sa zabavom (39%). Ovi podaci navode na to da su ispitanici svesni da sport, rekreacija i fizička aktivnost treba da omoguće da se vodi dug i zdrav život.

Analizom rezultata dobijenih anketiranjem izvodi se zaključak da postoji svest kod velikog broja ispitanika da je sportska rekreacija izuzetno značajna po kvalitet života, ali da sa druge strane ne postoji ustaljena navika da se redovno rekreiraju. Interes društva trebalo bi da bude veći za praćenje fizičkog razvoja i motoričkih sposobnosti dece i omladine. [3]

Istraživanje sprovedeno u zemljama Evropske unije 2005. god. pod nazivom „Sports participation in the European Union: Trends and Differences“ ukazuje da se 49% stanovništva bavi sportom jednom mesečno, 38% stanovništva sportom se bavi najmanje jedanput u toku nedelje, 17% stanovništva se bavi sportom najmanje tri puta nedeljno, dok se 5% stanovništva bavi fizičkom aktivnošću više od 6 sati nedeljno. [4]

Isto istraživanje je pokazalo da rekraciji veću pažnju posvećuju razvijenije zemlje u kojima je razvijenija svest kod građana u smislu potrebe za fizičkim vežbanjem. Autori su takođe uočili tendenciju da su rekreaciji više posvećeni muškarci nego žene, kao i da učešće u rekreativnim aktivnostima opada sa rastom starosne dobi, ali i raste kod osoba sa boljim obrazovanjem i većim životnim standardom. Istraživanje je pokazalo da ljudi najčešće sport povezuju sa relaksacijom (43%) i zabavom (39%).

Grafik 1. Navike ispitanika u pogledu vežbanja [4]



Poređenjem dobijenih rezultatata prikazanog tenu skog istraživanja na teritoriji Zaječara sa rezultatima istraživanja sprovedenog u zemljama Evropske unije 2005. pod nazivom „Sports participation in the European Union: Trends and Differences“ može se uočiti da se procenat stanovnika Evropske unije koji se redovno rekreira manji nego na uzorku ispitanika iz Zaječara (Republika Srbija). Ovako dobijeni rezultati moraju se sagledati sa rezervom jer je uzorak ispitanika u ovom radu manji nego što je bio u istraživanju koje je urađeno na teritoriji Evropske unije.

Druga istraživanja u sprovedena našoj zemlji ukazuju na poražavajuće podatke u smislu zdravstvenog i funkcionalnog statusa građana. Podaci ukazuju da je 60% smrtnosti u Srbiji uzrokovano kardiovaskularnim oboljenjima, što nas rangira na drugo mesto u Evropi i treće u svetu. [5] Poslednje istraživanje o zdravlju stanovnika Srbije koje je uradio Institut za javno zdravlje „Milan Jovanović Batut“ 2006. godine pokazalo je da dve trećine stanovnika Srbije (67,7%) slobodno vreme provodilo pretežno na sedenteran način. Procenat odraslih stanovnika koji su vežbali više od 3 puta nedeljno tako da se zaduvaju ili oznoje je u 2006. godini iznosio 25,5% što je značajno više nego 2000. godine kada je to činilo 13,7%. [6]

Ministarstvo sporta i omladine u saradnji sa CESID-om je 2009. godine uradilo istraživanje pod nazivom Mesto sporta u životu građana Srbije. Prema rezultatima istraživanja sportom se bavi samo jedna trećina građana Srbije, pri čemu od te trećine građana koji su naveli da se bave sportom – redovno i aktivno u sportu 13%, a kao glavne motive za bavljenje sportom građani su naveli zdravlje, druženje i bolji psihofizički osećaj, a izgovori su nedostatak vremena, starosno doba ili nesposobnost

za bavljenje sportom. [7] Bavljenje sportom je bitno zbog zdravstvenog stanja nacije i ocenjeno je da nije dobro što se građani „stihjski“ bave sportom. Ljudi koji se ne bave rekreativnim vežbanjem imaju sve lošije fizičke sposobnosti, što prouzrokuje ozbiljne posledice po njihovo zdravlje i kvalitet života. [8]

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), u svetu je više od 22 miliona dece predškolskog uzrasta gojazno. Iz tih razloga Svetska zdravstvena organizacija, 1995. godine usvaja deklaraciju pod nazivom „Physical activity for health“ i šalje otvorena pisma svim vladama sveta da shodno svojim mogućnostima organizuju programe rekreativnih aktivnosti radi očuvanja i poboljšanja zdravlja. [9]. Podaci Međunarodne grupe za borbu protiv gojaznosti ukazuju da je svako deseto dete školskog uzrasta gojazno, što je oko 3% dečije populacije uzrasta od 5 – 17 godina u svetu. Uzroci tome su nedovoljna fizička aktivnost i nezdrava ishrana, a posledice su različiti oblici funkcionalne nesposobnosti i prevremene smrti. [10].

ZAKLJUČAK

Podaci dobijeni istraživanjem pokazali su da se veoma mali procenat stanovnika grada Zaječara bavi redovno rekreativno sportom, ali da postoji svest o tome koliko je sport važan za ljudski organizam.

Na osnovu svega iznetog može se zaključiti koji je ujedno i preporuka: Ministarstvo zdravlja bi trebalo donošenjem potrebnih dokumenata i sprovodenjem raznih akcija da nastoji da utiče na svest građana o potrebi redovne fizičke aktivnosti kao preventive protiv raznih oboljenja. U tom smislu treba povećati broj stručnih predavanja o ovoj temi, povećati broj

TV emisija u kojima će stručni ljudi, lekari, sportski treneri i drugi govoriti o ovoj potrebi. Takođe treba redovno iznositi informacije u javnost o razlozima i potrebi svakodnevne fizičke aktivnosti kako bi redovna fizička aktivnost postala deo svakodnevnog života pojedinaca.

LITERATURA

1. United Nations, Final report – International Year of Sport and Physical Education; 2005. p. 125.
2. Ostojić S, Mazić S, Dikić N. Telesne masti i zdravlje, Beograd: Udrženje za medicinu sporta; 2010. p. 25.
3. Nešić B, Popović S, Mitrović D, Popović Z, Popović S. Morfološko merenje pojedinih grupa sportista u omaljinskom sportskom kampu „Đerdap“. XXVI Timočki medicinski dani 2007; Suppl 1:9.
4. Van Bottenburg M, Rijnen, B, Van Sterkenburg J. Sports participation in the European Union. Trends and differences, Hertogenbosch. The Netherlands: W.J.H.Mulier Institute and Nieuwegein: Arko Sports Media; 2005.
5. Šurbatović J. Menadžment u sportu. [citirano 20.06.2012.]. Dostupno na: <http://www.vss.edu.rs/nastavnici/jsurbatovic/upload/VII%20Menad%C5%BEement%20sportskih%20objekata.pdf>.
6. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije; 2010., 2011. p. 527.
7. Srbija.gov.rs [homepage on Internet]. Vlada Republike Srbije. Predstavljeni rezultati istraživanja: "Mesto sporta u životu gradana Srbije". [citirano 25.11.2012.]. Dostupno na: <http://www.srbija.gov.rs/>
8. Stoiljković S, Mandarić S, Todorović K., Mitić D. Efekti primene "omnibus" aerobika na telesnu kompoziciju žena. Fizička kultura 2010; 64 (2):59-67.
9. Žigić D. Faktori rizika i hronično nezarazne bolesti, Beograd. Opšta medicina, 2003.
10. International Obesity Task Force. The Case For Action; 2004. p. 1-23.

UDK 612.014.3 ; 615.32:582.573.36

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.30-34

INDUKCIJA APOPTOZE JEDAN OD MEHANIZAMA CITOTOKSIČNOSTI ANTIPROLIFERATIVNOG EFEKTA HIPERICINA

APOPTOSIS INDUCTION AS ONE OF THE MECHANISMS OF CYTOTOXICITY AND ANTIPROLIFERATIVE ACTION OF HYPERICIN

Tatjana Sokolović (1), Milica Lazović (2), Dušan Đurić (3), Vlada Cekić (4)

(1) PLIVA TEVA, BEOGRAD, (2) INSTITUT ZE REHABILITACIJU BEOGRAD, (4) INTEGRISANE STUDIJE FARMACIJE, MEDICINSKI FAKULTET U KRAGUJEVCU, (4) HEMOFARM AD, BEOGRAD

Sažetak: Život, rast i razvoj višećelijskog organizma zavisi od njegove sposobnosti da, sa jedne strane, stvara nove ćelije procesom ćelijske proliferacije i uništava stare procesom programirane ćelijske smrti. Rast tkiva, bilo da je ono normalno ili maligno, određen je kvantitativnim odnosom između nivoa ćelijske proliferacije i nivoa ćelijske smrti. Apoptoza je programirana ćelijska smrt koja se odlikuje specifičnim funkcionalnim promenama koje su u korelaciji sa morfološkim promenama u jedru i citoplazmi. Kranji rezultat tih promena je stvaranje apoptotičnih telašaca, pri čemu je intergritet ćelijske membrane očuvan. Očuvanost mitohondrija je još jedno obeležje apoptoze. Mitohondrije ne bubre i ne gube svoju funkciju, tačnije funkcionalno su aktivne u apoptotičnim telašcima. Jednom inicirana programirana smrt ćelije (PCD) uslovljava pokretanje kaskade biohemijskih reakcija, čiji je krajnji rezultat degradacija i fragmentacija genomske DNK. Glavni nosioci u biohemijskim reakcijama su proteaze (kaspaze) i nukleaze. Mnoge studije ukazuju na antiproterativne efekte aktivnih principa nekih biljaka iz grupe flavonoida, flavona, hiperozida i drugih. Hipericin, fotosenzitivno, liposolubilno diantronsko jedinjenje Hypericum perforatum (kantarion) je jedan od aktivnih principa biljaka, čija su antiproterativna i fotocitotoksična dejstva predmet mnogih in vitro i in vivo istraživanja. Kompleksan proces antiproterativog dejstva hipericina rezultat je indukcije apoptoze, nastale aktivacijom više biohemijskih mehanizama koji uključuju inhibiciju protein kinaze C, smanjenje ekspresije Bcl-2 gena i/ili promenu oksidativnog statusa.

Ključne reči: ćelijska proliferacija, hipericin, apopotoza

Summary: Life, growth and development of a multicellular organism depends on its ability to create new cells through the process of cell proliferation and destroy the old ones through the process of programmed cell death. The growth of tissue, whether it is normal or malignant, is determined by the quantitative relation between the rate of cell proliferation and the rate of cell death. Apoptosis is programmed cell death that is characterized by specific functional changes that are correlated with morphological changes in the nucleus and cytoplasm. The ultimate result of these changes is to create apoptotic bodies with preserved cell membrane integrity. The integrity of mitochondria is another hallmark of apoptosis. Mitochondria do not swell, and do not lose their function, namely they are functionally active in apoptotic small bodies. Once initiated programmed cell death (PCD) causes a cascade of biochemical reactions which eventually results in degradation and fragmentation of genomic DNA. The main carriers in biochemical reactions are proteases (caspases) and nuclease. Numerous studies point to the antiproterative effects of active ingredients of some plants from the group of flavonoides, flavones, hyperoside and others. Hypericin - photosensitive, liposoluble perihinone derivate of *Hypericum perforatum* (St. John' Wort) is one of the active ingredients of plants the antiproterative and photocytotoxicity effects of which have been subject of numerous in vitro and in vivo studies. The complexity of antiproterative effects induced by hipericin is the result of apoptosis induction and includes many biochemical mechanisms such as protein kinase C inhibition, suppression of Bcl-2 expression and/or change of oxidative status.

Key words: cell proliferation, hipericin, apopotosis

UVOD

Ćelijska smrt predstavlja proces koji je suprotan od mitoze, ali ono što im je zajedničko, jeste kompleksnost koja podrazumeva i složenost procesa njihove regulacije. Da li će ćelija ući u proces mitoze ili proliferacije ili u proces programirane

ćelijske smrti, zavisi prvenstveno od prirode signala, tačnije da li će delovati faktori mitoze ili faktori smrti.

Apoptoza je programirana ćelijska smrt koja se odlikuje pored obaveznih funkcionalnih promena i specifičnim morfološkim promenama koje su u

Adresa autora: Tatjana Sokolović, Trgovačka 30/41, Beograd, Srbija;

E-mai: tatjanasokolovic@teva.rs

Rad primljen: 30. 3. 2012. Rad prihvaćen: 1. 4. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

www.tmg.org.rs

korelaciji sa prethodnim. Specifične morfološke promene dešavaju se u jedru i citoplazmi kroz proces kondenzacije hromatina kao i povećanje gustine jedra i citoplazme i konačne fragmentacije ćelija u apoptozi telašca, pri čemu je intergitet plazma membrane očuvan, što je jedna od razlika u odnosu na smrt ćelije procesom nekroze. Ono što apoptozu razlikuje od nekroze, jeste očuvanost mitohondrija, koje ne bubre i ne gube svoju funkciju, tačnije funkcionalno su aktivne u apoptočnim telašcima. Jednom inicirana, programirana smrt ćelije (PCD) uslovjava pokretanje kaskade biohemijskih reakcija čiji je krajnji rezultat degradacija i fragmentacija genomske DNK. Glavni nosioci u biohemijskim reakcijama su proteaze (kaspaze) i nukleaze.

U patologiji savremenog čoveka posebno mesto zauzimaju neoplastična oboljenja kod kojih zbog nemogućnosti kauzalne terapije značajnu primenu ima hemioterapija. Mnoge studije ukazuju na anti-proliferativne efekte aktivnih principa nekih biljaka iz grupe flavonoida, flavona, hiperozida i drugih. Jedan od aktivnih principa biljaka, čija su modulatorna dejstva na ćelijsku proliferaciju predmet značajnog broja u in vitro i in vivo studija je hipericin.

Hipericin

Hypericum perforatum L. (kantarion, bogorodična trava, gospino zelje, St. John's Wort) pripada familiji Hypericaceae. Hypericum se odnosi na lekovitost biljke, dok perforatum ukazuje na čitav niz svetlih, prozirnih tačaka koje se uočavaju na listovima i predstavljalju žlezde sa etarskim uljem. Za mnoge sistemske efekte kantarijona odgovoran je hipericin.

Ekstrakt kanatariona se danas koristi kao anti-depresiv, ali i kod psihovegetativnih poremećaja, anksioznosti i uznenirenosti. Dokazano je da hipericin ovo dejstvo ostvaruje inhibicijom enzima monoaminoooksidaze: monoaminoooksidaze A (MAO A) i monoaminoooksidaze B (MAOB), a ispitivanja in vitro na mitohondrijama izolovanim iz mozga pacova pokazala su da je ovo dejstvo posebno izraženo prema MAOB [1]. Kao posledica nagomilavanja biogenih amina u velikom mozgu nastaje povećanje psihomotorne aktivnosti i smanjenje depresivnih misaonih sadržaja, a posle većih doza hipomanija, što je u eksperimentalnim studijama sa hipericinom na životnjama i potvrđeno [2].

Apoptoza – programirana ćelijska smrt

Život i rast ćelija je interakcija kompleksnih procesa koji uključuju ćelisku duplikaciju, ćelisku smrt, tj. procese koji su precizno regulisani. Ćelije

ulaze u ćelijski ciklus i sledstvenu sintezu DNK kao reakciju na eksterne faktore, uključujući faktore rasta i faktore adhezije. Tranzicija ćelije kroz faze ćelijskog ciklusa je regulisana aktivnošću ciklin-zavisnih kinaza (cdk) i njihovih inhibitora (cki). Radovima Kerra i saradnika 1971. i 1972. se po prvi put obelodanjuje postojanje sasvim različitog oblika smrti ćelije, nazvanog „programirana smrt“ ili „samoubistvo ćelije“, koji bi odgovarao fiziološkoj smrti i koji je dobio naziv apoptoza, za razliku od nekroze, koja predstavlja patološku smrt [3].

Apoptoza je proces koji se pokreće uticajima znatno manjeg intenziteta nego kod nekroze, ali dovoljnim da posredstvom indukcije „signala smrti“ sama ćelija pokrene seriju kaskadnih reakcija koje vode njenom uništenju [4]. Pri tome u procesu učestvuje svaka ćelija ponaosob, i to aktivnim procesom, zbog čega je uveden naziv „samoubistvo ćelije“. Izraz apoptoza i programirana ćelijska smrt se često upotrebljavaju kao sinonimi, premda apoptoza podrazumeva i programiranu smrt ćelije, ali i određene morfološke promene, dok svaka programirana smrt ne mora imati obeležje apoptoze [5].

Funkcionalne promene u apoptozi

Svaka ćelija koja je započela apoptozu prolazi kroz tri funkcionalno različite faze: fazu inicijacije, fazu aktivacije (efektorna faza) i fazu degradacije. Pojedini istraživači apoptozi pridodaju i fazu fagocitoze kao poslednju, sve do definitivne degradacije makromolekula i struktura ovako umrle ćelije [6]. Faza inicijacije započinje delovanjem apoptočkih signala okoline - fizičkih faktora (toplota, radijacija), hemijskih faktora (toksini, neki lekovi) i bioloških faktora (virusi, bakterijski toksini, onkogeni, slobodni radikali, supresori tumora). Informacija se potom prenosi u ćeliju, tako što se serijom enzimskih reakcija, aktivira unutrašnji genetski kodirani program smrti. U inhibitore apoptoze spadaju fiziološki i farmakološki agensi i vitalni geni. Najznačajniji među njima su: faktori rasta, ekstracelularni matriks, CD-40, androgeni i estrogeni, Zn^{2+} , promotori tumora i inhibitori cistein-proteaze [7]. S obzirom na to da je farmakološki uticaj moguć u oba smera, tj. u indukciji i inhibiciji apoptoze, trasirane su nove smernice u sintezi lekova [8].

Morfološke promene u apoptozi

Osnovne morfološke promene u toku apoptoze dešavaju se u jedru i citoplazmi. One se odvijaju u tri faze. U prvoj fazi dolazi do kondenzacije hromatina u polumesečasta telašca na periferiji jedra,

dezintegracije jedra i redukcije njegove veličine. Elektronmikrosopski su potvrđene sledeće promene: sakupljanje ukupnog ćeliskog volumena, porast gustine ćelije, zbijanje ćelijskih organela i širenje EPR-a, dok su mitohondrije ostale uglavnom morfološki nepromenjene.

U drugoj fazi dolazi do bubreњa i deobe i jedra i citoplazme i stvaranja mnogih apoptotičkih telašca. Ona mogu biti preuzeta na površini epitelia ili fagocitovana od strane susednih ćelija ili makrofaga. U trećoj fazi dolazi do progresivne degeneracije preostalog jedra i citoplazmatskih struktura [5].

Genska kontrola apoptoze

U kontroli apoptoze učestvuju veći broj gena. Najbolje proučeni model je kontrola ovog procesa kod crva (nematodes) *Caenorhabditis elegans*, zbog čega su ovi geni nazvani ced-geni [9].

Do sada je poznato ukupno 13 gena, koji kod ovog crva vrše modulaciju programirane smrti (slika). Ostali geni determinišu proces fagocitoze i, konačno, degradacije DNK [10]. Potvrđeno je da je ced-3 gen sličan interleukin 1 β konvertujućem enzimu (ICE), koji može izazvati apoptozu u kulturi fibroblasta [11]. Kod sisara su poznate inetrakcije mnogih poznatih faktora sa analognom funkcijom-humanim Bcl-2 blokira apoptozu *Caenorhabditis elegansa*, te predstavlja analog gena ced-9. Inhibiciju apoptoze vrše i drugi proteini iz iste grupe-Bcl-XL i Mcl—1, c-myc i p53 su, pak, antionkogeni koji mogu stimulisati apoptozu [12], ali i uvesti u reparaciju, što govori u prilog jedinstvu procesa proliferacije i destrukcije. Antiapoptično dejstvo imaju i ostali članovi porodice onkogena Bcl-2, Mcl-1, NR-13, Al, Bcl-w, Bax, Bak, s tim da poslednja dva takođe mogu delovati i proapoptotički [12].

Enzimi koji učestvuju u apoptizi

Jednom inicirana programirana smrt ćelije (PCD) uslovljava pokretanje kaskade biohemijskih reakcija, čiji je kranji rezultat ireverzibilna degradacija i fragmentacija genomske DNK. Glavni nosioci u biohemijskim reakcijama su proteaze i nukleaze koje katalizuju reakcije koje imaju kritičnu ulogu za ulazak ćelije u PCD [13].

Biohemijski put u toku ćeljske smrti ostvaruje se kroz dva procesa: spoljašnjeg „extrising“ i unutrašnjeg „intrising“, koji deluju preko receptora smrti ili procesa koji su locirani u mitohondrijama. Apoptozu može biti indukovana smanjenjem prisustva antiapoptotičnih stimulatora, gubitka normalne strukture mitohondrija i oslobađanjem cito-hroma c ili ligand vezujućih receptora smrti. Na ovaj način dolazi do aktivacije efektornih kaspaza u mitohondrijama [13].

Bez obzira na specifičnost stimulusa apoptoze, ona uvek ima za posledicu aktivaciju kaspaza, koje čine familiju cistein proteaza, a koje u normalnim uslovima u ćeliji postoje u obliku inaktivnih prekursora [13]. Njihovom aktivacijom u apoptizi dolazi do selektivnog cepanja velikog broja target proteina, pri čemu imaju važnu ulogu u inicijaciji efektorne faze u kojoj su glavni medijatori. Do sada je potvrđeno 14 kaspaza kod sisara koje su podeljene u tri grupe [14]. Prvu grupu čine kaspaze odgovorne za produkciju citokina, dok kaspaze druge i treće grupe imaju direktnu ulogu u apoptizi. U celoj familiji izdvajaju se kaspaza 8, 9 i 10 kao inicijalne, a kaspaze 3 i 6 kao efektorne kaspaze. Aktivacijom efektornih kaspaza dolazi do cepanja citozolarnih i jedarnih supstanci, u čemu aktivnu ulogu imaju i enzimi odgovorni za razgradnju DNK [14].

Upravo razgradnja nuklearne DNK u nukleozomalnim jedinicama je jedna od najznačajnijih biohemijskih karakteristika ćeljske smrti apoptozom. Otkriveno je i opisano nekoliko različitih molekula koji mogu da imaju endonukleaznu aktivnost. Nukleaza koje učestvuju u razgradnji DNK su DN-aza I konstitutivno ispoljavaju svoju aktivnost u tkivima koja su sa predispozicijom za apoptozu. DN-aza II, katjon nezavisne, sa optimalnom pH 5 definisane kao kisele DN-aze. Jedinstveno je prihvaćeno mišljenje da kaspaze i kaspaza zavisne nuklaze imaju ključnu ulogu u apoptizi. U svemu tome je interesantna hipoteza o univerzalnoj ulozi nekih proteina u apoptizi koji vrše dvojaku funkciju - inhibiraju proteolizu i štite normalnu strukturu i funkciju ćelije ili, sa druge strane, potpomažu cepanje proteina i hromatina u apoptizi, u uslovima kada se oslobođe inhibitora [14].

Hipericin i ćeljska proliferacija

Antiproliferativna svojstva i citotoksičnost hipericina dokazana su na mnogim ćeljskim linijama [15,16].

Vandenbogaerde i saradnici (1997.) dokazali su da je citotoksičnost hipericina na HeLa ćelijama u nanomolarnoj koncentraciji u direktnoj korelaciji sa fotosenzibilizacijom. To je reprezentativni primer fotocitotoksičnosti, a mehanizam kojim hipericin ostvaruje ovo dejstvo je inhibicija protein kinaze C [17].

Novija istraživanja sve više potvrđuju značajno mesto hipericina u apoptizi, čime se otvara mogućnost njegove primene u terapiji nekih tumora [18, 19]. Fox i saradnici ispitivali su antiproliferativnu aktivnost fotoaktivnog hipericina na normalne, transformisane i maligne T-limfocite, kao i mogućnosti njegove primene u terapiji limfoproliferativnih bolesti kože [20]. Dokazano je da je

indukcija apoptoze jedan od mehanizama kojim hipericin inhibira proliferaciju T-ćelija. Potvrđen je dozno zavisni inhibitorni efekat na rast ćelija pituitarnog adenoma, što on ostvaruje inhibicijom protein kinaze C (PKC) [21]. Weller i saradnici (1997.) su potvrdili da hipericin indukuje apoptozu na sedam ćelijskih linija humanog malignog glioma, uz dozno vremensku zavisnost i fotostimulaciju [15]. Međutim, ova indukcija apoptoze isključuje kao uzrok inhibiciju sinteze RNK i proteina, a citotoksičnost hipericina ne dovodi u korelaciju sa inhibicijom protein kinaze C, niti indukuje faktor tumorske nekroze α (TNF α) i CD 95 liganda.

U prilog jasnom učešću enzima odgovornih za razgradnju nukleinskih kiselina u procesu degradacije i sledstvenog usmerenja ćelije u programiranu smrt, ukazuju rezultati istraživanja modulatorni efekti hipericina na aktivnost enzima odgovornih za metabolizam nukleinskih kiselina, DNA-ze i RNA-ze, u in vivo uslovima u dozno-zavisnom dizajnu u uslovima nestimulisane i stimulisane proliferacije na modelu 2/3 resekcije jetre [22]. Tačnije, u uslovima nestimulisane proliferacije zabeležen je porast aktivnosti DNA-ze I i RNA-ze I koji je u dinamičkom odnosu sa količinom DNK i RNK [22]. Aktivnost kisele DNA-ze II prati aktivnost alkalne DNA-ze I pri dozi koja je terapijska za ispitivani preparat čiji je aktivni princip hipericin, dok je smanjena aktivnost ovog enzima u značajno višim dozama od terapijske (10 puta) rezultat pomeranja pH ćelije u pravcu alkalinizacije uslovljene uticajem hipericina. U uslovima stimulisane proliferacije višestruko aktivacija DNA-za I aktivnosti ima signifikantan upliv na količinu novosintetisane DNK [22]. Značajno manja aktivnost DNA-ze II u uslovima stimulisane proliferacije u odnosu na kontrolu potvrda je efekta alkalinizacije koja se javlja u uslovima proliferacije tkiva.

Sigurno je da hipericin povećava citotoksičnost velikog broja citostatika, ali to dejstvo je tkivno specifično, tj. ne može se objasniti jedinstvenim mehanizmom. U prilog tome govore i istraživanja Vinay i saradnika (2006.) koja su opravdala korišćenje hipericina kao adjuvatne terapije sa temozolamidom u terapiji glioblastoma [23]. Hipericin svoje dejstvo ostvaruje inhibicijom protein kinaze C. Tumorska regresija na životinjskom modelu na tretmanu temozolamid i hipericin rezultat je dramatične redukcije ekspresije Bcl-2 i u isto vreme značajne indukcije apoptoze. Sva navedena dejstva hipericina potvrđena su u uslovima bez fotostimulacije [23].

Brojna istraživanja govore u prilog primene Hipericin posredovane fotodinamske terapije kao potencijalni tretman malignih ali i nemalignih bolesti

(virusnih, gljivičnih, inflamatornih). Tako su Wang i saradnici potvrdili da hipericin fotodinamska terapija (HY PDT) inhibira rast humanih nazocelularnih kancerskih ćelija CNE-2 i indukuje apoptozu istih. Mehanizam kojim HY PDT deluje na celularnom nivou jeste povećanje broja ćelija u S i G fazi ćelijskog ciklusa, što je u korelaciji sa uticajem na DNK sintezu i replikaciju [24]. Isti autori su potvrdili da HY PDT izaziva smrt CNE-2 ćelija putem kaspaza zavisne apoptoze, i to na nivou mitohondrija (intrising signal), ali i kao extrising signalni put koji podrazumeva TNF and FAS-ligand zavisni put [24].

Antiproliferativno, tj. citotoksično, dejstvo hipericina potvrđeno je i u uslovima kada on nije fotostimulisan. Ovakav efekat hipericina moguće je objasniti postojanjem slobodnog elektrona koji se ponaša dvojako, kao akceptor ili donator. Otuda i sam hipericin može da ima dvojni oksidativni efekat, da deluje kao prooksidans ili antioksidans. Takođe je potvrđeno da je oksidativni efekat hipericina funkcija njegove koncentracije, tj. aplikovane doze [25].

Metodom hemiluminiscence dokazano je da je hipericin antioksidans, tj. da inhibira stvaranje slobodnih radikala [26] i deluje inhibitorno na aktivnost glutation reduktaze [27]. Johnson i Pardini (1998.) su ukazali na oštećenje mitohondrija kao kritični momenat za ispoljavanje fototoksičnosti hipericina [27]. U prilog ovom stavu govori značajan porast aktivnosti enzima oksidativnog statusa CuZn SOD, Mn SOD i katalaze posle fotoaktivacije hipericina, a koji se oslobađaju iz oštećenih mitohondrija. Inhibicija glutation reduktaze, tj. izmena glutation pula koja pomaže citotoksičnost je još jedan mehanizam kojim se mogu objasniti antiproliferativna svojstva hipericina i značaj kiseonika u ispoljavanju njegovih fototoksičnih efekata [27].

ZAKLJUČAK

Hipericin je fotosenzitivno, liposolubilno di-antronsko jedinjenje koje se nalazi u kantariionu (*Hypericum perforatum*), dobro je proučen sa aspekta hemijskih karakteristika, ali su dosta proučavana i njegova farmakološka svojstva i klinička primena. Farmakološka dejstva hipericina uključuju antidepresivno, antivirusno i baktericidno dejstvo, odavno su poznata i primenjena u tradicionalnoj narodnoj medicini.

Brojna istraživanja na ćelijskim linijama in vitro potvrdila su i dala značajno mesto hipericina u fotodinamskoj terapiji različitih tumora (HY PDT). Još uvek mehanizam antitumorskog dejstva hipericina nije dovoljno razjašnjen, ali se sigurnošću

može tvrditi da je jedan od mehanizama tumorske regresije indukcija apoptoze. Modulatorni efekat hipericina na ćelijsku proliferaciju rezultat je kompleksnih biohemijskih reakcija i ostvaruje se kroz nekoliko mehanizama koji uključuju inhibiciju protein kinaze C, supresije Bcl-2 ekspresije i dvoji oksidativni status koji omogućava njegovo dejstvo kao antioksidans ili prooksidans.

LITERATURA

1. Okpanyi SN, Weischer ML. Experimental animal studies of the psychotropic activity of a hypericin extract. *Arzneimittelforschung* 1987; 37(1):10-13.
2. Suzuki V, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Med* 1984; 50(3):272-274.
3. McGowan J, Strain A, Buchler N. DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes in a defined medium: Effect of epidermal growth factor, insulin, glucagon and cyclic-AMP. *J Cell Physiol* 1981; 108(3):353-363.
4. Baskić D, Acimović Lj, Djurdjević P, Djukić A, Arsenijević N. Apoptosis, the programmed cell death. *Medicus* 2002; 3(2):22-25.
5. Djuričić B, Bumbasirević V. Programmed cell death. *Jugoslav Phisol Pharmacol Acta* 1994; 30:169-187.
6. Hetts S. To die or not to die. *Jama* 1998; 279:300-7.
7. Thomson BC. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases. *Science* 1995; 267:1456-1462.
8. Revillard JP, Adorini L, Goldman M, Kabelitz D, Waldmann H. Apoptosis: Potential for diseases therapies. *Immunology Today* 1998; 19(7):291-293.
9. Williams GT, Smith CA. Molecular regulation of apoptosis: Genetic controls of cell death. *Cell* 1992; 74:777-779.
10. Driscoll M, Chalfie M. Developmental and abnormal cell death in C. Elegans. *Trends Neurosci* 1992; 15:15-19.
11. Vaux DL. Ced-4 the third horseman of apoptosis. *Cell* 1997; 90(3):389-390.
12. Rabizadeh S, LaCount DJ, Frensen PD, Bredesen DE. Expression of the bacylovirus P53 gene inhibits mammalian neural cell death. *J Neurochem* 1993; 61:2318-2321.
13. Mitchell A. Apoptosis: Death trial. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2002; 3:81.
14. Kocić G, Pavlović D, Đorđević V, Bjelaković G, Stojanović I. Role of nitric oxide and peroxynitrite in apoptosis-realition to endonuclease activity. *Jugoslovenska Medicinska Biohemija* 2003; 22(2):93-100.
15. Weller M, Trepel M, Grimmel C, Schabert M, Bremen D, Krajewski S et al. Hypericin induced apoptosis of human malignant glioma cells is light-dependent, independent of cl-2 expression and does not require wild-type p53. *Neurology Res* 1997; 19(5):459-470.
16. Ugwu F, Vandenbogaerde AL, Merlevede WJ, de Witte PA. A comparative study on photocytotoxicity of hypericin on A431 cells using three different assays. *Anticancer Res* 1998; 18(2A):1181-1184.
17. Vandenbogaerde AL, Cuveele JF, Proot P, Himpens BE, Merlevede WJ, de Witte PA. Different cytotoxic effects induced after photosensitization by hypericin. *J Photochem Photobiol B* 1997; 38(2-3):136-142.
18. Weiss RF. *Lenbuch der Phytotherapie*. Stuttgart; 1985.
19. Chen B, Xu Y, Roskams T, Delaney E, Agostinis P, Vandenheede JR et al. Efficacy of antitumoral photodynamic therapy with hypericin: relationship between bio-distribution and photodynamic effect in the RIF-1 mouse tumor model. *Int J Cancer* 2001; 93(2):275-282.
20. Fox F, Niu Z, Tobia A, Rook A. Photoactivated hypericin is an antiproliferative agent that induces a high rate of apoptotic death of normal, transformed and malignant T lymphocytes: implications for the treatment of cutaneous lymphoproliferative and inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 1998; 111(2):327-332.
21. Hamilton HB, Hinton DR, Law RE, Gopalakrishna R, Su YZ, Chen ZH et al. Inhibition of cellular growth and induction of apoptosis in pituitary adenoma cell lines by the protein kinase C inhibitor hypericin: potential therapeutical application. *J Neurosurg* 1996; 85(2):329-334.
22. Sokolović T. Modulatorni efekti Biosenzala-a na ćelijsku proliferaciju i imunu funkciju. Medical Faculty University of Niš; 2003.
23. Gupta V, Yuzhuang S, Wang V, Kardosh A, Liebes L, Hofman F et al. Enhancement of Glioblastoma Cell Killing by Combination Treatment with Temozolamide and Tamoxifen or Hypericin. *Neurosurg Focus* 2006; 20(4):E20.
24. Xiaoli Wang et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Photodynamic Hypericin Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010; 334:847-853.
25. Blank M, Mandel M, Hazen S, Keisari Y, Lavie G. Anti-cancer activities of hypericin in the dark. *Photochem Photobiol* 2001; 74(2):120-125.
26. Hunt EJ, Lester CE, Lester EA, Tackett RL. Effect of St John's Wort on free radical production. *Life Sci* 2001; 69(2):181-190.
27. Johnson SA, Pardini RS. Antioxidant enzyme response to hypericin in EMT6 mouse mammary carcinoma cells. *Free Radic Biol med* 1998; 24(5):817-826.

UDK 616-089.5-06 ; 615.243.6

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.35-39

MULTIMODALNI PRISTUP U PREVENCICI POSTOPERATIVNE MUČNINE I POVRAĆANJA (POMP)

MULTIMODAL APPROACH IN PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING (PONV)

Aleksandar Ćirić (1), Radmilo Janković (2), Srđan Denčić (3)

(1) OPŠTA BOLNICA PIROT, SLUŽBA ANESTEZIJE I INTENZIVNE NEGE, (2) MEDICINSKI FAKULTET NIŠ, KLINICKI CENTAR NIŠ, KLINIKA ZA VASKULARNU HIRURGIJU, (3) OPŠTA BOLNICA PIROT, HIRURŠKO ODELJENJE

Sažetak: Postoperativna mučnina i povraćanje (POMP) predstavljaju još uvek značajan problem u anesteziološkoj praksi, jer može odložiti otpust ambulantnih pacijenata i produžiti boravak pacijenta u jedinici intenzivne nege. POMP povećava cenu kompletne hirurške procedure, izaziva nezadovoljstvo kod pacijenta, osoblja i porodice i stvara averziju kod pacijenta prema ev. budućim anestezijama. Mnogi faktori utiču na pojavu POMP, a prevencija i tretman zahtevaju preciznu procenu faktora rizika. Budućnost u rešavanju ovog problema bazira se na multimodalnom pristupu i profilaktičkom ordiniranju kombinacije antiemetika kod visoko rizičnih pacijenata.

Ključne reči: postoperativno, mučnina, povraćanje, antiemetici, multimodalni

Summary: Postoperative nausea and vomiting (PONV) still represent an important problem in anaesthetic practice. Nausea and vomiting can delay discharge of ambulatory patients and extend the time a patient spends in a post anaesthesia care unit (PACU). PONV can increase the cost of completing a surgical procedure, have a negative impact on the patient, staff and family and generate an aversion to future anaesthetics. There are many factors that can influence the occurrence of PONV. The prevention and treatment of PONV require accurate risk stratification. A solution to this problem in the future can be based on a multimodal approach and prophylactic application of a combination of antiemetics in high-risk patients.

Key words: postoperative, nausea, vomiting, antiemetic drugs, multimodal approach

UVOD

Postoperativna mučnina i povraćanje odavno se u žargonu nazivaju [1] velikim "malim problemom anestezije". Ova zajednička komplikacija anestezije i hirurgije predstavlja uobičajeni neželjeni efekat operacije u opštoj anesteziji, čija je učestalost [2] u proseku 25-30%, a znatno viša kod predisponiranih pacijenata i nekih tipova hirurgije (abdominalna, ginekološka, laparoskopska, ORL itd...) Profilaksu POMP dobija na značaju razvojem ambulantne anestezije [3] i hirurgije, gde se pacijenti primaju, operišu i otpuštaju iz bolnice u roku od 24 h (tzv. „one day surgery"). Mučnina i povraćanje mogu ugroziti zdravlje i komfor pacijenta, odložiti otpust iz bolnice, povećati troškove lečenja i doprineti nezadovoljstvu pacijenta, rodbine i bolničkog osoblja [4,5,6,7]. U ređim slučajevima, uporno postoperativno abdominalno napinjanje (eng. „retching") koje prethodi povraćanju, može zbog porasta intraabdominalnog i gastričnog pri-tiska kompromitovati hirurški rad u smislu popuštanja hirurških šavova, ispadanja drenova, katetera i slično.

Fiziologija mučnine i povraćanja

Mučnina (latinski *nausea*) je specifičan fiziološki i psihološki osećaj nelagodnosti i gađenja u grlu i stomaku koji se može opisati i kao osećaj povećanog pritiska u želucu. Mučninu često prate i drugi simptomi, kao što su pojačano lučenje pljuvačke, vrtoglavica, svetlucanje pred očima, grčevi u stomaku, ubrzana peristaltika, otežano disanje, znojenje i ubrzan srčani rad [8]. Pacijent oseća nagon za povraćanjem (latinski *vomitus*), koje možemo tumačiti kao nasilno proterivanje želudačnog sadržaja. Iako se povraćanje često nadovezuje na mučninu, u pitanju su dva odvojena fiziološka odgovora. Smatra se da antiemetički agensi deluju preko hemoreceptor-triger zone (HTZ), koja se nalazi u area postrema medule i u bočnim zidovima 4. moždane komore, na centar za povraćanje smešten u lateralnoj retikularnoj formaciji moždanog stabla, blizu nukleusa tractusa solitariusa [9]. U mukoži želuca i gastrointestinalnom traktu (GIT) postoje mehanoreceptori koji preko n.vagusa takođe prenose impulse do centra za povraćanje i pokreću emetički refleks. Najvažniji neurotransmiteri koji

Adresa autora: Aleksandar Ćirić, Opšta Bolnica Pirot, Vojvode Momčila bb, 18300 Pirot, Srbija

E-mail: pibolnica@open.telekom.rs; daktari010@open.telekom.rs

Rad primljen: 11. 11. 2012. Rad prihvaćen: 26. 12. 2012. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

učestvuju u regulaciji mučnine i povraćanja su 5-HT 3, holi-nergički muskarinski, nikotinski histaminski H-1, alfa adrenergički, dopaminski D-2, opioidni i peptidni receptori.

Predisponirajući faktori za nastanak POMP i procena rizika

Etiologija POMP je multifaktorijalna i različiti stimuli mogu pokrenuti taj mehanizam. U principu, najčešći faktori rizika [10] udruženi sa pojmom POMP-a su oni koji zavise od pacijenta (tabela 1) i oni koji se tiču anestezije i operacije (tabela 2). Učestalost POMP dva do tri puta je veća kod žena (zbog endokrinog statusa i koncentracije polnih hormona) u odnosu na muškarce. Kad je u pitanju menstrualni ciklus, incidencija POMP je najveća u ovulatornoj i luteinskoj fazi, što možda treba imati u vidu prilikom zakazivanja termina elektivne operacije [11,12,13] pacijentkinjama sa visokim rizikom za POMP. U pogledu uzrasta, kod dece je POMP izraženiji, zbog samog tipa operacija (strabizam, tonzilektomije) i veće anksioznosti u tom uzrastu. Nema sigurnih dokaza [14] da su gojazne osobe sklonije POMP-u, ali je pristup disajnom putu (intubacija) i ventilacija gojaznih pacijenata sama po sebi otežana, pa se oni tretiraju kao pacijenti sa „punim stomakom“ (kao i svi pacijenti koji u ASA klasifikaciji imaju oznaku H-hitno), sa većim rizikom od povraćanja pri uvodu i neposredno nakon buđenja iz anestezije, odnosno ekstubacije. U oba slučaja potencijalnu opasnost predstavlja nastanak tzv. aspiracione pneumonije ili Mendelsonovog Sy. Kod nepušača (tačan mehanizam se ne zna) je češća pojava POMP nego kod pušača [15,16]. Osobe koje daju podatak o mučnini i povraćanju prilikom putovanja (vožnje) ili daju podatak o POMP nakon prethodnih anestezija i operacija takođe spadaju u rizičnu grupu.

Tabela 1. Pacijent-zavisni faktori rizika za POMP

neposredno preležane virusne bolesti, pankreatit
ženski pol - endokrini status
starost
fizička konstitucija - BMI (body mass index)
pušacki status
ASA status
anamneza o prethodnom POMP
anamneza o kinetozama/bolestima putovanja

Preoperativni bol, strah i gladovanje mogu doprineti pojavi POMP. Potpuna restrikcija per os unosa veće (12 h) pred operaciju nema apsolutnog opravdanja, jer je dokazano da duži interval od poslednjeg obroka ne garantuje da je želudac prazan u momentu uvida u anesteziju. Čaša vode ili bistrog soka 2-3 h pre operacije značajno ne menja pH i

rezidualni gastrični volumen, a smanjuje osećaj žedja i anksioznost, naročito kod dece. Rani postoperativni per os unos tečnosti i hrane, dok traje pariza creva zbog anestezije, takođe potencira nastanak POMP.

Pojedini anestetički agensi (inhalacioni i volatilni anestetici, opioidni analgetici, neostigmin i dr.) imaju emetogeno dejstvo, pa ih kod rizičnih pacijenata treba izbegavati. Smatra se da azot oksidul [17] povećava rizik od POMP jer difuzijom prelazi u šuplje organe i povećava zapreminu želuca, creva i srednjeg uha. Vođenje anestezije „na masku“ takođe nosi rizik od insuflacije gasova u želudac, njegovu distenziju i pokretanje emetičkog refleksa. Dužina operacije i anestezije upravo je proporcionalna riziku od POMP-a. Najveći procenat POMP kod odraslih (i preko 70%) javlja se kod laparoskopskih ginekoloških i abdominalnih operacija (kod laparoskopske holecistektomije i do 77%). U tzv. emetogenu hirurgiju takođe spadaju i operacije dojke, štitne žlezde, unutrašnjeg uha, strabizma i tonzilektomije. Manipulacija crevima i distenzija želuca kod laparoskopskih procedura je snažan stimulans za mehanoreceptore i vagalna i splanhična aferentna nervna vlakna u aktivaciji emetogenog centra. Zato se kod pomenutih operacija odmah po uvodu u anesteziju, a pre kreiranja jatrogenog pneumoperitoneuma (JPP) pacijentu plasira oro ili nazogastrotrična sonda [18] a vadi pre budenja iz anestezije. Određeni položaji pacijenta na operacionom stolu takođe potenciraju neželjene efekte JPP i favorizuju nastanak POMP (ginekološki položaj udružen sa anti-Trendelenburgom kod ginekoloških laparoskopskih operacija). Danas je i kod nas na snazi konsenzus [19,20] prihvaćen na VIII Kongresu anesteziologa Jugoslavije (Cetinje, 2002.) da tzv. „zlatni standard“ za laparoskopske operacije bude tehnika totalne intravenske anestezije (TIVA), čija je suština u izbegavanju svih anestetičkih agenasa koji mogu provočirati ili potencirati POMP.

Kada je u pitanju predviđanje i procena rizika od POMP, u upotrebi su mnogi numerički sistemi, tj. skorovi [21,22]. Svrha njihovog korišćenja je identifikacija pacijenata sa visokim rizikom.

Najpoznatiji je APFEL skor, čija osnovna verzija (tabela 3) ističe pet najvažnijih riziko faktora. To su: ženski pol, nepušački status, anamneza o prethodnom POMP i/ili bolestima putovanja i dužina trajanja anestezije/operacije, a svaki od njih učestvuje ravnomerno u izračunavanju rizika. Apfel skor potencira pacijent-zavisne faktore, a sem dužine trajanja operacije ne sagledava ostale faktore vezane za anesteziju i operaciju. Drugi autori [23,24] razmatraju i tu problematiku, te se i stratifikacija rizika za POMP stalno unapređuje.

Tabela 2. Faktori rizika za POMP zavisni od anestezije i operacije

PREOPERATIVNO	bol, anksioznost, gladovanje/prisustvo hrane u želucu
ANESTEZIJA	na masku, inhalacioni i volatilni anestetici, opioidni analgetici, neostigmin, dužina anestezije
OPERACIJA	ORL, laparoskopske, abdominalne i ginekološke operacije, položaj pacijenta na operacionom stolu, dužina operacije
POSTOPERATIVNO	rana mobilizacija, prisustvo NG sonde, hipotenzija, Th bola, restrikcija per os unosa, hipotenzija, hipoksemija

Tabela 3. Apfel skor

Abstinence from nicotine
Previous PONV
Femal gender
Emesis while travelling
Longer than 1 hour surgery

Nakon skorovanja i procene rizika, pacijenti se mogu svrstati u 3 grupe: sa malim rizikom, sa srednjim rizikom i sa visokim rizikom. Svaki od pet rizika faktora po Apfelu nosi 20 %, što znači da je rizik za PONV kod pacijenta sa dva faktora 40%, sa tri 60% itd. Pripadnost jednoj od riziko grupa ujedno određuje i nivo profilakse. Postoperativno, ev. POMP se uobiča-jeno registruje na 15 minuta, 1h, 4h, 8h i 24h nakon buđenja iz anestezije. Intenzitet POMP najprostije se meri vizuelno-analognom skalom (VAS) sa nu-meracijom od 0-100, gde broj 0 za pacijenta predstavlja potpuno odsustvo postoperativne muč-nine, a brojem 100 opisuje se mučnina kao „najgo-ra moguća“. Terapiju POMP određuju dužina i intenzitet mučnine, kao i broj eventualnih povraćanja. Smatra se da tek tri i više povraćanja u prva 24 h daju problemu POMP klinički značaj.

Profilaksa POMP

1. NEFARMAKOLOŠKE PROFILAKTIČKE MERE

- Podrazumevaju pravilan pristup sledećoj problematiki: pitanje pre i postoperativnog gladovanja, plasiranje oro/nazogastrične sonde u cilju praznjenja/desuflacije želuca u „otvorenoj“ i laparoskopskoj abdominalnoj hirurgiji, izbegavanje vođenja anestezije na masku od strane neiskusnih anesteziologa, pitanje ranog pomeranja u krevetu i mobilizacije (vertikalizacije) pacijenata. Neki autori [25,26,27] navode da su sa različitim uspehom primenjivali neke alternativne tehnike, poput akupunktura, akupresure šake, transkutane elektrostimulacije, hipnoze i dr... Ova istraživanja svakako treba podržati, jer je prag mučnine i povraćanja vrlo individualna stvar i mnogi ljudi su po tom pitanju sugestibilni.

2. ANTIEMETIČKI LEKOVI

- Butirofenoni (droperidol, haloperidol). Droperidol (benzdehidroperidol - DHBP) je butirofenon koji je ranije dosta korišćen u anesteziji. Sa fentanilom zajedno činio je sastojke preparata thalamonal, godinama veoma korišćenog neuroleptika u premedikaciji pacijenata za opštu anesteziju. U odnosu na druge antiemetičke lekove, zbog svoje efikasnosti i niske cene, bio je dečnjama zlatni standard i osnova svih strategija za prevenciju i terapiju POMP-a. Sedacija i pospanost bili su mu jedini poznati neželjeni efekti dok ga 2001.god. američka Komisija FDA (Food and Drug Administration) nije stavila u tzv. „crnu kutiju“ sa ozbiljnim upozorenjem [28]. Primećena je povezanost upotrebe DHBP-a sa produženim QTc intervalom na EKG-u, a u nekim slučajevima došlo je do fatalnih srčanih aritmija. Zapravo, incidenca neželjenih dejstava na miokard bila je svega 74 na 11 miliona bolesnika, ali i to je bilo dovoljno da nakon tog saopštenja, koje ne zabranjuje izričito njegovu upotrebu, opadne proizvodnja i poraste cena droperidola. Na našem tržistu ga već godinama nema. Haloperidol je neuroleptik podjednako efikasan i u profilaksi i u terapiji POMP, ali zbog mogućih neželjenih efekata našao je primenu samo kao adjuvantna terapija kod visoko rizičnih pacijenata.

- Fenotiazini (hlorpromazin, prometazin, prohlorperazin, perfenazin) su antagonisti dopaminskih D₂ receptora, ali ispoljavaju i ekstrapiramidalne neželjene efekte.

- Gastrokinetici (metoklopramid, domperidon) deluju antagonistički na 5-HT receptore, ubrzavaju motilitet želuca i tankog creva i povećavaju tonus donjeg ezoфagealnog sfinktera.

- Antiholinergici (atropin i skopolamin) ne koriste se rutinski zbog neželjenih efekata (tahikardija, suva usta, nejasan vid)

- Antihistamini / antagonisti H-1 receptora (dimenidrinat, hydroxyzin, ciklizin) centralnim dejstvom i muskarinskim efektima izazivaju sedaciju i prestanak već prisutnog POMP i koriste se u prevenciji kinetoza i POMP kod operacija u ORL

- Kortikosteroidi (dexamethason) imaju evidentna antiemetogena svojstva. Mehanizam dejstva najverovatnije ostvaruju blokadom kortikoreceptora u

CNS-u, kao i smanjenjem oslobođanja prostaglandina na samom mestu hirurške intervencije. Dexamethason se pokazao naročito efikasnim u terapiji već verifikovanog POMP, a u kombinaciji sa drugim antiemeticima i u prevenciji.

- Antagonisti serotonina/blokatori 5-HT 3 receptora (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron, ramosetron) predstavljaju noviju grupu antiemetika čija je upotreba počela kod onkoloških pacijenata na hemoterapiji. Ondansetron deluje centralno na nivou areae postremae i periferno na receptore u GIT-u. Visoko je selektivan pa zbog odsustva dejstva na histaminske, muskarinske i dopaminske receptore nema ozbiljnije neželjene efekte na CNS, osim prolazne glavobolje i opstipacije. Upotreba novijih 5-HT 3 blokatora još uvek je kod nas limitirana visokom cenom.
- Antagonisti H 2 receptora / inhibitori protonskih pumpa (ranitidin, omeprazol, pantoprazol) smanjuju sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu.
- Antacidi (natrijum citrat) brzo povećavaju pH želudačnog sadržaja. Koriste se kod hitnih operacija, tj. kod nepripremljenih pacijenata sa tzv. „punim stomakom“, kao i kod patološki gojaznih, jer redukuju posledice ev. aspiracije želudačnog sadržaja.
- Neurokinin-1 antagonisti (NK-1) su pronađeni u nukleusu traktusa solitariusa i dorzalnom motornom nukleusu vagusa. U pitanju su antiemetici najnovije generacije i još uvek su u fazi ispitivanja [29].

3. MULTIMODALNI PRISTUP

- Multimodalni režim [30] profilakse POMP bazira na ideji da je kod rizičnih i visoko rizičnih pacijenata, uprkos primeni nefarmakoloških mera i pravilnom vođenju anestezije, mala verovatnoća da željeni efekat postignemo sa jednim antiemetikom, već se preporučuje ordiniranje dva ili tri leka. Računa se na različite mehanizme dejstva različitih antiemetika i njihov sinergizam. Koncept je prvi promovisao Scuderi [31] kod pacijentkinja podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim intervencijama. Pitanje rutinske antiemetičke profilakse (čak i za rizične pacijente) još uvek je otvoreno, a u našim uslovima ograničeno i visokom cenom lekova novije generacije.

Anesteziološke preporuke u sklopu multimodalnog režima za profilaksu POMP kod visoko rizičnih pacijenata:

- Obustaviti per os unos hrane na 4-6 h preoperativno
- Preoperativno tretirati anksioznost i bol (isti mogu biti „okidači“ za POMP)
- Preoksigenirati pacijenta neinvazivno

- Ne ventilirati pacijenta na masku
- Za hitne operacije primeniti tzv. Selickov manevr i brz uvod u anesteziju (rapid sequence induction with crash intubation)
- Za laparoskopske abdominalne operacije koristiti TIVA tehniku anestezije
- Za uvod u anesteziju koristiti hipnotik propofol
- Za intraoperativnu analgeziju koristiti remifentanil
- Izbeći inhalacione (azot oksidul) i volatilne anestetike, ukoliko je moguće
- Za misićnu relaksaciju koristiti rocuronim
- Izbeći reverziju neuromišićnog bloka (neostigmin), ukoliko je moguće
- Za terapiju postoperativnog bola ne koristiti narkotike, izbeći rano pomeranje u krevetu i preranu mobilizaciju pacijenta

Što se tiče primene antiemetika, predlog vodiča [33] za profilaksu POMP prilagođen našim uslovima dat je u tabeli 4. Svi lekovi ordiniraju se i.v. u bolusu. Pacijenti bez rizika i sa malim rizikom ne zahtevaju rutinsku profilaksu ! Za profilaksu POMP kod pacijenata sa srednjim rizikom obično je dovoljno ordinirati lekove koji su nam uvek dostupni: dexamethason 4 mg ili metoklopramid 20 mg, ev. u kombinaciji, dok se za profilaksu visoko rizičnih pacijenata preporučuje kombinacija 5-HT 3 antagonistisa sa dexamethasonom i/ili metoklopramidom. Pri izboru blokatora 5-HT 3 receptora mora se imati u vidu i cena, te je u tom slučaju lek izbora ondansetron 4 mg (ondansetron je skoro duplo jeftiniji od granisetrona, a 25 puta od palonosetrona!). Tipičan primer za visoko rizičnog pacijenta za POMP bila bi žena u generativnom periodu sa tri ili više prisutnih faktora po Apfelu (vidi tabelu 3), kojoj predstoji laparoskopska holecistektomija ili ginekološka laparoskopska operacija.

Tabela 4. Profilaksa POMP (prilagođeno našim uslovima)

RIZIK za POMP	PROFILAKSA
mali rizik	ne treba
srednji rizik	dexamethason i/ili metoklopramid
visoki rizik	ondansetron i dexamethason i/ili metoklopramid

ZAKLJUČAK

POMP još uvek predstavlja problem u anesteziološkoj i hirurškoj praksi, naročito sa porastom tzv. jednodnevne/ambulantne hirurgije i anestezije. Antiemetici novije generacije iz grupe selektivnih 5-HT 3 antagonistisa u kliničkim studijama dali su odlične rezultate u rutinskoj profilaksi POMP, ali je njihova primena, iz ekonomskih razloga, rezer-

visana samo za visoko rizične pacijente. Budućnost leži u boljoj preoperativnoj pripremi pacijenata kod kojih očekujemo POMP, što podrazumeva pažljivu procenu faktora rizika, primenu nefarmakoloških mera, izbegavanje svih procedura i anestetičkih agenasa koji mogu pokrenuti ili potencirati emetički refleks i kombinaciju više antiemetika sa različitim mehanizmima delovanja kod visoko rizičnih pacijenata.

LITERATURA

1. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991; 73:243-5.
2. Ikončić N, Hajduković D, Komarčević M. Faktori i procena rizika postoperativne mučnine i povraćanja. *Anestezija i intenzivna terapija* 2003; 2:101-107.
3. Ikončić N, Hajduković D, Jevtić D, Kolak R, Komarčević M. Profilaksma i terapija postoperativne mučnine i povraćanja. *Anestezija i intenzivna terapija* 2005; 28:53-57.
4. Roger S, Mecca, Stephen V, Sharnick. Nausea and vomiting. In: Morris Brown, Eli M. Brown, editors. *Comprehensive Postanesthesia Care*, International edition Williams & Wilkins; 1997. p. 302-314.
5. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84:6-10.
6. Watcha M. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92:958-67.
7. Gan T, Sloan F, dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92:393-400.
8. Broomhead CJ. Physiology of postoperative nausea and vomiting. *Br J Hosp Med* 1995; 53:327-30.
9. Apfel CC, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41:13-32.
10. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006; 102:1884-98.
11. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy. A prospective randomized study. *Anesthesiology* 1993;78:272-6.
12. Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth* 1991;38:876-9.
13. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M. The menstruation cycle in the postoperative phase. Its effect of the incidence of nausea and vomiting. *German Anaesthetist* 2000;49:532-5.
14. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T et al. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:160-6.
15. Apfel CC, Rauch S, Goepfert C et al. The impact of smoking on postoperative vomiting. *Anesthesiology* 1997; 87:25.
16. Chimbara W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia* 2000; 55:540-544.
17. Apfel CC, Kranke P, Katz MH et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting:a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88:659-68.
18. Trepanier CA, Isabel L. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* 1993;40:325-328.
19. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. Consensus guide-lines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Analg* 2003; 97:62-71.
20. Gan T, Meyer T, Apfel CC et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105:1615-28.
21. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk scor for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91:693-700.
22. Weilbach C, Rahe-Meyer N, Raymonds K, Weissig A et al. Postoperative nausea and vomiting (PONV): Uselunes of the Apfel-Score for identification of high risk patients for PONV. *Acta Anaesth Belg* 2006; 57:361-363.
23. Wengritzky R, Mettho T, Myles PS, Burke J, Kakos A. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104(2):158-166.
24. Eberhart LH, Hogel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(4):480-8.
25. Boehler MM, Mitterschiffthaler GM, Schlager A. Korean hand acupressure reduces postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:872-5.
26. Rusy ML, Hoffman MG, Weisman JS. Electroacupuncture prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following pediatric tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Anesthesiology* 2002; 96:300-305.
27. Enqvist B, Bjorklund C, Engman M, Jakobsson J. Preoperative hypnosis reduces postoperative vomiting after surgery of the breasts. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1028-1032.
28. Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol:a review of the cases. *Anesth Analg* 2003;96:1377-9.
29. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B et al. Antiemetic activity of the NK 1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82:274-6 .
30. Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia* 2002; 57:1022-7.
31. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 2000; 91:1408-14.
32. Ashraf S, Habib, Tong J, Gan. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2004; 51(4):326-341.
33. McCracken G, Houston P, Lefebvre G; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.. Guideline for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;209:600-607.

UDK 616.15-006.44-06 ; 616.61

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.40-49

MIJELOMSKI BUBREG: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE**MYELOMA KIDNEY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY***Dejan Petrović (1), Predrag Đurđević (2), Biserka Tirmenštajn-Janković (3), Milenko Živanović (3)*

(1) KC „KRAGUJEVAC“, CENTAR ZA NEFROLOGIJU I DIJALIZU, KLINIKA ZA UROLOGIJU I NEFROLOGIJU, (2) KC „KRAGUJEVAC“, KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, (3) ZC „ZAJEČAR“, ZAJEČAR ODELJENJE ZA HEMODIJALIZU

Sažetak: Multipli mijelom je maligno oboljenje monoklonskih plazma ćelija, koje se karakteriše povećanom i nekontrolisanom proliferacijom ovih ćelija u kostnoj srži i povećanim stvaranjem monoklonskih proteina. Rad je imao za cilj da analizira etiopatogenezu mijelomskog bubrega i da ukaže na klinički značaj njegovog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenesom, dijagnostikom i lečenjem multiplog mijeloma i mijelomskog bubrega. Multipli mijelom čini 10% svih hematoloških maligniteta. U 50% bolesnika javlja se oštećenje bubrega: nefropatija izazvana cilindrima (mijelomski bubreg), bolest deponovanja lakih lanaca i amiloidoza bubrega izazvana lakim lancima. Monoklonski slobodni laci deluju direktno citotoksično na epitelne ćelije proksimalnih tubula, podstiču stvaranje i oslobađanje prozapaljenskih citokina u ovim ćelijama, a to za posledicu ima nakupljanje mononuklearnih ćelija u intersticijumu bubrega i ožiljanje tubulointersticijuma. Smanjenje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu bolesnika, u prve tri nedelje, za više od 50% doprinosi oporavku funkcije bubrega. Ovo smanjenje se postiže istovremenom primenom novih hemoterapijskih agenasa (talidomid, bortezomib, lenalidomid i dr.) i terapijskih postupaka za direktno odstranjivanje slobodnih lakih lanaca iz serumu bolesnika (plazmafereza, HCO-hemodializa). Rano otkrivanje i pravovremeno lečenje multiplog mijeloma sa akutnim oštećenjem bubrega oporavlja funkciju bubrega i popravlja ishod ovih bolesnika.

Ključne reči: multipli mijelom, mijelomski bubreg, strategija lečenja

Summary: Multiple myeloma is a malign disease of monoclonal plasma cells, which is characterized by an increased and uncontrolled proliferation of these cells in the bone marrow and an increased generation of monoclonal proteins. The goal of this work was to analyse the etiopathogenesis of the myeloma kidney and to point out the clinical importance of its early detection and timely treatment. Expert works and clinical studies with the subjects of etiopathogenesis, diagnostics and treatments of multiple myeloma and the myeloma kidney have been analysed. The multiple myeloma represents 10% of all hematological malign diseases. 50% of patients develop kidney damage: nephropathia caused by cylinders (the myeloma kidney), the light chain deposition disease and the amyloidosis of kidneys caused by the light chains. Monoclonal free light chains have direct cytotoxic effects on the epithelial cells of the proximal tubule and cause the creation and release of the proinflammatory cytokines in these cells, which cause the accumulation of mononuclear cells in the interstitium of the kidney and the revival of the tubulointerstitium. The reduction of the concentration of the monoclonal free light chains in the serum of the patient benefits to the recovery of the kidney function by more than 50% in the first three weeks. This reduction is achieved through the simultaneous usage of new chemotherapy agents (talidomid, bortezomib, lenalidomid, etc.) and therapy procedures for the direct removal of free light chains from the patient's serum (plasmapheresis, HCO-hemodialysis). Early detection and timely treatment of multiple myeloma with acute kidney damage recovers the kidney function and improves life expectancy of these patients.

Key words: multiple myeloma, myeloma kidney, treatment strategy

UVOD

Multipli mijelom (MM) je maligno oboljenje koje se odlikuje povećanom i nekontrolisanom proliferacijom plazma ćelija iz jednog klena u kostnoj srži i pojačanim stvaranjem monoklonskih imunglobulina ili njihovih subjedinica [1]. Predstavlja približno 10% svih hematoloških maligniteta, a jednogodišnja stopa incidencije u Evropskoj Uniji

iznosi 5.7/100.000 stanovnika [1,2]. Oštećenje bubrega je prisutno u 50% bolesnika u trenutku dijagnostikovanja MM, a akutno oštećenje bubrega, izazvano monoklonskim lakim lancima („cast nephropathy“/mijelomski bubreg), koje zahteva dijalizu, javlja se u 10% slučajeva [1,2]. Stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika koji boluju od MM je niska i iznosi 28% [2].

Adresa autora: Dejan Petrović, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac; Srbija; E-mail: aca96@eunet.rs
 Rad primljen: 28. 1. 2013. Rad prihvaćen: 3. 4. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013
www.tmg.org.rs

Dijagnostikovanje i klasifikacija multiplog mijeloma

Dijagnostikovanje MM uključuje anamnezu (bolovi u kostima, malaksalost, zamaranje, gubitak u telesnoj težini i dr.), fizikalni pregled bolesnika (osetljivost na pritisak kostiju), standardne laboratorijske analize (kompletna krvna slika, koncentracija kalcijuma i kreatinina u serumu, koncentracija ukupnih proteina, albumina, β_2 -mikroglobulina, C-reaktivnog proteina i laktat dehidrogenaze - LDH u serumu i dr.), imunoelektroforezu proteina seruma i urina, određivanje koncentracije monoklonskih proteina u serumu i urinu, određivanje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu i punkciju i/ili biopsiju kostne srži

(procenat plazmocita, citogenetska ispitivanja, fluorescentna in situ hibridizacija - FISH) [3]. Za otkrivanje polja osteolize koštanog sistema koristi se standardna (konvencionalna) radiološka dijagnostika (radiografija kostiju lobanje, kičmenog stuba, pljosnatih kostiju grudnog koša i karličnog pojasa, kao i dugih cevastih kostiju). Kod bolesnika sa simptomima (bolovima u kostima), a kod kojih je nalaz konvencionalne radiografije uredan primenjuju se dopunske dijagnostičke radiološke procedure, kao što su kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MRI) ili pozitron emisiona kompjuterizovana tomografija (PET/CT) [3-5].

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za MM

Table 1. MM diagnostic criteria: all three required

Simptomatski MM Symptomatic MM
Prisustvo $\geq 10\%$ monoklonskih plazmocita u kostnoj srži i/ili plazmocitom dokazan biopsijom zahvaćenog tkiva Monoclonal plasma cells in the bone marrow $\geq 10\%$ and/or presence of biopsy-proven plasmacytoma
M-protein prisutan u serumu i/ili urinu* Monoclonal protein present in serum and/or urine*
Znaci organske disfunkcije uzrokovane MM (1 ili više): MM-related organ dysfunction (≥ 1): [C] Hiperkalcemija ($> 2.65 \text{ mmol/l}$) [C] Calcium elevation in the blood ($> 2.65 \text{ mmol/l}$) [R] Bubrežna insuficijencija (serumski kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$ ili $177 \mu\text{mol/l}$) [R] Renal insufficiency (serum creatinine $> 177 \mu\text{mol/l}$) [A] Anemija (hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$ ili $2 \text{ g/l} <$ normalne vrednosti) [A] Anemia (hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ or $2 \text{ g/l} <$ normal) [B] Osteolitičke lezije koštanog sistema ili osteoporozra [B] Lytic bone lesions or osteoporosis

* M-protein: $\geq 10 \text{ g/l}$ u serumu i/ili $\geq 200 \text{ mg/24h}$ u urinu

* M-protein: $\geq 10 \text{ g/l}$ in serum and/or $\geq 200 \text{ mg/24h}$ in urine

Maligne bolesti plazma ćelija predstavljaju različitu grupu oboljenja i zahtevaju precizno definisane dijagnostičke kriterijume. Internacionalna radna grupa za multipli mijelom (IMWG - International Myeloma Working Group) i eksperti Mayo klinike su precizno definisali kriterijume za dijagnostikovanje monoklonske gamapatijske nepoznatog (neutvrđenog) značaja (MGUS), solitarnog plazmocitoma, multiplog mijeloma, Waldenström-ove makroglobulinemije, asimptomatskog (indo-lentni) mijeloma, sistemske amiloidoze i POEMS sindroma [6,7]. Za dijagnozu MM neophodno je prisustvo sva tri dijagnostička kriterijuma koji su navedeni u tabeli 1 [6,7]. Naime, MM predstavlja aktivnu, simptomatsku bolest koja zahteva primenu terapije. Skraćenica CRAB definiše najčešće poremećaje funkcije organa koje prate MM (hiper-

kalcemija, bubrežna insuficijencija, anemija, polja osteolize koštanog sistema), ali takođe mogu biti prisutni i drugi simptomi uzrokovani bolešću (hiperviskozni sindrom, ponavljane bakterijske infekcije i dr.). Ako nije moguće dokazati M-protein (nese-kretorni MM), onda je neophodan dijagnostički kriterijum postojanje više od 30% monoklonskih plazmocita u kostnoj srži ili plazmocitom dokazan biopsijom zahvaćenog tkiva (bolesnici kod kojih je biopsijom dokazan solitarni plazmocitom i koji u kostnoj srži imaju $\geq 30\%$ monoklonskih plazmocita) [6,7]. Dodatna ispitivanja uključuju utvrđivanje stadijuma bolesti (Durie/Salmon sistem, Durie/Salmon PLUS sistem, International Staging System - ISS), a citogenetika i FISH omogućavaju predviđanje ishoda bolesnika koji boluju od multiplog mijeloma [3,4,8,9].

Oštećenje bubrega u multiplom mijelomu

Oštećenje bubrega (bubrežna insuficijencija) je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji boluju od MM. Spektar oštećenja bubrega u MM uključuje: nefropatiju izazvanu cilindrima ili mijelomski bubreg (cast nephropathy) (30-50%), bolest deponovanja lakih lanaca - LCDD (10-25%) i amiloidozu bubrega izazvanu lakinim lancima - AL (10-30%) [10,11].

U fiziološkim uslovima, poliklonski slobodni laci laci se stvaraju u plazma ćelijama u kostnoj srži i filtriraju kroz zid kapilara glomerula u količini od 600 mg/24h. Razlikujemo dva tipa poliklonskih slobodnih lakih lanaca - FLC: kapa-k i lambda-λ. Kapa laci laci su monomeri, molekulske mase 22,5 kDa, a njihova normalna koncentracija u serumu iznosi 3,3-19,4 mg/l. Lambda laci laci su pretežno dimeri, molekulske mase 45 kDa, a normalna koncentracija u serumu iznosi 5,7-26,3 mg/l (odnos k/λ = 0,25-1,65). Poliklonski slobodni laci laci se filtriraju u glomerulima i gotovo u potpunosti reapsorbuju na nivou epitelnih ćelija proksimalnih tubula bubrega (putem mokraće izluči se 3-5 mg/24h) [1,12].

Kod bolesnika koji boluju od MM pojačano je stvaranje monoklonskih lakih lanaca imunglobulina. Povećava se njihova koncentracija u serumu, filtracija kroz zid kapilara glomerula i koncentracija u tečnosti lumena proksimalnih tubula nefrona bubrega. Ispitivanja pokazuju da monoklonski laci laci ispoljavaju direktno citotoksično dejstvo na epitelne ćelije proksimalnih tubula - EČPT (vakuolizacija citoplazme, fokalni gubitak mikrovila, apoptoza ćelija) [13-15]. Pojačana i produžena reapsorpcija monoklonskih lakih lanaca imunglobulina dovodi do aktivacije nuklearnog faktora-kB - NFkB u EČPT, a to za posledicu ima povećano stvaranje i oslobođanje prozapaljenskih medijatora - interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), monokitnog hemotaksičnog proteina-1 (MCP-1), tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNFα), transformišućeg faktora rasta beta-1 (TGFβ1). Ovi medijatori se oslobođaju preko bazalne membrane EČPT u intersticijum bubrega, izazivaju zapaljenje intersticijuma (nakupljanje monocita/makrofagnih ćelija), stimulišu fibroblaste intersticijuma da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa i izazivaju ožiljavanje tubulointersticijuma [13-16]. Monoklonski laci laci imunglobulina podstiču i preoblikovanje EČPT u miofibroblaste i na taj način dodatno doprinose ožiljavanju tubulointersticijuma [13-16].

Kada se prevaziđe maksimalni kapacitet proksimalnih tubula da reapsorbuju monoklonske lake

lance, oni dospevaju do lumena distalnih tubula, gde se spajaju sa Tamm-Horsfall-ovim proteinima i grade cilindre, shema 1 [11,16]. Opstrukcija lumena distalnih tubula dovodi do povećanja pritiska u lumenu tubula, pucanja bazalne membrane tubula i isticanja sadržaja iz lumena tubula u intersticijumu i razvoja intersticijumske nefritisa [11,16]. U faktore rizika koji pogoduju stvaranju cilindara spadaju: smanjenje zapremine krvi u arterijskoj cirkulaciji (hipoperfuzija bubrega), povećana koncentracija Na⁺ i Ca2⁺ u lumenu distalnih tubula, nizak pH tečnosti u lumenu distalnih tubula, hiperkalcemija (vazokonstrikcija krvnih sudova bubrega i smanjenje jačine glomerulske filtracije - JGF), upotreba nestereoidnih antiinflamatornih lekova i radiokontrastnih sredstava [11,16]. Glavni patohistološki nalaz kod bolesnika koji boluju od mijelomskog bubrega je prisustvo cilindara u distalnim tubulima, ruptura tubula, akutna tubulska nekroza, infiltracija intersticijuma mononuklearnim ćelijama, atrofija tubula i ožiljavanje tubulointersticijuma [11,17].

Kod bolesnika koji boluju od MM, pored nefropatije izazvane cilindrima do oštećenja bubrega dolazi i zbog deponovanja lakih lanaca u bubregu: bolest deponovanja lakih lanaca - LCDD (light chain deposition disease) i amiloidoze bubrega izazvana monoklonskim lakinim lancima - AL [11,18]. LCDD se javlja u 10-15% bolesnika koji boluju od MM, češće u mlađoj populaciji bolesnika i 2.5 puta češće kod muškaraca u odnosu na žene [11,18]. Glavne patohistološke karakteristike LCDD su: depoziti lakih lanaca koji se ne boje crveno primenom boje Kongo-red, nodularna glomerulosklerozna koja se vidi svetlosnom mikroskopijom, imunofluorescentna mikroskopija prikazuje linearne depozite duž bazalne membrane glomerula i tubula, a elektronska mikroskopija pokazuje nefibrilarne elektronski guste depozite u mezangijumu, bazalnoj membrani glomerula i tubula [11, 18]. Oštećenje bubrega se ispoljava stečenim Fanco-nijevim sindromom (proksimalna renalna tubulska acidozna tip 2 - PRTA-2), naglim i progresivnim opadanjem funkcije bubrega, proteinurijom i mikrohematurijom [11,18].

Amiloidoze bubrega izazvana lakinim lancima javlja se u 10% bolesnika koji boluju od MM [11,19]. Amiloid se sastoji od vlaknastih proteina (fibrila), koji su otporni na dejstvo proteaza, a njegova glavna karakteristika je da se boji roze sa hematoksilin-eozinom, a crveno primenom boje Kongo-red [10,11,19]. U bubrežima amiloid se nakuplja u mezangijumu, intersticijumu i perivaskularno, a oštećenje bubrega se u amiloidozni ispoljava nefrotskim sindromom (periferne otoci, prote-

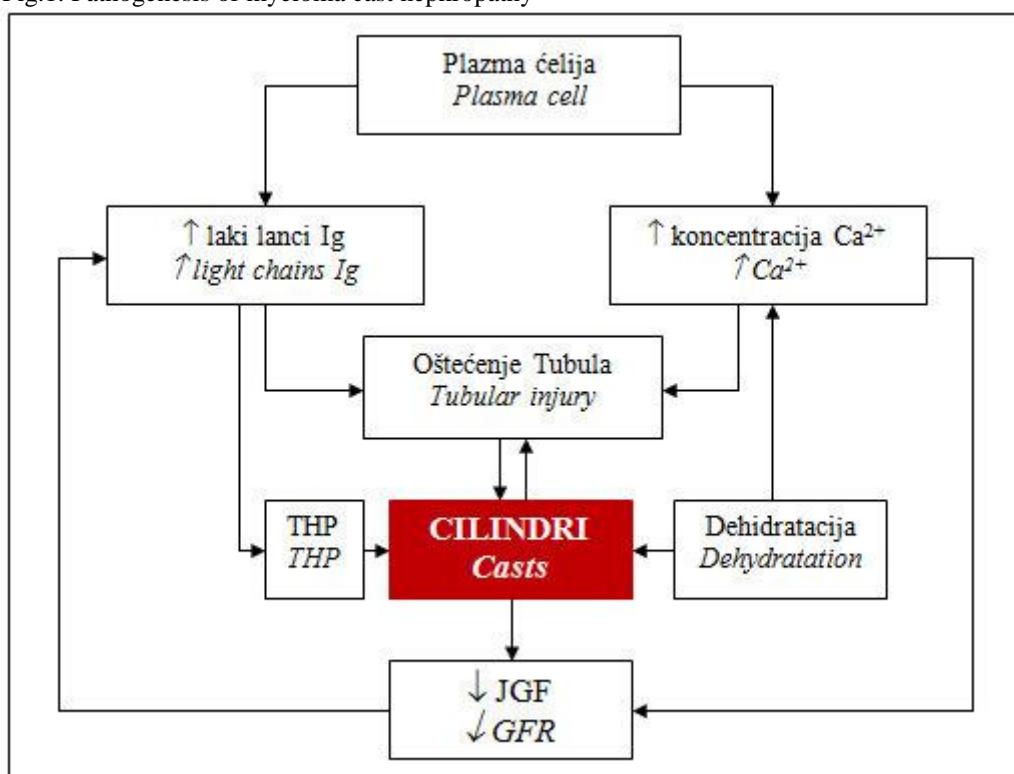
inurija, hipoalbuminemija) i hroničnom bubrežnom insuficijencijom [10,19-21].

U mehanizme oštećenja bubrega, nezavisno od monoklonskih proteina spadaju: smanjena zapre-

mina krvi u arterijskoj cirkulaciji, toksično dejstvo medikamenata (zoledronat izaziva akutno oštećenje bubrega) i sindrom razgradnje ćelija tumora [22].

Shema 1. Patogeneza nefropatije izazvane cilindrima kod multiplog mijeloma

Fig.1. Pathogenesis of myeloma cast nephropathy



THP - Tamm-Horsfall-ov protein, JGF - jačina glomerulske filtracije, Ig - imunoglobulini

THP - Tamm-Horsfall proteins, GFR - glomerular filtration rate, Ig - immunoglobulins

Modifikovano prema Goldschmidt i ost [15].

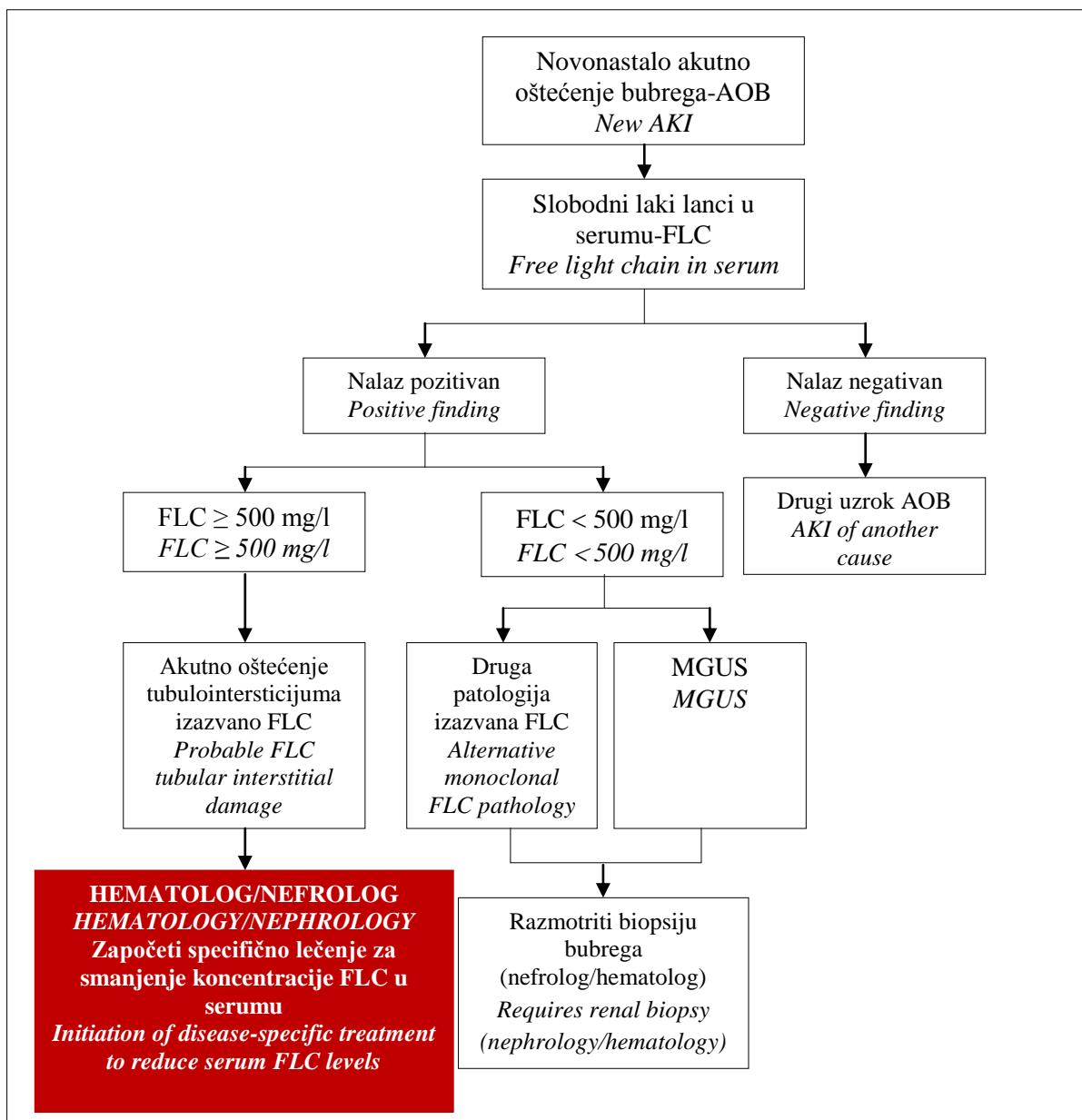
Modified according to Goldschmidt et al. [15].

Akutno oštećenje bubrega u multiplovom mijelomu

Nefropatija izazvana cilindrima („cast nephropathy“, mijelomski bubreg) je direktno povezana sa povećanom koncentracijom monoklonskih slobodnih laktih lanaca u serumu - FLC. Kod svih bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega, kod kojih je poremećen odnos k/λ lanaca u serumu i kod kojih je visoka koncentracija slobodnih kapa - k-FLC ili lambda laktih lanaca - λ-FLC u serumu (≥ 500 mg/l), postoji osnovana sumnja na nefropatiju izazvanu cilindrima („cast nephropathy“), odnosno na mijelomski bubreg, shema 2 [1,11]. Primena nesteroidnih antireumatika za sanaciju koštanog bola,

hiperkalcemija, česte i povratne infekcije i stanja praćena smanjenjem zapremine krvi u arterijskoj cirkulaciji povećavaju kliničku sumnju na razvoj mijelomskog bubrega. Potvrđivanje nefropatije izazvane cilindrima (mijelomski bubreg) zahteva biopsiju bubrega, posebno kod bolesnika kod kojih je koncentracija slobodnih laktih lanaca u serumu jednaka ili veća od 500 mg/l, shema 2 [1,11]. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da nema statistički značajne razlike u javljanju komplikacija (značajna krvarenja) posle biopsije bubrega između bolesnika koji boluju (4,3%) i onih koji ne boluju od monoklonskih gamapatija (3,7%) [23].

Shema 2. Algoritam za skrining monoklonske bolesti i akutnog oštećenja bubrega
 Fig.2. Screening algorithm for monoclonal disease in acute kidney injury



AOB - akutno oštećenje bubrega, FLC - slobodni laci lanci u serumu, MGUS - monoklonska gammopathija neutvrđenog značaja

AKI - acute kidney injury, FLC - free light chain, MGUS - monoclonal gammopathy of undetermined significance

Modifikovano prema Hutchison i ost. [11].

Modified according to Hutchison et al. [11].

Procena funkcije bubrega kod bolesnika sa multiplim mijelomom i oštećenjem bubrega

Kod bolesnika sa multiplim mijelomom i stabilnom koncentracijom kreatinina u serumu (hronična bubrežna insuficijencija) funkcija bubrega se proce-

njuje izračunavanjem JGF uz pomoć MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule: $JGF = 186 \times (\text{Scr}/88.4) \times 1.154 \times \text{godine}^{-0.203} \times (0.742 \text{ za Ž}) \times 1.212 \text{ (za crnu rasu)}$ [24]. Kod zdravih osoba (u odsustvu bolesti) pro-

cenjena jačina glomerulske filtracije je u rangu od 90-130 ml/min/1.73m² [24]. Na osnovu izračunate JGF, prema preporukama KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes classification) razlikujemo pet stadijuma hroničnog oštećenja bubrega, tabela 2 [24].

Za procenu težine akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika koji boluju od MM koristi se RIFLE/AKIN (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease/Acute Renal Injury Network) klasifikacija, tabela 3 [24,25]. Prema klasifikaciji RIFLE, akutno oštećenje bubrega se definiše kao naglo (unutar 1-7 dana) i neprekidno (>24h) smanjenje funkcije bubrega (povećanje koncentracije serumskog kreatinina za ≥ 50%). Klasifikacija AKIN akutno oštećenje bubrega definiše kao naglo nastalo smanjenje funkcije bubrega (unutar 48h) praćeno apsolutnim porastom koncentracije kreatinina u serumu za ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μmol/l) [24,25].

Prognoza bolesnika zavisi i od stepena oporavka funkcije bubrega. Za definisanje oporavka funkcije

bubrega kod bolesnika koji boluju od MM posle odgovarajućeg lečenja koriste se kriterijumi baziрani na procenjenoj jačini glomerulske filtracije (MDRD formula) [24]. Prema preporukama IKGMRG (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group), kompletan odgovor bubrega (CRenal) se definiše kao neprekidno (traje najmanje dva meseca) poboljšanje/popravljanje klirensa kreatinina od vrednosti manjih od 50 ml/min, kao početnih, na vrednosti ≥ 60 ml/min. Parcijalni odgovor bubrega (PRenal) se definiše kao trajno poboljšanje početnog klirensa kreatinina manjeg od 15 ml/min na vrednosti od 30-59 ml/min. Mali/minimalni odgovor bubrega (MRenal) se definiše kao trajno poboljšanje početnog klirensa od vrednosti manje od 15 ml/min na vrednosti od 15-29 ml/min, ili trajno poboljšanje od vrednosti 15-29 ml/min na vrednosti od 30-59 ml/min [23]. Kompletan odgovor bubrega se ostvaruje u 30% bolesnika koji su lečeni protokolima koji sadrže bortezomib [24].

Tabela 2. Klasifikacija hroničnog oštećenja bubrega

Table 2. Classification of chronic renal disorders

Stadijum oštećenja bubrega /Stage of Renal Impairment	Opis Description	JGF (ml/min/1.73m ²) GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Oštećenje bubrega sa normalnom ili ↑ JGF Kidney damage with normal or elevated GFR	≥ 90
2	Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF Kidney damage with mild reduction of GFR	60-89
3	Umereno smanjenje JGF Moderate reduction of GFR	30-59
4	Teško smanjena JGF Severe reduction of GFR	15-29
5	Bubrežna slabost Renal failure	< 15 (ili dijaliza) < 15 or on dialysis

JGF (ml/min/1.73m²) = 186 x (Scr/88.4)-1.154 x godine-0.203 x (0.742 za Ž) x 1.212 (za crnu rasu)

GFR (ml/min/1.73m²) = 186 x (Scr/88.4)-1.154 x age-0.203 x (0.742 if female) x 1.212 (if black);

Stadijum 5 se definiše kao završni stadijum hronične bolesti bubrega, Stage 5 is defined as end-stage renal disease;

Modifikovano prema Dimopoulos i sar. [22].

Modified according to Dimopoulos et al. [22].

Lečenje multiplog mijeloma

Lečenje simptomatskog multiplog mijeloma treba započeti odmah. Odluka o početnom pristupu lečenja bolesnika zavisi od mnogih faktora: stadijuma bolesti, kliničkog ispoljavanja (indolentni, sistemska, ili ekstramedularni mijelom), starosti bolesnika, tj. podobnosti za lečenje visokodoznom hemoterapijom, prisustva bubrežnog oštećenja, opšteg stanja bolesnika, pridruženih bolesti (kardiovaskularna oboljenja, dijabetes, prisustvo

trombofilije i drugih trombogenih stanja), kao i prognostičkog profila. U zavisnosti od ovih kriterijuma, za svakog pojedinačnog bolesnika potrebno je definisati cilj lečenja i plan lečenja. Bolesnici u IA kliničkom stadijumu bez simptoma ne zahtevaju primenu specifičnog hematološkog lečenja. Kod ovih bolesnika je potrebno pratiti hematološki status u tromesečnim intervalima [26].

Tabela 3. RIFLE/AKIN klasifikacija akutnog oštećenja bubrega

Table 3. RIFLE and AKIN criteria of acute kidney injury

RIFLE RIFLE		AKIN AKIN		RIFLE/AKIN kriterijum diureze RIFLE and AKIN Urine output criteria
Stadijum Stage	Kriterijum kreatinina/JGF Creatinine/GFR criteria	Stadijum Stage	Kriterijum kreatinina/JGF Creatinine/GFR criteria	
R	↑ Scr ≥ 50% ili ↓ JGF > 25% sCr increase ≥ 50% or GFR decrease > 25%	1	↑ Scr ≥ 50% ili ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μmol/l) sCr increase > 50% or ≥ 0.3 mg/dl ((≥ 26.4 μmol/l))	< 0.5 ml/kg/h za 6h < 0.5 ml/kg/h for 6h
I	↑ Scr ≥ 100% ili ↓ JGF > 50% sCr increase ≥ 100% or GFR decrease > 50%	2	↑ Scr ≥ 100% sCr increase ≥ 100%	< 0.5 ml/kg/h za 12h < 0.5 ml/kg/h for 12h
F	↑ Scr ≥ 200% ili ↓ JGF > 75% ili Scr ≥ 4 mg/dl sa ↑ ≥ 0.5 mg/dl sCr increase ≥ 200% or GFR decrease > 75% or pCr ≥ 4.0 mg/dl with an increase ≥ 0.5 mg/dl	3	↑ Scr ≥ 200% ili Scr ≥ 4 mg/dl sa ↑ ≥ 0.5 mg/dl ili RRT sCr increase ≥ 200% or pCr ≥ 4.0 mg/dl with an increase ≥ 0.5 mg/dl or RRT	< 0.3 ml/kg/h za 24h ili anurija za 12h < 0.3 ml/kg/h for 24h and anuria for 12h
L	Kompletan gubitak funkcije bubrega/potreba za RRT ≥ 4 nedelje Complete loss of kidney function (need for RRT) ≥ 4 weeks			
E	Završni stadijum bolesti bubrega/potreba za RRT ≥ 3 meseca End-stage kidney disease (need for RRT) ≥ 3 months			

RIFLE/AKIN - Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease/Acute Renal Injury Network); Scr - koncentracija kreatinina u serumu, sCr - serum creatinine; RRT - metode za zamenu funkcije bubrega/renal replacement therapy

Modifikovano prema Dimopoulos i sar. [22].

Modified according to Dimopoulos et al. [22].

Novodijagnostikovani bolesnici mlađi od 65 godina, u II i III stadijumu bolesti, leče se primenom hemioterapijskih kombinacija sa talidomidom ili bortezomibom [27-29]. Terapijski izbor zavisi od individualnog profila bolesnika: prisustva bubrežnog oštećenja, opšteg stanja, prisustva kardiovaskularnih oboljenja, trombofilije i drugih trombogenih stanja, specifičnih citogenetskih poremećaja, ekstramedularnog oblika bolesti. Kod bolesnika mlađih od 65 godina, bez oštećenja bubrega, posle primene indukcione hemioterapije i postignute parcijalne remisije (PR), lečenje se nastavlja primenom visokodozne hemioterapije i autologe transplantacije matične ćelije hematopoeze (TMČH) [27-29]. Bolesnici sa oštećenjem bubrega koji zahtevaju hemodializu, mogu se lečiti i visokim dozama

deksametazona (2 ciklusa) uz nastavak lečenja primenom hemioterapijskih protokola, zavisno od oporavka funkcije bubrega [27-29].

Novodijagnostikovani bolesnici stariji od 65 godina, u II i III stadijumu bolesti, leče se primenom hemioterapijskih režima zasnovanih na melfalanu, talidomidu i bortezomibu [27-29]. Cilj lečenja ovih bolesnika je produžiti ukupno preživljavanje, uz održavanje dobrog opšteg stanja i smanjenje neophodnosti bolničkog lečenja u najvećoj mogućoj meri. Ovi bolesnici nisu kandidati za TMČH. I kod ovih bolesnika, koji imaju bubrežnu insuficijenciju i leče se hemodializom, mogu se primeniti visoke doze deksametazona (2 ciklusa), a nakon toga, zavisno od oporavka funkcije bubrega, već ponovno primenuti hemoterapijski modaliteti [27-29].

Indukcija remisije kod bolesnika koji boluju od bolesti deponovanja lakih lanaca - LCDD se postiže primenom bortezomiba i deksametazona, a kod bolesnika koji boluju od amiloidoze - AL primenom melfalana i deksametazona [10,17,19,20, 30,31].

Suportivna terapija sastoji se u obnavljanju zapremine intravaskularnog volumena, primeni bifosfonata (u skladu sa stepenom funkcije bubrega), primeni eritropoetina (u skladu sa stepenom anemije) i u prekidu upotrebe nestereoidnih antiinflamatornih lekova i kontrastnih sredstava [15].

Lečenje multiplog mijeloma i akutnog oštećenja bubrega

Bolesnici koji boluju od multiplog mijeloma i akutnog oštećenja bubrega zahtevaju rano dijagnostikovanje bolesti i brzo smanjenje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu. Brzo i kontinuirano smanjenje koncentracije lakih lanaca u serumu - FLC ($> 50\%$), u prve tri nedelje od započinjanja lečenja povezano je sa oporavkom funkcije bubrega. Koncentracija monoklonskih lakih lanaca u serumu smanjuje se istovremenim blokiranjem stvaranja i njihovim odstranjivanjem iz seruma bolesnika [1]. Blokiranje pojačanog stvaranja monoklonskih lakih lanaca postiže se primenom hemoterapije, a njihovo odstranjivanje iz seruma se postiže plazmaferezom i high „cut-off“ hemodijalizom (HCO membrana sa velikim porama) [1,32,33].

Prema preporukama IMWG (International Myeloma Working Group) za lečenje MM i akutnog oštećenja bubrega (mijelomska bubreg/cast nephropathy) primenjuje se bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom [33,34]. Bortezomib je blokator proteozoma i deluje preko više mehanizama: blokira signalni put IL-6, blokira stvaranje VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), kao i aktivnost nuklearnog faktora kapa B - NFkB u izmenjenim plazma ćelijama, a sve to za posledicu ima apoptozu ovih ćelija. Bortezomib takođe blokira i NFkB u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula bubrega, sprečava zapaljenje i ožiljavljivanje tubulointersticijuma i doprinosi oporavku funkcije bubrega [34].

Kod bolesnika koji boluju od multiplog mijeloma, plazmafereza je indikovana ukoliko se razvije akutno oštećenje bubrega, kao posledica visoke koncentracije slobodnih lakih lanaca u serumu ($FLC \geq 500 \text{ mg/l}$) i nefropatijske izazvane cilindrima (cast nephropathy), kao i kod bolesnika sa hiperviskoznim sindromom ($\text{IgG} > 40 \text{ g/l}$, $\text{IgA} > 60 \text{ g/l}$, $\text{IgM} > 30 \text{ g/l}$) [35,36]. Plazmafereza se primenjuje svakodnevno ili svaki drugi dan, u toku 7-10 dana

(seansi). U toku pojedinačne seanse plazmafereze menja se 1.0 volumen plazme (2800 ml plazme), a za supstituciju plazme se koristi 5% rastvor albumina [36]. Kod bolesnika kod kojih se plazma zamenjuje 5% rastvorom albumina, postoji rizik od krvarenja zbog smanjenja koncentracije faktora koagulacije („depleciona koagulopatija“) [16,36]. Posle pojedinačne sesije plazmafereze protrombinsko vreme - PT se povećava za 30%, a parcialno tromboplastinsko vreme - aPTT dvostruko. Zbog toga je kod ovih bolesnika nepodstan monitoring koagulacionog statusa (INR, aPTT) posebno pre i posle treće seanse plazmafereze, kao i monitoring koncentracije fibrinogena. Kod bolesnika kod kojih je koncentracija fibrinogena u serumu manja od 1.25 g/l, preporučuje se supstitucija sa 5% rastvorom albumina i svežom smrznutom plazmom (manji deo supstitucije) [16,36]. Pored smanjenja koncentracije faktora koagulacije, smanjuje se i koncentracija normalnih imunoglobulina (izmenom jednog volumena plazme koncentracija normalnih imunoglobulina u serumu se smanjuje za 60%) („deplecija normalnih imunoglobulina“), a pojedini bolesnici zbog povećanog rizika od infekcije zahtevaju primenu imunoglobulina (i.v. 100-400 mg/kg) [16,36]. Komplikacije plazmafereze nisu česte i uglavnom su povezane sa centralnim venskim kateterom, alergijskim reakcijama na svežu smrznutu plazmu i hipokalcemijom [16,36]. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da je HCO hemodijaliza (HCO 1100 dijalizator, $Qd = 500 \text{ ml/min}$, $Qb = 250 \text{ ml/min}$) efikasnija u odstranjuvanju monoklonskih lakih lanaca imunoglobulina iz seruma bolesnika u odnosu na plazmaferezu [37-39]. Precizni matematički modeli pokazuju da se lečenjem plazmaferezom u toku tri nedelje odstranjuje 25% od ukupne količine monoklonskih slobodnih lakih lanaca iz intra- i ekstravaskularnog prostora, a HCO hemodijalizom za isti vremenski period se odstranjuje i do 90% lakih lanaca [37-39]. Trajanje pojedinačne HCO hemodijalize iznosi od 4-10h, u zavisnosti od koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu i kliničkog stanja bolesnika [37-39]. Najčešće se HCO hemodijaliza primenjuje svakodnevno u toku 5 dana, u trajanju od po 8h, zatim svaki drugi dan u trajanju od 8h u narednih 12 dana, a lečenje se nastavlja sa HCO hemodijalizom tri puta nedeljno po 6h u toku tri do šest nedelja [37-39]. Za vreme produžene seanse HCO hemodijalize veoma je važno praćenje koncentracije albumina i njihova supstitucija posle pojedinačne seanse (20% humani albumini 100 ml) [37-39]. Oporavak funkcije bubrega se definiše kao odsustvo potrebe za hemodijalizom u periodu od dve nedelje posle poslednje hemodijalize ili kao

procenjena minimalna jačina glomerulske filtracije $> 10 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ [37-39]. Koncentracija monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu se procenjuje nefelometrijski 5., 12. i 21. dana posle istovremene primene hemioterapije (bazirane na primeni bortezomiba) i HCO hemodijalize [37-39]. Kada se koncentracija monoklonskih slobodnih lanaca u serumu smanji na vrednosti $< 500 \text{ mg/l}$, bolesnik lečenje nastavlja standardnom hemodijalizom u skladu sa medicinskim indikacijama [37-39].

ZAKLJUČAK

Multipli mijelom sa akutnim oštećenjem bubrega zahteva brzu dijagnostiku, pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja (istovremena primena hemioterapije i terapijskog postupka za odstranjanje monoklonskih lakih lanaca iz serumu bolesnika), timski rad i odgovarajuće praćenje bolesnika (hematolog/nefrolog). Oporavak funkcije bubrega kod ovih bolesnika znači i njihovo duže preživljavanje (bolji ishod bolesnika).

LITERATURA

- Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(6): 550-5.
- Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Bringhen S, Vigna E, Lucia E et al. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs. *Eur J Hematology* 2010; 85(3): 181-91.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364(11):1046-60.
- Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell JO, Gorman PJO, O'Sullivan PO. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. *Bone Marrow Res* 2011; doi: 10.1155/2011/583439.
- Durdević P, Andđelković N, Bila J. Savremena dijagnostika i prognostički faktori kod bolesnika sa multiplim mijelomom. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139:Suppl 2:95-102.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Hematol* 2003; 121(5):749-57.
- Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment: Mayo Clinic Proc 2005; 80(10): 1371-82.
- Veillon DM, Cotelingam JD. Pathologic Studies Useful for the Diagnosis and Monitoring of plasma Cell Dyscrasias. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2007. p. 25-43.
- Radović V, Mijušković Z, Tukić Lj, Đjurđević P, Stojanović J, Zlatković M. Free light chains ratio as a marker to estimate prognosis and survival in patients with multiple myeloma and primary amyloidosis. *J BUON* 2012; 17(1): 110-5.
- Comenzo RL. Current and Emerging Views and Treatments of Systemic Immunoglobulin Light-Chain (AL) Amyloidosis. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2007. p. 195-210.
- Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A et al. for International Kidney and Monoclonal Gammopathy research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8(1): 43-51.
- Stojimirović B, Petrović D. Proteinuria: dijagnostička strategija bazirana na određivanju različitih proteina mokrače. *Srp Arch Celok Lek* 2004; 132(3-4):127-32.
- Batuman V. Proximal Tubular Injury in Myeloma. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2007. p. 87-104.
- Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo-Interstitium. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2007. p. 105-115.
- Neuwirt H, Rudnicki M, Schramek H, Mayer G. Monoclonal light chains and the kidney. *Nephrology Rev* 2011; 3(1): 13-22.
- Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(1): 301-4.
- Leung N, Rajkumar V. Renal Manifestations of Plasma Cell Disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 155-65.
- Jimenez-Zepeda VH. Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances. *Int J Lab Hematology* 2012; 34(4):347-55.
- Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin Light (Heavy)-Chain Deposition Disease: From Molecular Medicine to Pathophysiology-Driven Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6):1342-50.
- Korbet SM, Schwartz MM. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2533-45.
- Heher EC, Goes NB, Spityer TR, Raje NS, Humphreys BD, Anderson KC, Richardson P. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010; 116(9): 1397-404.
- Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Đurđević P, Petrović M. Sindrom lize ćelija tumora i akutno oštećenje bubrega. *Pons Med C* 2011; 8(3):95-8.
- Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S et al. The Incidence of Major Hemorrhagic Complications After Renal Biopsies in Patients with Monoclonal Gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):1977-80.
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4976-84.
- Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska Istraživanja* 2011; 45(3): 7-13.
- Harousseau JL, Dreyling M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19:Suppl 2:55-7.
- San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-6.
- Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2009; 23(3):449-56.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Berqsagel PL et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3): 323-41.
- Palumbo A, Rajkumar V. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010; 84(5): 379-90.
- Hutchison CA, Blade J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Fermand JP et al. For International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Novel approaches for

- reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(4): 234-43.
32. Gakhar B, Kobrin S, Berns JS. Extracorporeal Treatment of Cast Nephropathy. *Semin Dial* 2011; 24(1): 9-11.
 33. Stringer S, Basanayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent Advances in the Pathogenesis and Management of Cast Nephropathy (Myeloma Kidney). *Bone Mar Res* 2011; ID 493697.
 34. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(1): 51-68.
 35. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodialysis Int* 2010; 14(4):355-63.
 36. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif* 2012; 33(1-3):190-8.
 37. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J et al. Efficient Removal of Immunoglobulin Free Light Chains by Hemodialysis for Multiple Myeloma: In Vitro and In Vivo Studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):886-95.
 38. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4):745-54.
 39. Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(6):550-5.

Zahvalnost Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za projekat broj 175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.

Zahvalnost Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za projekat broj III41010, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.

UDK 616.98:579.852

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.50-60

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЈА: ПРИКАЗ НОВИЈИХ САЗНАЊА**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: OVERVIEW OF RECENT FINDINGS***Зоран Јоксимовић (1), Душан Баствач (2)*

(1) ИНТЕРНИСТИЧКА ОРДИНАЦИЈА "ЈОКСИМОВИЋ" БОР, (2) ИНТЕРНИСТИЧКА ОРДИНАЦИЈА „ДР БАСТАЋ“ ЗАЈЕЧАР

Сажетак: Чланак приказује епидемиологију, традиционалне и нове фактора ризика, и савремени напредак у вођењу *C. difficile* инфекције. *C. difficile* је анаеробна Грам-позитивна, спорогена бактерија која изазива патолошка стања у дигестивном тракту лучењем егзотоксина. У протеклих двадесет година дошло је до повећања инциденције, тежине, и рецидивирања *C. difficile* инфекције, а идентификован је и нови хипервирулентни сој ове бактерије. У међувремену доказано је неколико нових ризичних фактора, а појавиле су се и нове обећавајуће методе у третирању инфекције.

Кључне речи: Clostridium difficile, инфекција, епидемиологија, фактори ризика, терапија.

Summary: The review covers the epidemiology, traditional and emerging risk factors and modern advances in managing *C. difficile* infection. *C. difficile* is an anaerobic Gramm-positive sporogenic bacterium, which causes pathological conditions in the digestive tract by toxin secretion. In the past twenty years there has been an increase in the incidence, severity and recurrence of *C. difficile* infection. New hypervirulent strain of these bacteria has been discovered recently. Meanwhile several new risk factors have been proven and also new promising methods in the treatment of the infection have been developed.

Key words: Clostridium difficile, infection: epidemiology, risk factors, treatment

УВОД

Clostridium difficile је први пут описан као узрок пролива 1978. године. Ова анаеробна бактерија је одговорна за настанак колитиса удруженог са узимањем антибиотика. *Clostridium difficile* инфекција (КДИ) је најчешћи узрок заразних болничких диареја у САД. Сада је уз метицилин-резистентни стафилокок и ванкомицин - резистентни ентерокок међу три водеће болничке инфекције у свету [1,2]. Упркос напретку у контроли инфекције и новијих могућности за лечење КДИ, присутан је сталан и значајан пораст учесталости и озбиљности КДИ, као и повећан морбидитет и морталитет у вези са КДИ [2,3]. Ове промене у епидемиологији КДИ, приписују се настајању хипервирулентног соја *C. difficile*. Традиционално познати фактори ризика за КДИ укључују болничко лечење, поодмаклу животну доб, операције или лапароскопске и ендоскопске процедуре органа за варење и коришћење антибиотика. Регистровано је да болесници са изразитом леукоцитозом или акутном инсуфицијенцијом бubreга (који обично имају и озбиљнију форму КДИ) имају гору прогнозу него они који немају те абнормалности. [1] *Clostridium difficile* производи токсине А и Б док неки сојеви бактерије стварају бинарни токсин. Токсини изазивају

симптоме колитиса цитотоксичним учинком на ентероците, дражењем неурона који инервишу црево као и покретањем јаке запаљењске реакције. Токсин А има значајнију улогу у цревима док токсин Б има системско дејство. [4]

Епидемиологија КДИ

Инциденција КДИ је била стабилна све до касних 1990-их. Међутим, од раних 2000-тих година инциденција расте и у болницама и у општој популацији. [1] У неколико великих епидемиолошких студија у САД, инциденција болничких КДИ порасла је 2 - 2,5 пута од касних 1990-их до раних 2000-их. Пораст инциденције је изразитији у старијој популацији. Високи пораст инциденције КДИ (4 пута за 13 година) је забележен у Квебеку, уз укупну смртност од 6,9% [2]. Болест је у порасту и у Европи. У периоду 2007/2008. године регистровано је 55502 оболелих у Великој Британији. У Немачкој 2008. године 58 000 оболелих. У Србији се, та-које, региструје пораст броја оболелих. У Инфективној клиници КЦС у Београду, у периоду 2009.-2010. године од КДИ лечено 250 болесника, а умрло је 18 (7,2%) [5]. Зависно од начина настанка болести, *C. difficile* инфекција се дефинише као:

Adresa autora: Zoran Joksimović, Internistička ordinacija „Joksimović“ Bor, Ul. Cara Lazara 12, 19210 Bor, Srbija;

E-mail: joksz@ptt.rs

Rad primljen: 29. 1. 2013. Rad prihvaćen: 17. 5. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

www.tmg.org.rs

1. Стечена ван болнице ако се симптом болести јавља ван болнице или у року од 48 сати од пријема у болницу, а да особа није претходно хоспитализована 12 недеља или дуже.
2. Стечена у болници ако се симптоми појаве после више од 48 сати након пријема или мање од четири недеље након отпуста из здравствене установе.
3. Неодређена ако се симптоми КДИ јављају између 4 и 12 недеље након отпуста из болнице [6]

Теорије које су се развиле да би објасниле пораст инциденције КДИ укључују промене у популацији хоспитализованих пацијената (старији и теже болесни), промене у прописивању антибиотика (посебно, повећано коришћење новије генерације флуорохинолона), нови заразнији сојеви *C. difficile*, потенцијално нови фактори ризика (нпр. третман инхибиторима протонске пумпе), промене у спречавању инфекције у свакодневној пракси (нпр. коришћење алкохолног гела за прање руку). КДИ је чешћа у старијих особа, које такође имају и већи ризик да оболе од тешке форме инфекције или тешке инфекције са компликацијама. Неки аутори као главни разлог за повећану инциденцију као и за тешке форме КДИ виде у старењу становништва и све старијим пациентима у болницама.

Појава нових "ризичних" популација *C. difficile* инфекције се сада описује и у популацијама које су традиционално имале низак ниво ризика као што су деца и делови становништва који немају уобичајене факторе ризика [7]. У истраживању из САД -Минесота, велики проценат случајева (41%) су били стечени ван болница [2] У тој студији у периоду 1991. – 2005. година укупна инциденција КДИ насталих ван болнице и оних насталих у болници се повећала за 5,3 пута, односно 19,3 пута. Пацијенти са ванболнички насталом КДИ били су млађи, често нису имали у анамнези недавне хоспитализације, и имали су мање коморбидитетних фактора. [2] Слично томе, и друге студије сугеришу да се КДИ све чешће појављује као узрок пролива у деце, како ван болнице тако и у болници [8]. Велика студија КДИ у деце у хоспиталним условима показала је да се инциденција КДИ знатно повећала. У периоду од 2001. до 2006. године порасла је са 4,4 на 6,5 случајева на 10.000 болесничких дана. Средња животна доб ових педијатријских болесника била је четири године, а скоро у једној четвртини случајева пациенти су били млађи од годину дана [8]. Повећана инциденција КДИ у општој популацији може бити због повећане учсталости асимптоматских кли-

ционаша. Показано је да *C. difficile* може колонизовати столицу у 1% до 3% здравих одраслих особа и чак 30% деце [9]. Додатни фактори који доприносе порасту инциденције ванболничких КДИ инфекција укључују чешће прописивање антибиотика, већу употребу лекова за спречавање синтезе желудачне киселине, контаминације прерађених месних производа, вишеструки пренос инфекције са особе-на-особу и повећану присуство спора и контаминираног материјала у окружењу. [9] Повећана пажња и свест клиничара, чешћи прегледи столице и сумња да је КДИ могуће објашњење пролива, вероватно доприноси бољој дијагностици и регистровању повећане инциденције ове инфекције.

Настанак хипервирулентног соја

Важно разматрање у повећању учсталости КДИ је појава хипервирулентног соја бактерије, познат као риботов 027, НАР1 (ribotype 027, NAP1 - North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 ili restriction endonuclease analysis group BI). Овај сој је изолован у већини држава у САД и неколико земаља Европе. Хипервирулентни сој има варијације на нивоу тцдЦ секвенце репресор гена, што резултује губитком функције гена да ствара протеин који нормално доводи до супресије гена за продукцију токсина А и Б. Услед ове варијације бактерија продукује знатно виши ниво токсина (шеснестострукно повећање за токсин А и 23 пута за токсин Б). Поред тога токсин се производи у ранијој фази инфекције у лог-фази раста, док не-епидемијски сојеви (сојеви уобичајене вирулентности) обично не производе значајне количине токсина све до највише фазе раста - плато фазе. [10] Појава тог хипервирулентног соја је повезана с повећањем инциденције КДИ, чешћим рецидивима, тежом формом болести и повећаним морталитетом [2,11]. Осим тога, већина центара чак и у развијеним земљама нема могућности идентификације хипервирулентног соја *C. difficile* и тај податак изазива недоумице у погледу избора терапије.

Фактори ризика за КДИ

Традиционални фактори ризика за КДИ укључују коришћење антибиотика, болничко лечење, и високу старосну доб. Познато је да нормална бактеријска флора дебelog црева представља заштиту од колонизације *C. difficile*. Коришћење системских антибиотика нарушава нормални биотоп колона, повећава могућност насељавања *C. difficile* и повећава ризик појаве

КДИ 2 - 16 пута. [12] Колонизација *C. difficile* у адолосцената и старијих особа [13] удрожена је са променама у микробном садржају црева. Промена цревне флоре која настаје као резултат хоспитализације или изложености антибиотицима може довести до развоја КДИ. Осим тога, код особа са КДИ које су добијале антибиотике време излечења пролива је дуже, проценат излечења је мањи а учсталост рецидива КДИ је виша. [14] Сматра се да је примарни начин преноса КДИ са једне особе на другу фекално-оралним путем у нечистој средини, загађеним предметима и излучевинама и зараженим рукама здравствених радника. Болесници са КДИ столицом избацују и шире споре у околину. Ове споре су отпорне на многе дезинфекцијене који се најчешће користе у болницама [15]. Организам домаћина ствара антитоксине и антитела као заштиту против КДИ. Међутим, овај имунолошки одговор се смањује са старошћу. Тиме се објашњава повећана учсталост, озбиљност и понављање КДИ у старијих особа. Додатни, идентификовани, потенцијални фактори ризика за КДИ укључују већи број патолошких стања: инфламаторне болести црева,

имунодефицијенцију, хипоалбуминемију, малигне болести, трансплантију органа, хемотерапију, коришћење инхибитора протонске пумпе (ИПП) [16,17]. Последњих година се доста дискутује о улози желудачне киселине у патогенези КДИ. Постоје подаци који сугеришу да када заобиђемо потенцијални заштитни учинак желудачне киселине (на пример, увођењем постпилоричне ентералне прехране или коришћењем ИПП и или блокатора X2 рецептора) ризик за појаву КДИ се повећа 2-3 пута [2,18]. Контроверзни су подаци о томе да ли хлороводонична киселина убија споре *C. difficile*. Неке новије студије не доказују везу употребе ИПП и X2 блокатора и повећаног ризика за КДИ или везу између употребе ИПП и X2 блокатора и тежине КДИ. [18] Тако није до краја разјашњено да ли коришћење препарата за сузијање желудачне киселине представља назависан фактор ризика за КДИ [19]. Ипак, америчка агенција за храну и лекове - ФДА недавно је издала упозорење да је коришћење ИПП повезано с повећаним ризиком од КДИ. Приказ фактора ризика за КДИ дат је у табели 1.

Табела 1. Утврђени и сигурни фактори ризика за *Clostridium difficile* инфекцију

Старосна доб > 65 г
Претходна хоспитализација и дуготрајан боравак у болници
Боравак у стајачком дому или санаторијуму
Коришћење антибиотика
Повећан ризик- дуготрајно коришћење антибиотика или коришћење више антибиотика
Конзумирање прерађеног меса
Претходна гастроинтестинална хируршка интервенција или ендоскопски поступак
Присуство коморбидитета
Малигне болести и хемотерапија
Цистична фиброза
Дијабетес
Контакт са кликоношама
Цироза јетре
Хроничне бubreжне болести
Инфламаторне болести црева
Имуносупресија, имунодефицијенција, или вирус хумане имунодефицијенције
Малнутриција
Хипоалбуминемија
Коришћење ИПП
Трансплантија органа или матичних ћелија
Гастрином јејунума

Дијагноза КДИ

Дијагноза КДИ се поставља на основу клиничке слике (најчешће болови у трбуху и пролив), анализа стомице и ређе ендоскопских или радио-

лошких прегледа. Постоји неколико начина прегледа стомице корисних у доказивању *C. difficile*. Користе се копрокултура, доказивање цитотоксина у стомици, ланчана реакција поли-

меразе, ензимски имуноолошки тест и тест стомице на глутамат дехидрогеназу. Копрокултура на *C. difficile* сматра се стандардним дијагностичким критеријумом. Пре свега, стога што је сензитивност ове методе 94%-100%, а специфичност 84%-100% [19]. Међутим, дужина трајања прегледа и висока цена ограничавају његову примену у свакодневној пракси. Ланчана реакција полимеразе сматра се стандардним алтернативним избором у односу на копрокултуру јер, такође, има одличну сензитивност и специфичност. Међутим, овај преглед захтева високу техничку опремљеност и стручност и не прави разлику између асимптоматских клиничкоша и симптоматске инфекције. Тест стомице на глутамат дехидрогеназу је по сензитивности једнак са ланчаном реакцијом полимеразе [2,20]. Традиционално, најчешће коришћени тест је ензимски имуноесеј, који се заснива на антигенској детекцији токсина А и/или токсина Б. Овај тест има високу специфичност (98%) али је ограничен умереном осетљивошћу (50%). Уколико је код симптоматских болесника негативан треба га проверити другом, сензитивнијом, методом [20].

Ендоскопија се као иницијална метода ретко користи у дијагнози КДИ. Ендоскопски налаз псевдомемброзног колитиса је специфичан и уколико је присутан, знак је озбиљне инфекције. Ендоскопији приступамо ако постоји диференцијално дијагностичка сумња на неко друго оболење или ако клинички налаз и лабораторијски тестови нису јасни. Исто тако рентгенски преглед абдомена или компју-

теризовану томографију (КТ) ретко користимо као почетни дијагностички поступак. КТ може показати задебљање или прираслице дебelog црева. Радиолошки налаз дилатираног колона у комбинацији са јаким боловима у трбуху, леукоцитозом, високом фебрилношћу и хипотензијом може указивати на озбиљну компликацију КДИ – токсични мегаколон.

Идентификовање тешких форми КДИ

Спектар тежине клиничке слике КДИ варира од благе до тешке или тешке са компликацијама. Тешка форма КДИ се карактерише периферном леукоцитозом од $15.000/\mu\text{L}$ или више и/или повећањем концентрације креатинина у серуму 1,5 пута, или више изнад референтне вредности [6].

Дефиниција тешке форме КДИ са компликацијама укључује хипотензију, шок, сепсу, илеус, токсични мегаколон, перфорацију или последичну смрт [13]. У студијама су идентификовани додатни предиктори тешке форме КДИ које укључују старију животну доб, истовремену антибиотску терапију, коришћење опојних дрога и лекова који успоравају мотилитет црева, хипоалбуминемију, коморбидитет као што су хроничне болести бубрега, повећан број стомица, високу фебрилност и грозницу или присуство псевдомембрана у колону. [21,22,23] Важно је препознати тешке или тешке инфекције са компликацијама, јер се препоруке за лечење КДИ базирају на тежини болести [6]. Приказ фактора ризика повезаних с тешким КДИ је дат у Табели 2.

Табела 2. Фактори ризика и показатељи тешке форме *Clostridium difficile* инфекције

Старосна доб > 65 година
Антиперисталтичка средства или наркотици
Удружене болесна стања
Имуносуппресивна терапија
Акутна или хронична бубрежна инсуфицијенција
ХОБП
Ментална поремећеност
Висока фебрилност
Хипотензија
Јак абдоминални бол и/или дистензија црева
Десет или више стомица дневно
Леукоцитоза
Хипоалбуминемија
Асцит
Илеус
Псеудомембрane у колону

Лечење КДИ

Опште мере

Пацијенти који су асимптоматски носиоци *C. difficile* не би требало да примају терапију јер не постоје подаци који упућују да би лечење ових особа спречило симптоматске инфекције или трансмисију болести [6]. Као и код других болести са дијарејним синдромом, почетно лечење укључује добру хидрацију као и праћење и корекцију (уколико је потребно) електролитног статуса пацијената. Употребу лекова који успоравају мотилитет црева као што је лоперамид (или наркотици) у активној *C. difficile* инфекцији треба стриктно избегавати, јер коришћење тих средстава може резултовати тешком или компликованом формом колитиса. Сву антибиотску терапију која није неопходна треба укинути, а ако су антибиотици из било ког разлога ипак потребни, треба користити циљане антибиотике уског спектра. У болесника с тешким проливом и ризичним факторима за КДИ, као што су висока старосна доб, претходно коришћење антибиотика или недавне хоспитализације, може бити разумно емпиријски увести антибиотску терапију за КДИ, док резултати испитивања столице не буду готови. Мере за контролу инфекције које предузима здравствено особље укључују строгу изолацију болесника уз коришћење рукавица и заштитних одела, прање руку сапуном и водом, као и коришћење агенаса за дезинфекцију просторија на бази ипохлорита. [24]

Метронидазол и ванкомицин

Метронидазол је јефтин и ефикасан препарат, који се препоручује за лечење благе до умерене КДИ. У лечењу благих до умерених форми болести има сличну ефикасност као и ванкомицин. Уобичајена доза је 500 мг три пута дневно 10-14 дана. [2,6] У последње време се појављују радови који показују да је метронидазол у лечењу КДИ мање ефикасан него у прошлости. Тако је у Канади примећено да је стопа неуспешне терапије метронидазолом у периоду од 1991. до 2002. године била 9,6%. Међутим, у периоду 2003.-2004. г. та стопа је порасла на готово 26%. [1,2] Слично запажање је објављено у Хјустону где је 22% болесника имало симптоме КДИ и после 10-то дневне или чак и дуже терапије метронидазолом. Осим тога, лош одговор на терапију метронидазолом је повезан са повећаном смртношћу од КДИ [1,6]. Међутим, у овом тренутку, не постоје познати предвиђајући фактори који одређују у

којих пацијената ће терапија метронидазолом бити ефикасна. Метронидазол може бити повезан са више компликација него ванкомицин. Нузефекти метронидазола укључују мучнину, реакцију приликом конзумирања алкохолних пића (сличну дисулфурому), метални укус, печенje у једњаку и периферну неуропатију. Овај лек се не препоручује за примену код деце или код жена у периоду трудноће и лактације [3]. Орални ванкомицин је ФДА одобрила за лечење КДИ, али је он знатно скупљи од метронидазола. Ванкомицин је био супериорнији од метронидазола у болесника с тешком КДИ (стопа излечења од 97% за ванкомицин и 76% за метронидазол). Примећено је, поред тога, да стопа рецидива није била битно различита код примене било којег од ова два антибиотика [21]. Због тога што се орално унет ванкомицин слабо апсорбује, висока концентрација антибиотика у столици се постиже без појаве системских нусповаја. Препоручена доза је 125 мг четири пута дневно током 10 до 14 дана. У болесника с тешком компликованом КДИ, препоручује се лечење интравенским метронидазолом уз додавање високе дозе ванкомицина (250 до 500 мг четири пута дневно) орално или путем назогастрничне сонде (нпр. код оних са илеусом) и/или ванкомицин у виду клизме [6].

Код пацијената који промптно не одговоре на оралну терапију ванкомицином треба преиспитати дијагнозу и тражити друге узроке пролива или друге начине лечења (укључујући и хируршки третман), јер неуспех ванкомицин терапије код КДИ представља неуобичајену појаву.

Међутим, због високих трошкова лечења оралним ванкомицином и могућности појаве резистенције на тај антибиотик, а на основу студија које су показале сличну успешност метронидазола и ванкомицина у благим и умереним формама КДИ метронидазол се препоручује као прва линија терапије у болесника са првом или првом рекурентном епизодом КДИ благе до умерене форме болести, уколико не постоје контраиндикације за његову примену. [6,21] У болесника са КДИ у којих се стање не побољша у року од 72 до 96 сати треба тражити друге узроке пролива. Ако су друге болест искључене, пацијента треба превести са терапије метронидазолом на терапију ванкомицином. [6] У случају да болесник не подноси метронидазол или дође до погоршања пролива док прима метронидазол, треба прећи на терапију ванкомицином. У болесника с тешким обликом

болести (леукоцитоза и/или попуштање бубре-га) као и код пацијената који имају другу или додатну епизоду рецидива КДИ ванкомицин представља лек избора.

Фидаксомицин

Фидаксомицин је макроциклични антибиотик уског спектра деловања против грам-позитивних аеробних и анаеробних бактерија, укључујући *C. difficile*. Фидаксомицин делује локално у цревима јер има малу, практично беззначајну системску апсорпцију након оралне примене. Делује бактерицидно тако што инхибира синтезу бактеријске РНК. Фидаксомицин спречава настајање спора *C. difficile* ин витро. У ин витро студијама, фидаксомицин је против *C. difficile* био активнији од ванкомицина [1,2]. У клиничком испитивању, после десетодневне терапије одговор на терапију фидаксомицином (200 mg два пута дневно) био је сличан терапији са ванкомицином (125 mg четири пута дневно) (88,2% фидаксомицин према 85,8% ванкомицин). Међутим, знатно мање пацијената у групи са фидаксомицином је имало рецидив болести (15,4% према 25,3%) [2,25] У анализи подгрупа ове студије показало се је да су стопе рецидива биле значајно ниже на терапији фидаксомицином него ванкомицином у болесника са не-хипервирулентним сојем *C. difficile* (7,8% према 25,5%), али нису примећене значајне разлике у појави рецидива код болесника заражених хипервирулентним сојем *C. difficile* (24,4% према 23,6%). Пријављене нуспојаве углавном су биле ретке и сличне онима са оралним ванкомицином. Накнадна анализа података је показала да и када су болесници са КДИ морали да примају друге антибиотике, стопа излечења је била знатно виша за фидаксомицин у поређењу са ванкомицином (90% према 79,4%). Осим тога у овој групи стопе рецидива биле су ниже при коришћењу фидаксомицина у односу на ванкомицин (16,9% према 29,2%) [14]. Дакле, ови подаци показују да се фидаксомицин добро подноси, да не заостаје за оралним ванкомицином у лечењу благих и умерених форми КДИ и да је терапија фидаксомицином повезана са низом стопом рецидива у односу на ванкомицин код болесника заражених не-хипервирулентним сојем *C. difficile*. Фидаксомицин има примат над оралним ванкомицином посебно код оних болесника који захтевају додатну терапију антибиотицима а истовремено имају и КДИ. ФДА је одобрila фидаксомицин за лечење КДИ. Међутим, недостају рандомизоване студије које

упоређују фидаксомицин са метронидазолом за лечење прве епизоде благе до умерене КДИ, где метронидазол и даље остаје почетна терапија избора. Осим тога, није до краја испитана ефикасност фидаксомицина у рекурентној КДИ и у посебним популацијама укључујући децу или појединце са запаљењским болестима црева. Фармакоекономска анализа коришћења фидаксомицина показује да је десетодневна терапија фидаксомицином 125 пута скупља од терапије метронидазолом и 4 пута скупља од терапије ванкомицином. [1,26]. (Просечна велепродајна цена у САД за фидаксомицин је 135,00 долара за сваку 200-mg дозу, 31,81 долара за 125-mg капсуле оралног ванкомцина и 0,72 долара за 500-mg дозу метронидазола). Да би смањиле трошкове, неке здравствене институције (чак и у САД) орално користе ампуле ванкомицина припремљене за интравенозну апликацију уместо капсула оралног ванкомцина [1]. Узимајући у обзир трошкове лечења, фидаксомицин је углавном ограничен на коришћење у болесника са почетном епизодом КДИ који имају високи ризик од рецидива (нпр. појединци у поодмаклој животној доби, пациенти са тешком КДИ, и они који примају истовремено антибиотску терапију), а који су заражене не-хипервирулентним сојем или у оних који су имали више рецидива. [26] Међутим, тренутно не постоје озбиљни, примењиви клинички критеријуми којима је могуће предвидети појаву рецидива КДИ. Треба напоменути да ефикасност фидаксомицина у поређењу са ванкомицином или метронидазолом није доволно испитивана. Фидаксомицин се, такође, користи у болесника који имају озбиљну неподношљивост или алергијску реакцију на орални ванкомицин.

Фекална микробна трансплантијација

Главни фактор ризика за КДИ је системска употреба антибиотика, који ремете нормалну цревну флору и доводе до повећане склоности за раст *C. difficile*. Ризик од рецидива КДИ након првог третмана је око 20% до 25% [2]. Овај ризик се даље повећава са поновним коришћењем системских антибиотика и са понављањем рецидива КДИ [26].

Патофизиолошке карактеристике рекурентне КДИ нису до краја разјашњене, али свакако укључују поремећај нормалне фекалне флоре и неадекватан имуноолошки одговор домаћина на тај поремећај. Стандардни третман КДИ помоћу антибиотика, као што су метронидазол и ванкомицин додатно нарушува микробни садр-

жај колона, што погодује ширењу популације *C. difficile*. Познато је да су споре *C. difficile* отпорне на антибиотике. Стога оне могу клијати до вегетативних облика и после укидања антибиотске терапије. Ове чињенице могу објаснити понављање КДИ након прекида терапије, као и високу стопу рецидивирања болести. Иако је постојала нада да ће се проналаском антибиотика уског спектра попут фидаксомицина омогућити брза обнова цревних микроба у болесника с хроничном рекурентном формом КДИ, ова претпоставка до сада није довољно поткрепљена.

Смисао и циљ „бактериотерапије“ или фекалне микробне трансплантије (ФМТ) је реституисати нормалну цревну флору уз коришћење цревних микроорганизама из здравог донора (путем течне суспензије столице), то јест вратити нормалне цревне микробе у болесника са рекурентном КДИ. Фекална микробна трансплантија се проучава као алтернатива стандардној антибиотској терапији у лечење понављајућих форми КДИ.

Метаанализа 27 студија и приказа случајева која је укључила 317 болесника са рецидивирајућим КДИ који су лечени ФМТ показала је укупну стопу успеха од 92%, с тим да је 89% болесника реаговало већ после првог третмана. У тим истраживањима, 35% пацијената примило је ФМТ путем клистира са позитивним одговором од 95%, 23% болесника преко назогастрничне сонде са терапеутским одговором од 76%, а 19% путем колоноскопије, са стопом одговора од 89% [27]. Студија са универзитета у Минесоти изнела је почетно искуство с ФМТ у 43 болесника са рецидивом КДИ укључујући и болеснике с хроничним запаљењским болестима црева. Ови болесници су примили ФМТ путем колоноскопије било од појединачних особа познатих донора или из стандардне базе донора. Укупна стопа излечења инфекције била је 86% у одговору на једну убризгану суспензију. Није било разлике у резултатима у односу на доноарски извор, а нису забележене било какве озбиљне нуспојаве [2,27] Још једна скорашиња студија изнела је искуство с ФМТ путем колоноскопије у 70 болесника са рекурентном КДИ. Током 12-то недељног праћења, ФМТ је довела до повлачења болести у свих болесника с не-хипервирулентним сојем *C. difficile* и 89% оних с хипервирулентним сојем. Није било компликације које би се могле приписати ФМТ. [27] Још једна група истраживача (из Сан Франциска) изнела је своје искуство с ФМТ преко клистира. И они су пронашли сличну

стопу терапеутског одговора без нежељених догађаја од саме ФМТ. [28] Још нема студија које показују значај ФМТ за профилаксу у болесника са високим ризиком рецидива након прве епизоде КДИ и није било поређења ФМТ са конвенционалним третманима за КДИ.

Новији рад из Канаде приказује лечење са супер пречишћеним бактеријским садржајем столице ("супер-пробиотик") која замењује суспензију столице у класичној ФМТ. Реч је о бактеријском садржају црева пораслом у посебном уређају који имитира услове у цревима ("Robo-gut"). На тај начин се не инфудира столица донора већ издвојени бактеријски садржај из великог броја столица. Инфундирањем овог бактеријског изолата у десни колон путем колоноскопије добијени су добри резултати у лечењу рецидивирајућих форми КДИ. [31]

Досадашње неконтролисане студије сугеришу да ФМТ може бити опција код болесника са више епизода КДИ у циљу спречавања нових рецидива. Ипак потребне су шире свеобуватније студије које ће поткрепити досадашње извештаје и упоредити ФМТ са другим методама лечења рецидива КДИ. У току су студије које сагледавају ФМТ у односу на избор донора, упоређујући коришћење стандардне базе донатора у односу на појединачне донаторе. Неопходна је провера донора на преносиве заразне болести, стандардизација припремних техника, процена дугорочне сигурности и ефикасности ФМТ. [29,30]

Друге опције за лечење КДИ

Додатне потенцијалне опције за лечење КДИ укључују рифаксимин, нитазоксанид, холестирамин, интравенозни имуноглобулин (ИВИГ), моноклонска антитела, вакцине и пробиотике. Рифаксимин је гастроинтестинални-селективни антибиотик који се одликује широким антимикробним спектром. Ефикасан је против већине грам-негативних и грам-позитивних бактерија (и аеробних и анаеробних) и има одличан ин витро учинак на *C. difficile* [1,32]. Иако има широки антибиотски спектар, рифаксимин не узрокује значајне промене у цревној флори. Међутим, постоји бојазан да ће се широком применом развити резистенција *C. difficile* и других цревних микроба на овај антибиотик. Рифаксимин се показао ефикасним у лечењу КДИ у мањим клиничким студијама и приказима случајева [1]. Недавна рандомизована контролисана студија је показала да је успешност рифаксимина била слична ефикасности ванкомицина (57% према 64%). Није био инфициран

у односу на ванкомицин у резолуцији пролива (80% према 81%) и рецидива (9% према 14%) [32]. Ови подаци сугеришу да рифаксимин може бити алтернатива ванкомицину за лечење КДИ. Рифаксимин се тренутно не препоручује као монотерапија за КДИ, али се може користити за рекурентне КДИ након лечења оралним ванкомицином (125 мг четири пута дневно у току 14 дана) или у форми "рифаксимин гонич" ("rifaksimin chaser") (400 мг орално два пута дневно за 14 дана) [1,33].

Нитазоксанид је антипаразитарни лек који је активан и против *C. difficile* и ефикасан као и ванкомицин и метронидазол за лечење КДИ [33,34]. Међутим, нитазоксанид нема јасне предности у односу на друге доступне лекове, недостају и подаци о дугорочној сигурности и делотоврности. Тренутно, нитазоксанид се може сматрати алтернативном терапијом у болесника са више епизода рецидива које су се појављивале упркос терапији ванкомицином и метронидазолом, а који нису кандидати за ФМТ или друге терапије.

Анјонске измењивачке смоле попут холестирамина делују тако да везују токсине и могу помоћи да се смање и ублаже симптоми болести. Међутим, не постоје докази да додавање холестирамина смањује ризик од рецидива. Са друге стране, ове смоле такође вежу ванкомицин и смањују негову ефикасност, тако да га не треба користити истовремено са ванкомицином [6,35]. Укратко, улога анјонских смола у лечењу КДИ је нејасна и недоречена.

Интравенски имуноглобулини су коришћени за лечење рекурентне и тешке КДИ са променљивим успехом. Не постоје рандомизованене контролисане студије које показују убедљиву корист од ИВИГ терапије у КДИ. Интравенски имуноглобулини садрже антитела против *C. difficile* токсина А и Б, и могу бити корисна опција у смањењу ризика од понављања болести у болесника у којих друге терапије нису успеле или као адјувантна терапија у озбиљно болесних пацијената са фулминантном КДИ [36]. У великој, контролисаној студији у лечењу КДИ моноклонским антителима против *C. difficile* токсина А и Б уз антибиотску терапију, стопа рецидива КДИ је била низка у болесника који су лечени и моноклонским антителима у односу на оне лечене само антибиотиком (7% према 25%). Стопа рецидива у болесника са хипервирулентним сојем *C. difficile* је била 8% у групи лечених антителима и 32% у плацебо групи. У болесника са рекурентном КДИ, друга епизода рецидива додогодила у 7% у групи лечених

антителима и 38% у плацебо групи [37]. Дакле, лечење моноклонским антителима може имати улогу додатног лечењу у болесника са више епизода рецидива или у оних са фулминантном формом КДИ.

Прелиминарни покушаји парентералне вакцине која садржи токсоид А и Б показују одличан пораст антитела у серуму здравих одраслих испитаника. Приказан је случај три болесника који су били на сталној терапији ванкомицином због упорне рекурентне КДИ. Сва тројица су била у ситуацији да могу прекинути терапију ванкомицином, а два болесника су имала значајно повећање концентрације серумских антитела за токсин А и Б. [37] У другој студији млађи одрасли и старији волонтери су примили три различите дозе *C. difficile* токсоид вакцине или плацебо. Постигнута је 100% стопа сероконверзије у млађих волонтера са свим дозама токсина и варијабилни одговор зависан од дозе у старијих испитаника [38] Узгред, стопа сероконверзије за токсин Б је била низка него за токсин А у обе добне групе. Током студије нису регистроване значајне нуспојаве. У току је испитивање које треба да процени ефикасност вакцине за превенцију рецидива КДИ.

Пробиотици су припремљени, живи микроорганизми који се уносе у дигестивни тракт пацијента са намером да се размноже у микроФлори колона, ради спречавања појаве КДИ, односно лечења постојеће инфекције. Од многих пробиотика најчешће се користе врсте *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*. Тренутно се пробиотици не користе у примарној превенцији од КДИ због ограничених података и потенцијалног ризика од инфекције крви тим агенсима [6,39]. *Saccharomyces boulardii* производи ензим који инхибира деловање *C. difficile* токсина А и Б. *Saccharomyces boulardii* је испитиван у комбинацији са антибиотиком у лечењу КДИ. Студије су показале смањен ризик од рецидива КДИ ако је *Saccharomyces boulardii* коришћен заједно са антибиотиком. Иако многе студије наговештавају корисност пробиотика, због недостатка великих рандомизованих контролисаних истраживања ови агенси се тренутно не препоручују као етаблирана терапија у водичима добре праксе [1,6].

Хируршко лечење КДИ

Хируршки третман у лечењу КДИ је индикован код пацијената који не реагују на медикаментозну терапију у случајевима фулминантног колитиса. Ова компликација је релативно ретка и карактерише се тешким општим стањем,

системском инфекцијом, интензивним боловима у трбуху и дистензијом колона на радиограму. У овом случају пролив може бити одсутан због илеуса. Традиционални хируршки приступ КДИ је субтотална или тотална колектомија. Ова интервенција је често повезана са лошим исходом - смртношћу и до 50% [40] Фактори који наговештавају вероватност повећане смртности након колектомијом у лечењу фулминантног КДИ су старији од 65 година, инсуфицијенција бubreга, леукоцитоза, повећан ниво лактата у серуму, хипоалбуминемија, сепса, инсуфицијенција више органа и имуносупресија. [40] Време хируршке консултација за тешке форме КДИ остаје отворено, између осталог и стога што су хируршки пациенти са лошим општим стањем уствари и лоши кандидати за операцију због старости и придржених коморбидитета. Међутим, одлагање операције у раној фази фулминантног колитиса доводи до повећања броја негативних исхода, укључујући и смрт. Стога се препоручује да се хируршка консултација обави раније уколико се пролив погоршава упркос интензивирању медикаментозне терапије, односно чим се примете први знаци сепсе или мегаколона. [41]

Лечење рецидивирајуће КДИ

Главни проблем у вођењу КДИ јесу рецидиви који се јављају у 20% до 25% болесника након прве епизоде КДИ. [2,6] Фактори ризика за настанак рекурентне КДИ приказани су на табели 3.

Клинички, рекурентна КДИ је дефинисана као појава симптоматских пролива или болова у трбуху, са позитивним резултатима теста столи-

це унутар 56 дана од претходне епизоде КДИ, а након привременог повлачења симптома [6]. Епизоде које се догоде након 56 дана од претходне инфекције су вероватно реинфекције, међутим, да бисмо разликовали нову инфекцију од реинфекције, потребно је урадити генотипске анализе узорака столице. Ова дефиниција је важна, јер позитивне резултате испитивања столице без пролива не треба сматрати понављањем КДИ. У овом случају се може радити о клизоноштву. Рекурентни проливи са нормалним налазима тестова столице треба да уpute клиничара на шире диференцијално-дијагностичко размишљање у смислу инфламаторних болести црева, иако постоји могућност лажно-негативних резултата тестирања столице у болесника са правом епизодом рекурентне КДИ. У болесника са тешким симптомима који упућују на рецидив, лечење се може започети још док се чекају резултати прегледа столице. [19]

Нема већих рандомизованих контролисаних испитивања болесника са вишеструким рецидивима КДИ, а могућности лечења и препоруке су често изграђене на основу налаза малих студија и приказа случајева.

У болесника са потврђеним првим рецидивом, почетна терапија би требало да буде двонедељно лечење орално применењем метронидазолом за благе до умерене КДИ (ако је прва инфекција одговорила на овај лек) или орални ванкомицин за тешке форме КДИ.

За други рецидив препоручује се 6-7 недеља терапија оралним ванкомицином са режимом сукцесивног смањивања („сужавања“) доза [2,6] (видети Табелу 4).

Табела 3 Фактори ризика за рекурентну

C. difficile инфекцију
Старост >65 година
Претходне епизоде C. difficile инфекције
Тешке форме C. difficile инфекције у анамнези
Леукоцитоза
Хипоалбуминемија
Висока фебрилност
Присуство коморбидитета
Запаљењске болести црева
Антибиотска терапија пре или у току инфекције
Повећање серумског анти-токсин A IgG
Коришћење ИПП (контроверзни подаци)

За наредне рецидиве препоручује се 10 - 14 дана стандардне дозе оралног ванкомицина, чemu следи 14-дневно терапија рифаксимина орално

(400 мг два пута дневно). У овој фази, може се разматрати и орална примена фидаксомицина или фекалне микробне трансплантације, иако

фидаксомицин није студиозно обрађиван у болесника са више понављајућих епизода КДИ. Додатне могућности лечења за више рецидива укључују 400 мг/кг ИВИГ, поновити до три пута, ако је потребно, или комбиноване терапије с оралним ванкомицином и рифаксимином. У

неких болесника, дуготрајно лечење оралним ванкомицином (125 мг дневно или сваки други дан) може бити потребно за контролу симптома и спречавање епизода рецидива (видети Табелу 4).

Табела 4. Лечење рекурентне *C. difficile* инфекције рифаксимин

Први рецидив
• Блага или умерена <i>C. difficile</i> инфекција (КДИ) Орално метронидазол, 500 мг 3 x дневно 14 дана
• Блага или умерена КДИ (која претходно није одговорила на метронидазол) или тешка КДИ Орално ванкомицин, 125 мг 4x дневно 14 дана
Други рецидив
Орално ванкомицин са сужавањем дозе током 6 недеља 125 мг 4 x дневно 14 дана 125 мг 2 x дневно 7 дана 125 мг 1 x дневно 7 дана 125 мг 1 x дневно сваког 2.дана 8 дана 125 мг 1 x дневно сваког 3 дана 15 дана
Наредни рецидиви
Орално ванкомицин, 125 мг 4 x дневно 14 дана, наставити рифаксимин, 400 мг 2x дневно 14 д Размотрити потребу за фекалном микробном трансплантијом Размотрити могућност давања интравенских иму ноглобулина, 400 мг/кг, поновити 3 пута у тронедељном интервалу Размотрити потребу за комбинованом терапијом орало ванкомицин и орално рифаксимин

ЗАКЉУЧАК

Учесталост и озбиљност КДИ су у порасту. КДИ се све чешће описује у особа за које се раније мислило да имају мали ризик за настанак инфекције. Идентификовани су нови фактори ризика за настанак КДИ. Понављање КДИ је и даље главни изазов у третману болесника са овом инфекцијом. Појава новијих терапија, укључујући фидаксомицин и фекалну микробну трансплантију представља додатне опције у вођењу КДИ. Додатна истраживања се усмеравају на проналажење нових могућности лечења КДИ, укључујући нове антибиотике, моноклонска антитела, вакцине и пробиотике.

ЛИТЕРАТУРА

- Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile infection: new insights into management. Mayo Clin Proc 2012; 87(11):1106-17.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1):150. [published correction in] 2011;107(1):89-95.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171(5):466-472.
- Rupnik M, Kotnik Kevorkian B. Clostridium difficile: ali postaja pogosteji tudi v Sloveniji? Uvodnik 108 JAMA—SI, junij 2009, letnik 17, št. 3.
- Opavski N. Mikrobiolska dijagnostika infekcija izazavanih Clostridium difficile. Medicinska istraživanja 2011; 45(5): 45-46.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431–455.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Badour LM. Outcomes in community-acquired Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(5):613–618.
- Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. Clostridium difficile in children: colonisation and disease. J Infect 2011; 63(2):105–113.
- Otten AM, Reid-Smith RJ, Fazil A, Weese JS. Disease transmission model for community-associated Clostridium difficile infection. Epidemiol Infect 2010; 138(6):907–914.
- Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M et al. Human hypervirulent Clostridium difficile strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production . J Bacteriol 2010; 192(19):4904–4911.
- Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008; 13(31): pii:18942.
- Shah K, Pass LA, Cox M, Lanham M, Arnold FW. Evaluating contemporary antibiotics as a risk factor for Clostridium

- difficile infection in surgical trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(3):691–695.
13. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F et al. Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol* 2012; 50(3):867–875.
 14. Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. Efficacy of fidaksomicin versus vankomicin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2011; 53(12):1312. Dosage error in article text]. *Clin Infect Dis* 2011; 53(5):440–447.
 15. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:81–92.
 16. Khanna S, Pardi DS. IBD: Poor outcomes after Clostridium difficile infection in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(6):307–308.
 17. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection [published correction appears in *Arch Intern Med* 2010; 170(13):1100]. *Arch Intern Med* 2010; 170(9):772–778.
 18. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS. Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(7):636–642.
 19. Kufelnick AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(12):1451–1457.
 20. Peterson LR, Mehta MS, Patel PA et al. Laboratory testing for Clostridium difficile infection: light at the end of the tunnel. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(3):372–380.
 21. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vankomicin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3):302–307.
 22. Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Badour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012; [In Press]
 23. Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP et al. Clinical predictors of severe complicated Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(S2):S162.
 24. Stojanović P, Kocić B i sar. Terapija oboljenja izazvanih clostridium difficile. *Acta Medica Medianae* 2007; 46(2):31–36.
 25. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. OPT-80-004 Clinical Study Group [Collaborators (82)] Fidaksomicin versus vankomicin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(4):281–289.
 26. Hu MY, Katchar K, Kyne L et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2009; 136(4):1206–1214.
 27. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2012; 142(3):490–496.
 28. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2012; 172(2):191–193.
 29. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Fecal Microbiota Transplantation Workgroup Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12):1044–1049.
 30. E. Schutze, Rodney E, Willoughby, Gordon Jr. Policy offers recommendations on managing C. difficile infections in pediatric patients. *AAP News* [serial on internet]. 2013; 34:1:pp1. Available from: <http://aapnews.aappublications.org/content/34/1/1.2>
 31. Petrof EO, Gloor GB, Vanner J, Weese SJ et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1:3. Available from: <http://www.microbiomejournal.com/content/1/1/3>
 32. Pardi DS, Brennan R, Spinnell M et al. The efficacy and safety of rifaximin vs. vankomicin in the treatment of mild to moderate C. difficile infection: a randomized double-blind active comparator trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5):S-599.
 33. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vankomicin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48(4):e41–e46.
 34. Musher DM, Logan N, Hamill RJ et al. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis [letter]. *Clin Infect Dis* 2006; 43(4):421–427. Young JD, Mangino E, Stevenson KB, Koletar SL. Nitazoxanide versus metronidazole for Clostridium difficile - associated colitis [letter]. *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):152; author reply 152–154.
 35. Taylor NS, Bartlett JG. Binding of Clostridium difficile cytotoxin and vankomicin by anion-exchange resins. *J Infect Dis* 1980; 141(1):92–97.
 36. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection: a review. *Dig Dis Sci* 2011; 56(1):19–26.
 37. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362(3):197–205.
 38. Greenberg RN, Marbury TC, Foglia G, Warny M. Phase I dose finding studies of an adjuvanted Clostridium difficile toxoid vaccine. *Vaccine* 2012; 30(13):2245–2249.
 39. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review [published correction appears in *CMAJ*. 2005; 173(4):345]. *CMAJ* 2005; 173(2):167–170.
 40. Markelov A, Livert D, Kohli H. Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: a 10-year experience. *Am Surg* 2011; 77(8):977–980.
 41. Seder CW, Villalba MR, Robbins J et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant Clostridium difficile colitis: an 8-year experience. *Am J Surg* 2009; 197(3):302–307.

UDK 614.2(497.11)(091) ; 616.31:929 Zlatanović D.

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.61-65

DR DIMITRIJE ZLATANOVIĆ, AUTOR PRVIH UDŽBENIKA IZ STOMATOLOGIJE

DR DIMITRIJE ZLATANOVIC, ONE OF THE FIRST WRITER OF THE BOOKS FOR DENTIST IN SERBIA

Miljana Mladenović – Petrović (1), Snežana Mladenović (2), Dragana Mitrović (3), Miloš Bogoslović (4)

(1) MEDICINSKI FAKULTET, NIŠ, (2) PRVA PRIVATNA STOMATOLOŠKA ORDINACIJA „SLAVICA DESPOTOVIĆ“ BELA PALANKA, (3) ZC KNJAŽEVAC, (4) DZ DOLJEVAC

Sažetak: Uvod: Bela Palanka se nalazila još u velikom Rimskom carstvu na glavnom putu za Carigrad. Imala je bogatu istoriju kroz vekove. Ovo tle je, u vremenu koje je usledilo, iznredrilo mnoge intelektualce u raznim oblastima nauke. Jedan od njih je dr Dimitrije Mita Zlatanović. Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je upoznavanje šire naučne javnosti sa razvojem zdravstva na tlu Bele Palanke i sa plodotvornim radom doktora Dimitrija Zlatanovića. Materijal i metode: U istraživanju je korišćena literatura iz oblasti istorije zdravstva, izdata na teritoriji Bele Palanke i Niša, kao i originalni udžbenici autora dr Zlatanovića. Rezultati: Profesionalni i publicistički rad dr Dimitrija Zlatanovića bio je izuzetno plodotvoran. Veoma rano, već po završetku specijalizacije iz oblasti Bolesti usta i zuba, otpočeo je publicističku delatnost. Po povratku u svoje rodno mesto, stekao je veliki broj pacijenata, kao i sledbenika. Naime, javlja se sve više mlađih ljudi koji su zainteresovani za bavljenje zubarstvom. Kako bi im rad i učenje malo olakšao, otpočeo je rad na dva udžbenika koja se i danas smatraju jako značajnima. Zaključak: Dr Dimitrije Zlatanović je u dugoj istoriji zdravstva na tlu Bele Palanke upisan velikim slovima. Radio je i u državnoj i privatnoj parksi i stekao poverenje ljudi, kao i veliki broj mlađih ljudi koji su se zainteresovali za zubarstvo. Zbog njih i odlučuje da se upusti u mukotrpan rad oko pisanja dva udžbenika. Obe publikacije su, iako ih je sam autor nazvao "skromnim knjižicama namenjenim praktičarima", veoma značajne. One su zauzele visoko mesto u istoriji stomatologije, jer su bile podsticaj i tadašnjim doktorima koji su se počeli baviti stomatologijom, a i kasnijim generacijama koje su studirale stomatologiju na izdvojenim fakultetima, u mnogo boljim uslovima.

Ključne reči: istorija, stomatologija, Bela Palanka

Summary: Introduction: as late as at the period of the Great Roman Empire, Bela Palanka was on the main road to Constantinople - Via militaris. This place has always had an eventful past. There have been a lot of intellectuals in different fields of science. One of these was dr Dimitrije Mita Zlatanović. The aim of the study: the aim of our study is to present to the people of science the development of health-care in Bela Palanka and also with the successful work of dr Dimitrije Zlatanović. Materials and methods: in our work, we used the literature about the development of health-care history published on the territory of Bela Palanka and Niš, as well as original books written by dr Dimitrije Zlatanović. Results: Reading the literature on the history of Bela Palanka and the two books of dr Zlatanović, we found out that his career was very successful. Soon after finishing his specialization in dental diseases at the Faculty of Stomatology, Belgrade he started with publishing. Having returned to his birth place Bela Palanka he soon got a lot of patients as well as followers. In fact, there was a growing number of young people who started being fond of dentistry. In order to facilitate their studying and practice he began working on two books, which are even today considered to be of great significance. Conclusion: in the long history of health-care in Bela Palanka, the name of dr Dimitrije Zlatanović is written in capital letter. He had both public and private practice; he acquired people's confidence and managed to interest a lot of young people for dentistry. It was because of them that he decided to work hard and write two instruction books. Despite the fact that the author modestly entitled them Booklets for Practitioners, they both were really important. Both of them got a special place in the history of stomatology in Serbia because they inspired a lot of doctors-to-be and later generations who studied stomatology at separate faculties later on in much better conditions.

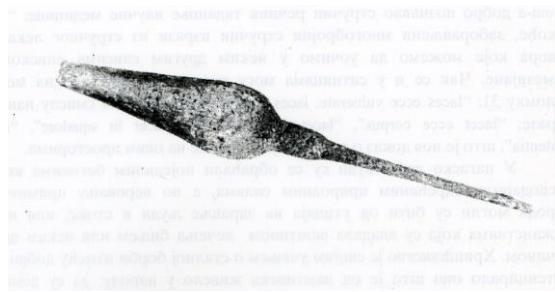
Kee words: history, stomatology, Bela Palanka

UVOD

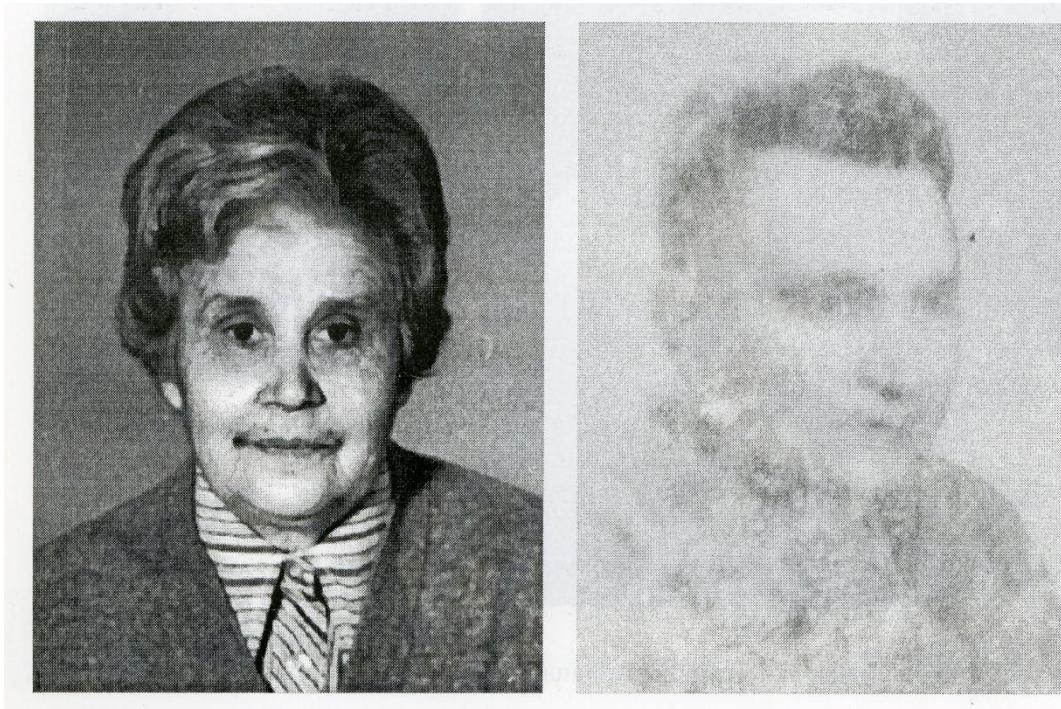
Bela Palanka se nalazila još u velikom Rimskom carstvu na glavnom putu za Carigrad. Imala je bogatu istoriju kroz vekove. O tome svedoče mnogi pronađeni i sačuvani predmeti u Muzeju Bele Palanke kao i u istorijskom arhivu grada Niša.

Dugu istoriju ovog mesta i njegov razvoj pratio je i razvoj zdravstva. Naselje je još u rimskom periodu građeno po dobrom urbanističkom planu, sa pratećim komunalnim objektima, vodovodom, kanalizacijom i kupatilima. Prilikom arheoloških iskopavanja nađena je i apotekarska kašičica, verovatno iz IV v.n.e. koja svedoči o poodmaklom stepenu razvoja apotekarstva, a prevashodno medicine (slika 1) [1].

Slika 1. Apotekarska kašičica, naverovatnij iz IV v.n.e. pronađena u okolini Bele Palanke



Slika 2. Dr Dimitrije Mita Zlatanović, stomatolog, i njegova rođena sestra Zagorka Zlatanović - Cvetković, lekar opšte medicine



Ovo tle je, u vremenu koje je usledilo, iznedrilo mnoge intelektualce u raznim oblastima nauke. Jedan od njih je dr Dimitrije Mita Zlatanović (slika 2).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je upoznavanje šire naučne javnosti sa razvojem zdravstva na tlu Bele Palanke i sa plodotvornim radom doktora Dimitrija Zlatanovića.

MATERIJAL I METODE

U istraživanju je korišćena literatura iz oblasti istorije zdravstva, izdata na teritoriji Bele Palanke i Niša, kao i originalni udžbenici autora dr Zlatanovića.

Dr Dimitrije Zlatanović rođen je 1900. godine u Beloj Palanci od oca Stevana i majke Krsjane. Osnovnu školu i gimnaziju je završio u Beloj Palanci, a studije medicine i stomatologije u Gracu. Zubni lekari u to vreme su uglavnom završavali Medicinski fakultet u Beogradu i specijalizaciju u inostranstvu. Godine 1923. osniva se u Beogradu stomatološko odeljenje Opštne državne bolnice. Na odeljenje se 1925. primaju prvi doktori medicine na specijalizaciju iz Bolesti usta i zuba [2]. Među njih četrnaestoro je i dr Dimitrije Zlatanović. U periodu od 1930-31. godine usavršavao je stomatologiju u Beču na Univerzitetskoj klinici kod prof. dr Veisera, jednog od najpoznatijih imena u stomatologiji toga doba.

Na toj klinici je započeo rad na svojim delima. Po povratku u Srbiju i nakon okončanja specijalizacije u Beogradu, praksu je dalje sticao u stalnoj vojnoj bolnici V armijske oblasti, u Nišu, pod budnim okom mentora, šefa zubnog odeljenja, dr Jakova Kaufa [3]. U tom periodu se oženio dr Melanijom, poreklom iz Vojvodine, koja je takođe bila lekar, ginekolog.

Posle boravka u Nišu, vratili su se u njegov rodni kraj, u Belu Palanku. Kako je u Beloj Palanci u to vreme već radio jedan sreski lekar, dr Nikola Banković, dr Zlatanović je ordinirao u Pirotu, i to i kao lekar opšte medicine i kao stomatolog i u Beloj Palanci, u privatnoj ordinaciji u svojoj porodičnoj kući. Njegova supruga je 1937. godine započela privatnu praksu u Beloj Palanci, gde je tridesetih godina XX veka ojačalo građanstvo i imućniji sloj seljaka kojima su postale dostupnije privatne lekarske usluge, mada je, kao jedini ginekolog u mestu, lečila i socijalne osiguranike. Njima dvoma se u lečenju stanovnika belopalančake opštine 1936. godine pridružila i sestra dr Mite, dr Zagorka-Zaga Zlatanović, koja je završila Medicinski fakultet u Beogradu. Ona je prva žena iz ovog kraja koja je završila medicinu. Stariji Belopalančani pamte da su u to vreme na kući njihovog oca Stevana stajale tri table sa natpisima da tu odriniraju brat Dimitrije, sestra Zagorka i snaha Melania.

REZULTATI

Profesionalni i publicistički rad dr Dimitrija Zlatanovića

Dr Dimitrije Zlatanović je bio jedini stomatolog na teritoriji Pirotu i Bele Palanke, tako da je imao dosta pacijenata, i uspevao je da zajedno sa ostalim lekarima iz njegove privatne ordinacije, kao i u saradnji sa sreskim lekarom, drži epidemiološku situaciju u opštini pod kontrolom. Kako su se narednih godina pojavili mnogi mladi ljudi iz Pirotu i Bele Palanke željni znanja iz Zubotehnike, a i iz stomatologije, dr Zlatanović je u cilju edukacije mlađih zubara izdao dva udžbenika. Oba su napisana u Beloj Palanci. Ona su samo nastavak njegove publicističke aktivnosti. Naime, početkom 1932. godine u Beogradu počinje da izlazi prvi jugoslovenski časopis „Glasnik zubnolekarske struke u Jugoslaviji“. U poslednjem broju Glasnika nalazi se bibliografija radova svih osam brojeva, te se kao pisci, među ostalim, pojavljaju dr Dimitrije Zlatanović i dr Melania Ilić, kasnije njegova supruga.

Na inicijativu beogradskih lekara, specijalista za bolesti usta i zuba, osnovana je 1933. godine Stomatološka sekција Srpskog lekarskog društva. To je prva specijalistička sekciјa najstariјeg Društva

lekara na Slovenskom jugu, osnovanog daleke 1872. godine. Među osnivačima Sekcije je i dr D. Zlatanović.

Pre objavlјivanja njegovog prvog udžbenika, u Srbiji su objavlјene sledeće knjige:

Popović M., „Usta i zubi, njihove bolesti i lečenje“, 1904.

Puljo A., „Nega zuba“, Zemun, 1923.

A posle njegove knjige koja je objavlјena 1931. godine, napisane su:

Puljo A., „Zubni praktikum I deo“, Beograd, 1932.

Puljo A., „Zubni praktikum II deo“, Beograd, 1934.

I 1935. godine izašla je iz štampe i druga knjiga dr Zlatanovića „Zubna protetika i tehniка“.

Prva publikacija nosi naziv Zubno lekarstvo – odontologija. Napisana je i objavlјena 1931. godine. Izdavač je bila Naučna knjižara „Scietia“ iz Beograda (slika 3).

Autor je u predgovoru knjige, koju je posvetio majci i ocu, napisao da je uočio tokom studija da se na stranim fakultetima, ali i našim, zubno lekarstvo tretiralo kao pastorče opšte medicine. Ispit iz ovog predmeta nije bio obavezan, studeni su ga nerado pohađali i učili. Kasnije, u praksi, uočio je, što piše dalje u predgovoru, da većina praktičara nije imala dovoljno znanja iz zubnog lekarstva i da se ono kod većine njih svodilo na grubo vađenje zuba isto kao u doba Hipokrata. Predgovor je završio sledećim rečima: „Odabirajući pogodne i važnije slučajeve iz zubnog lekarstva, pri sastavljanju ove knjižice, služio sam se kliničkim predavanjima i primerima, specijalnim kursevima, stranom literaturom, a najviše primerima iz svakodnevne prakse.

Verujem da će ova moja knjižica mnogim kolegama korisno poslužiti, a naročito mlađim po malim mestima, gde još nema zubnih lekara, te sam sloboden da je pustim u svet u nameri da koristim našoj opštoj stvari u mlađoj grani medicinske nauke - zubnom lekarstvu“ (slika 4). Knjiga je štampana cirilicom, sadrži četiri dela na 122 strane. Pisana je na udžbenički način, pregledno, sa uvodom u svaki deo i rasčlanjena je podnaslovima, u zavisnosti od toga koju tematiku obrađuje i koji se značaj pridaje oboljenjima na koja se odnosi. Sadrži 22 slike u tekstu.

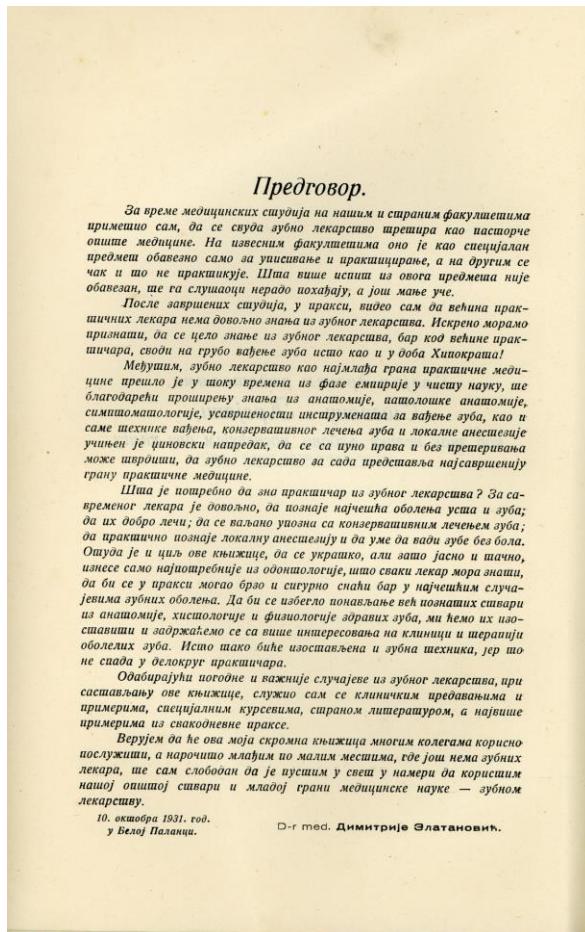
Prvi deo posvećen je metodima pregleda i ispitivanja bolesnika, kao i opis osnovnih bolesti zuba i desni. Iako sa današnjeg stanovišta nauke i saznanja koja imamo može da izgleda da su tadašnji podaci i činjenice dosta naivni, ipak treba visoko ceniti

način njihovog izlaganja. Mnoge od navedenih bolesti i njihova klasifikacija imaju čvrstu naučnu i stručnu podlogu zasnovanu na tada dostupnim saznanjima. Deo glave posvećen je nezi zuba i usta. Drugi deo se odnosi na konzervativni deo lečenja karijesa i pulpe.

Treći deo posvećen je anesteziji. Lokalna anestezija, kao i anatomske detalje, opisani su, uz priložene slike vrlo korektno i mnogi detalji nisu ni do danas izmenjeni.

Četvrti deo - Vadenje zuba, ilustrovan je slikama uz navođenje anatomskih detalja. Opis instrumentari-

Slika 3. Naslovna strana prvog udžbenika koji je napisao dr Zlatanović

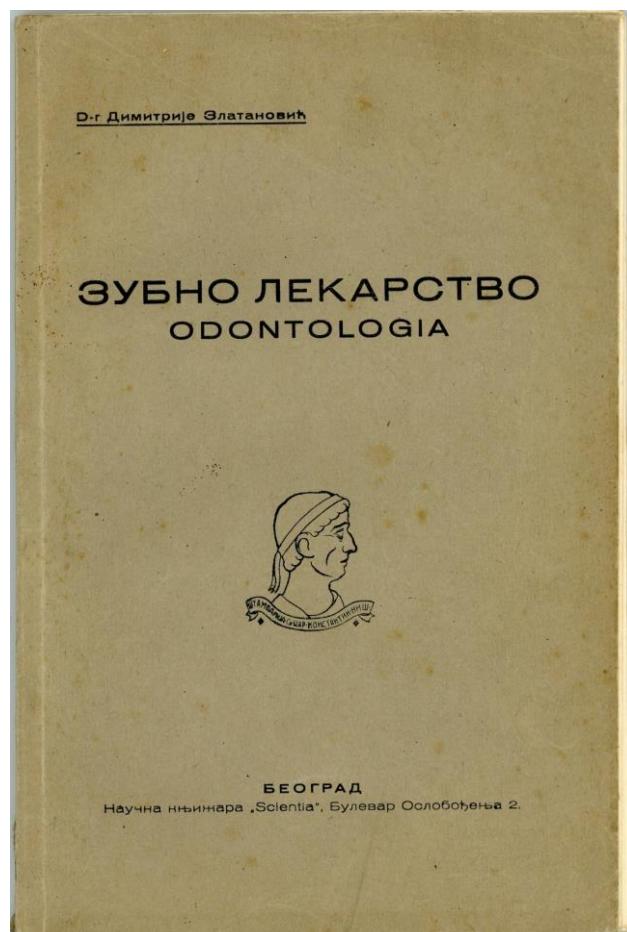


Drugi udžbenik je napisan 1935. godine. Nosi naziv „Zubna protetika i tehnika“. Izdavač je bilo Izdavačko i knjižarsko preduzeće Geca Kon iz Beograda (slika 5). Napisana je latiničnim pismom na 150 strana, sa 107 slika u tekstu, i namenjena je studentima, zubnim tehničarima i lekarima. Do pojave ove knjige na srpskom jeziku nije postojalo ni jedno stručno delo takvog sadržaja. Tekst je podeljen u pet delova.

juma potrebnog za ove intervencije dati su didaktičkim redom i vrlo jasno prezentovani. Na kraju se nalazi literatura sa 30 odrednica. Uočljivo je da se među podacima nalaze samo dva na srpskom jeziku, i to domaćih autora. Svi ostali su na nemačkom jeziku što je i razumljivo, jer je autor studirao u Gracu i Beču.

Ovaj udžbenik je štapan u štampariji „Sv. Car Konstantin“ u Nišu, koju je kasnije nasledilo Izdavačko preduzeće Prosveta, pa zato treba vrednovati i dar dr Dimitrija Zlatanovića za spisateljstvo.

Slika 4. Predgovor prve knjige dr Mite Zlatanovića



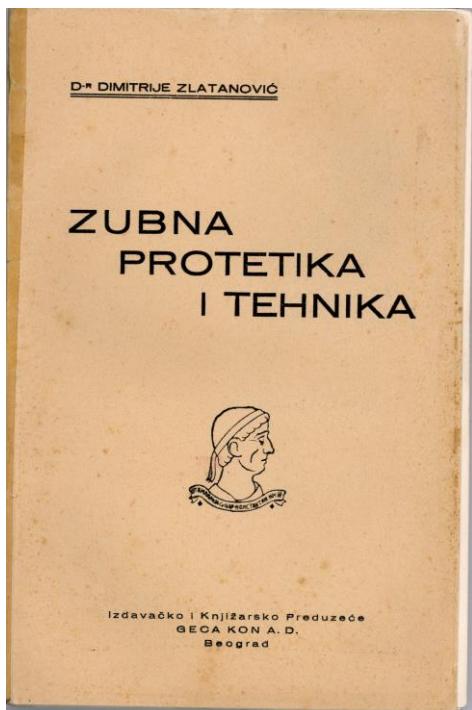
Prvi sadrži opšte podatke iz fiziologije artikulacije i žvakanja. Drugi deo opisuje krunice – navlake, treći fiksne mostove, četvrti parcijalne i peti totalne proteze. I ovde je, kao i u prethodnoj knjizi, materijala vrlo pregledno izdeljena u posebne celine, desetak do petnaest u svakom delu, što materiju čini veoma preglednom. Budući da je tehnika izrade fiksnih i mobilnih protetskih nadoknada do danas toliko napredovala da je teško prepoznati mnoge u

knjizi navedene podatke, ipak se neosporno mora priznati da su mnogi detalji dati veoma stručno i da su za to vreme bili poslednje saznanje nauke. Bibliografija na kraju sadrži 35 odrednica radova, u najvećem broju publikovanih tek koju godinu pre pojave same knjige, što joj čini posebnu vrednost. Svi podaci su o radovima stranih autora.

Poseban mali kuriozitet obe knjige je u tome što su osnovi pojedinih bolesti u prvoj i opis tehnike u drugoj dati tako da ih se ne bi postideli ni današnji udžbenici.

Postoji, takođe, jedan samostalni nesvakidasnji afiš – proglaš – preporuka pod naslovom “Kako da sačuvate svoje zube – u deset navedenih saveta”. Ovaj mali, osamdeset i više godina star plakat je preteča mnogih danas viđenih reklamnih novinskih i TV obaveštenja. Autor dr D. Zlatanović preporučuje odlazak zubnom lekaru najmanje dva puta godišnje, s napomenom za današnje prilike skoro nepojmljivom - pregled je uvek besplatan. Ovo je pokušaj zdravstvenog prosvećivanja i preventive koja danas ima posebno mesto u medicini. Na koricama druge knjige nalaze se reklamne poruke „Bazera” i „Simensa”, i danas vodećih svetskih proizvođača lekova, opreme i materijala.

Slika 5. Naslovna strana drugog udžbenika dr Zlatanovića



ZAKLJUČAK

Dr Dimitrije Zlatanović je u dugoj istoriji zdravstva na tlu Bele Palanke upisan velikim slovima. Posle dugogodišnjeg školovanja, odlučio je da se vrati u svoj rodni kraj i nastavi praksu. Stekao je veliki broj pacijenata i sledbenika koji su učili pored njega.

Zato i odlučuje da se upusti u mukotrpan rad oko pisanih dva udžbenika. Obe ove publikacije su, iako ih je sam autor nazvao "skromnim knjižicama namenjenim praktičarima", veoma značajne. One su zauzele visoko mesto u istoriji stomatologije, jer su bile podsticaj i tadašnjim doktorima koji su se počeli baviti stomatologijom, a i kasnijim generacijama koje su studirale stomatologiju na izdvojenim fakultetima.

Pisanje o životnom putu dr Dimitrija Zlatanovića je iziskivalo vraćanje na vreme, sredinu i ljude koji su i naša sopstvena istorija, a neka sećanja na nju, koja postoje još samo u uspomenam starijih sugrađana, sve više se gube i nestaju.

Zato je ovaj rad još jedan prilog proučavanju istorije Bele Palanke i istorije zdravstva na njenom tlu. Jer, varošica koja je iznedirila mnoge intelektualce u svim oblastima nauke, pa i medicine, to svakako zasluzuјe.

LITERATURA

1. Spasić A, Rajković B. Zdravstvo na tlu Bele Palanke, Dom Zdravlja Bela Palanka, Bela Palanka, 1998.
2. Pavlović V. Pola veka medicinskog fakulteta 1960-2010, Galaksija, Niš: 31-36.
3. Pavlović V. Razvoj zubno-lekarske službe u Nišu. U: Grupa autora Enciklopedija Niša, Gradina, Niš; 1986.p.100-150.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje **prethodno neobjavljene** naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuverskim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim vebajtovima, uključujući i vebajt ICMJE www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmgglasnik@gmail.com ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da **ne sadrže** rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji.. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno **sačuvaju jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljeni formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:
paunkovictext.doc
paunkovicslika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnicu diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u propratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Atach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmgglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljen istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetjava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvetjavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitim medicinskim sastanakom, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljaju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gleđni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoje od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeci opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojne istorije bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavljju.

U **DISKUSIJI** treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjeima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavljju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopsiu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštare i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji.

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini.

Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreato-biliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojasavljević N et al. Eponimi i epilepsija. Srp Arh Celok Lek 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodializu. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Članak u casopisu na internet:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografija na internet:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

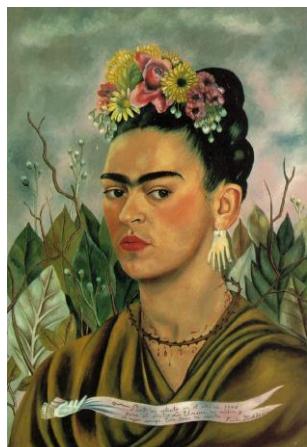
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

Frida Kalo
Slomljeni stub 1944.
Ulje na platnu
Collection Museo Dolores Olmedo Patiño
Mexico City



Frida Kalo
Autoportret sa ogrlicom
od trnja 1940.

„Slikam autoportrete zato što većinu vremena provodim sama, zato što sama sebe poznajem najbolje.“

Može se reći da ove reči Fride Kalo, najpoznatije meksičke umetnice, u velikoj meri definisu njenu umetnost. Autoportreti čine jednu trećinu njenog opusa i imaju veliki ideo kako u njenoj umetnosti tako i celom njenom životu.

Frida je počela da slika „iz dosade“. Pretrpevši neizmerno teške posledice saobraćajne nesreće, mesecima je bila vezana za krevet. Sama, izolovana, nepokretna, u slikarstvu je pronašla svoj svet, beg iz nepomičnog kreveta i prazne sobe. Sebe je posmatrala danima, mesecima. Studirala je svoje lice, svoje telo, sebe samu. Sva svoja razmišljanja i osećanja projektovala je na platna. Njeno lice danas je prepoznatljivo mnogima od nas, čak i onima koji o njoj samoj i o njenoj umetnosti ne znaju gotovo ništa. Svojim autoportretima Frida je svoje lice urezala u umove miliona ljudi i osigurala da ono nikada ne bude zaboravljen.

U stravičnoj nesreći koja se odigrala 17. septembra 1925. godine kada je u autobus u kojem je bila udario trolejbus, Frida je zadobila ozbiljne povrede čitavog tela: slomljen kičmeni stub, slomljenu karličnu kost, ključnu kost, rebra, jedanaest fraktura desne noge, smrskano i dislocirano desno stopalo, iščašeno rame, kao i povrede stomaka i materice, zbog kojih nikada nije mogla da ima dece. Oporavak je trajao tri meseca, tokom kojih je

bila prikovana za krevet, a posledice nesreće pratile su je čitavog života. Mnogobrojne operacije, bolnice, meseci provedeni u krevetu bili su Fridina surova realnost. Bol koji je dolazio u talasima, bio je njen stalni saputnik, a bolna činjenica da nikada neće biti majka, proganjala ju je do kraja života.

Slika *Slomljeni stub*, nastala gotovo dvadeset godina posle nesreće, svedoči o fizičkom i psihičkom bolu koji ju je pratio. Jedan od mnogobrojnih autoportreta jedinstven je po usamljenosti autorke. Frida je sebe predstavila samu ispred neplodne brankasto-žućkaste zemlje koja se uranja u more ispod olujnih oblaka. Ona je do struka naga, ako izuzmemmo medicinski korset koji joj drži kičmu. Sam kičmeni stub zamenjen je pravim arhitektonskim stubom koji je na nekoliko mesta slomljen. Njena bol pojačana je mnoštvom eksera koji se zarivaju u njeno telo i suzama koje se slivaju niz njeno čvrsto i stameno lice. Ovo je lice žene koja posmatrača obuzima svojim snažnim pogledom dok ga u isto vreme taj pogled razoružava uvlačeći ga u vrtlog bola, patnje, hrabrosti i odlučnosti. Njeno lice je naizgled bezizražajno i statično, ali ipak odaje duh neustrašivog borca spremnog da se nosi sa svim nedaćama koje joj život nanosi. Iza suza, slomljenog stuba i eksera koji probijaju telo, može se prepoznati životna vatrica i neopisiva borbeni želji.

Rečima „Ja ne slikam snove, ja slikam svoju stvarnost“ Frida je najbolje opisala svoja dela i svoje autoportrete. Slikala je sebe onako kako je sebe videla. Bez ulepšavanja, bez preterivanja. Slikala je ono što vidi. Slikala je ono što oseća. Njeni autoportreti su njena najbolja autobiografija.

Ada Vlajić,
istoričar umetnosti