

TMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

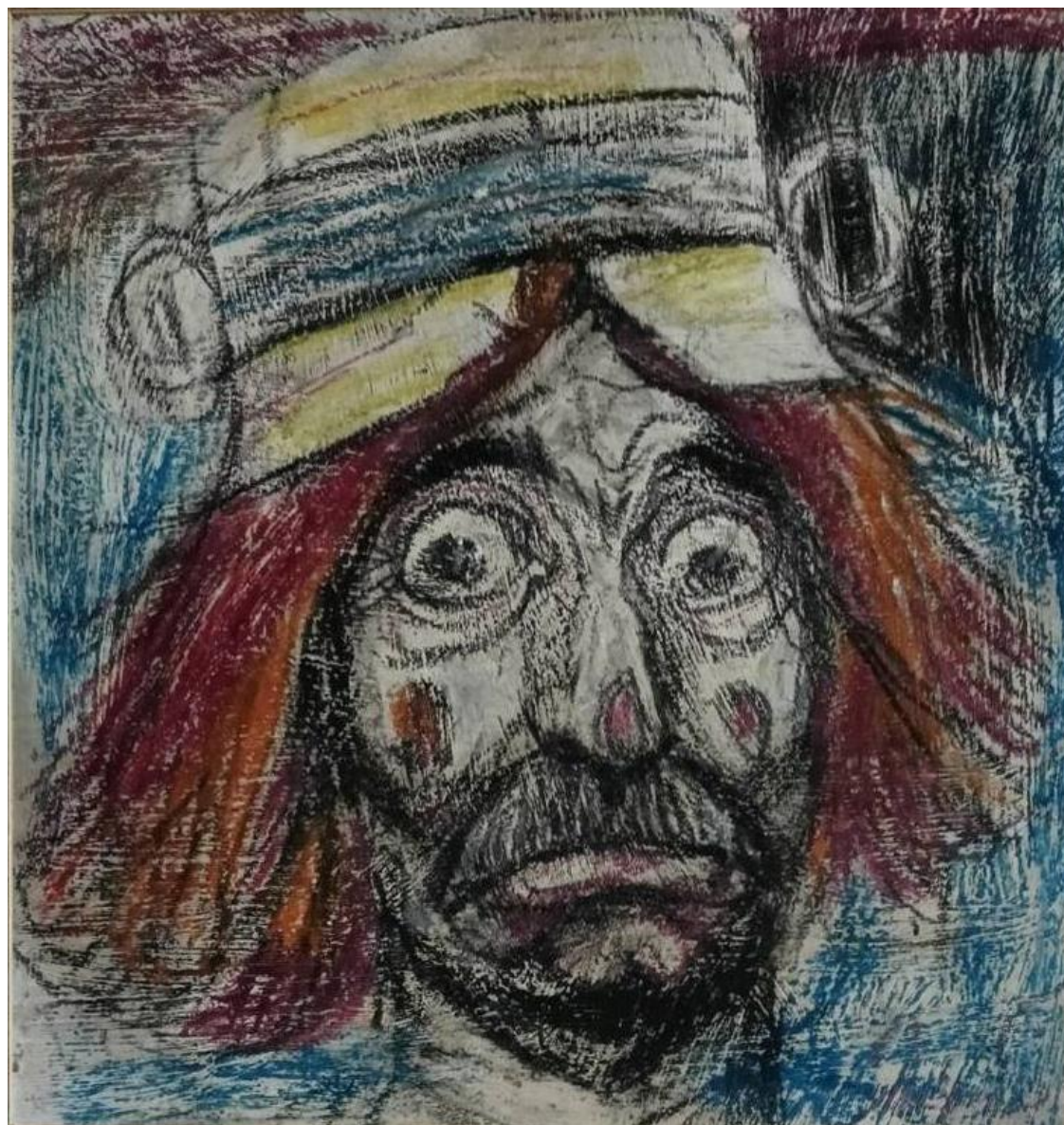
Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

Godina 2025

Vol. 50 Broj 1-2

Year 2025

Vol. 50 No. 1&2



YU ISSN 0350-2899

anonimni autor
KRALJ IBI

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zaječar branch of the Serbian Medical Association

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD, FESC/, Zaječar

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik Prof. Dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. Dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim Dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prof. Dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. Dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. Dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim Dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim Dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno
ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2025

Bastać Dušan	Milenković Branislava
Beleslin Branko	Mitrović Predrag
Biočanin Vladimir	Mitrović Slobodan
Bjelaković Goran	Mladenović Zorica
Bogavac Mirjana	Nikolić Maja
Bošnjak Petrović Vesna	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejčić Tatjana
Ćuk Vladimir	Radojčić Ljiljana
Cvejić Vesna	Ranković Žarko
Cvetković Zorica	Romić Predrag
Čvorović Vojkan	Runić Slobodan
Čvorović Ljiljana	Saravolac Siniša
Dikić Đorđević Ana	Šijački Ana
Dimitrijević Milovan	Spalević Ljiljana
Đorđević Nataša	Srzentić Snežana
Đorđević Vidojko	Stančić Ivica
Golubović Zoran	Suvajdžić Vuković Nada
Ignjatović Mile	Tirmenštajn-Janković Biserka
Ilić Vekoslav	Todorović Jelisaveta
Jakovljević Vladimir	Trbojević Božo
Jelenković Bratimirka	Vasiljević Mladenko
Joksimović Zoran	Veljković Radovan
Jozić Tanja	Vučetić Dušan
Kocić Gordana	Žigić Dane
Krstić Zoran	Živić Saša
Manojlović Snežana	Živković Zorica
Martinović Žarko	Živojinović Vesna
Micić Dragan	

S A D R Ž A J

ORIGINALNI RAD

Radovan Dinić, Almira Šabani, Jasmina Grujić

PRIMENA TRANSFUZIOLOŠKE KOMPONENTNE TERAPIJE NA OSNOVU ROTACIONE TROMBOELASTOMETRIJE	6
--	---

Nebojša Paunković, Džejn Paunković, Ivan Nikolić

ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOIDNU PEROKSIDAZU – DALJA ISKUSTVA	13
--	----

Nevena Đumić, Jovan Milatović, Ana-Marija Vejnović, Radoslav Pejin, Tamara Popović, Boško Čuturić

KORELACIJA PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA SA UPOTREBOM ALKOHOLA I DRUGIH PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI	17
--	----

PREGLEDNI ČLANAK

Zoran Joksimović, Dušan Bastać

POVREMENI POST: DA LI JE KORISTAN ZA ZDRAVLJE ?	24
---	----

Vladimir Petković, Jelena Horvat, Branislava Brestovački Svitlica

PRIDRŽAVANJE TERAPIJE LEKOVIMA KOD STARIJIH OSOBA: FAKTORI I STRATEGIJE ZA POBOLJŠANJE	32
--	----

Dejan Bogdanović, Jelena Miljković, Slaviša Đorđević

MENINGEALNI SINDROM	37
---------------------------	----

PRIKAZ SLUČAJA

Danijela Čirić

INFARKT MIOKARDA SA NEOPSTRUKTIVNOM KORONARNOM BOLEŠĆU (MINOCA) - PRIKAZ SLUČAJA	45
--	----

Anđela Vujić Radić, Ana Miljković, Đorđe Radić

TROMBOZA CEREBRALNIH VENSkih SINUSA KAO KOMPLIKACIJA MASTOIDITISA -PRIKAZ SLUČAJA SA PREGLEDOM LITERATURE	52
---	----

ISTORIJA MEDICINE

Dijana Piljić, Jelena Horvat

DOKTOR JOVAN STEJIĆ- PRVI SRPSKI DOKTOR MEDICINE	58
--	----

Srđan Petković, Goran Krstić, Milan Jovanović

ČARLS BINGAM PENROUZ - VIZIJA ZA BUDUĆNOST	62
--	----

UPUTSTVO SARADNICIMA.....	66
---------------------------	----

IN MEMORIAM



Dr Radomir Milosavljević, doktor stomatologije, specijalista Ortodoncije
(1949-2025)

Zauvek nas je napustio kolega Radomir Milosavljević, koji je u jednom periodu razvoja i funkcionisanja Doma zdravlja u Zaječaru ostavio neizbrisiv trag.

Važio je za izuzetno poštenu, radnu i vrlo odgovornu osobu. Kao mlad stomatolog, 1975. godine došao je u naš Medicinski centar. Tadašnje rukovodstvo ubrzo je prepoznalo njegove visoko moralne osobine i uključilo ga u sistem organizacije rada u okviru Doma zdravlja.

Njegovom sposobnošću i organizacijom sva sela u Opštini dobijala su svakodnevno medicinsku sestru, a lekara nekoliko dana u nedelji. Pored toga, u okviru Medicine rada sva veća preduzeća (KTK Timočanka, Timogradnja, Putevi, Hladnjača) i fabrike (Kristal, Porcelan, Kablovi), kao i rudnici (Avramica i Lubnica), imala su svakodnevnog lekara i medicinsku sestru.

Stomatološka služba bila je jedna od najrazvijenijih u Srbiji, na nivou Niškog i Kragujevačkog fakulteta, a u nekim segmentima čak i ispred njih. Sve osnovne škole, srednjoškolski centar i dečji vrtić u gradu imali su stomatološku ordinaciju. Sve je to funkcionisalo zahvaljujući angažovanju doktora Radeta.

Doktor Rade je završio specijalizaciju 1973. godine iz grane dečje i preventivne stomatologije - ortodoncije, i među prvim u Srbiji usavršio metodu fiksne ortodoncije u rešavanju anomalija vilice zuba. Njegovom stručnošću, bebe koje su rođene sa teškom anomalijom – rascepom nepca (palatoschisis), već nekoliko nedelja nakon rođenja dobijale su ortodonski aparat opturator, kako bi mogle da se hrane dojenjem. Ova teška anomalija u razvoju vilice jedino se rešavala na Klinici Stomatološkog fakulteta i u našem Medicinskom centru. Pored toga, bio je konsultant u više gradova u Srbiji, gde je edukovao kolege o novoj metodi fiksne ortodoncije.

Nakon 20 godina rada u Medicinskom centru, 1993. godine osnovao je svoju privatnu stomatološku ordinaciju "Ortodent", u kojoj je do poslednjeg dana bio posvećen pacijentima. Oспособio je svoj kadar, ćerku dr Natašu, koja sa velikim uspehom i na zadovoljstvo brojnih pacijenata nastavlja rad ordinacije.

Sin Aleksandar, doktor nauka, bavi se naučno-istraživačkim radom. Trenutno je na prestižnom međunarodnom institutu u Parizu, gde živi sa porodicom.

Doktor Rade bio je jedan od retkih koji je vratio kadrovski stan u Zaječaru i vratio se u svoje selo Vražogrnac. Na brdu kraj sela – Preovcu, izgradio je svoju oazu mira među voćkama i vinogradom, gde su njegovi unuci u prirodnom okruženju bezbrižno proveli svoje rano detinjstvo.

Bio je veoma omiljen u društvu. U svom selu bio je sa svojim drugovima lovcima, a u gradu sa svojim kolegama. Zadnjih dvadesetak godina svakog jutra pre posla, bio je na prvoj jutarnjoj kafi, zatim u ordinaciji sa pacijentima, pa se vraćao u svoj Preovac. Nije se stideo rada u svom voćnjaku i vinogradu. Bio je dobar vinogradar i spravljaio je kvalitetna vina, o čemu smo se često uveravali na "vinskim degustacijama", koje je doktor Rade više puta priređivao za svoje kolege.

Njegova porodica može biti ponosna što je imala Radeta za supruga, oca i dedu. Bio je izvanredan otac uspešne dece u njihovim strukama i deda sada već odraslim unucima, odličnim studentima i srednjoškolcima.

Ono što je najvažnije, zajedno sa svojom suprugom Lidijom, vaspitanjem i trudom iznedrio je divnu decu i izveo ih na pravi put, ugrađivši u njih ljubav, poštenje i dobrotu.

Brojni pacijenti pamtiće ga po pažnji i stručnosti koju je pružao skoro pola veka.

Mi, njegove kolege, pamtićemo ga po druželjubivosti, dobroti i želji da svakome pruži pomoć.

Malo je reći da je bio dobar čovek. Bio je mnogo više od toga!

U Zaječaru,
februar 2025.

Dr Branislav Predić

UDK 612.115
COBISS.SR-ID 164949257

PRIMENA TRANSFUZIOLOŠKE KOMPONENTNE TERAPIJE NA OSNOVU ROTACIONE TROMBOELASTOMETRIJE

Radovan Dinić (1), Almira Šabani (1), Jasmina Grujić (2)

(1) SLUŽBA BOLNIČKE BANKE, ODELJENJE ZA PRETRANSFUZIJSKO TESTIRANJE URGENTNOG CENTRA UNIVERZITetskOG KLINIČKOG CENTRA SRBIJE, BEOGRAD; (2) KATEDRA ZA TRANSFUZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NOVOM SADU, NOVI SAD

Sažetak: Uvod: Rotaciona tromboelastometrija je ispitivanje koje ima široku primenu kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja i to najčešće kod pacijenata sa traumom i u velikim hirurškim intervencijama. Osnovna karakteristika testa je dobijanje rezultata za kratko vreme kako bi se pravovremeno mogla doneti odluka o primeni individualne terapije transfuzijom krvnih komponenti što doprinosi njihovoj racionalnoj upotrebi. **Cilj rada:** Utvrditi zastupljenost komponentata krvi u transfuzijskom lečenju pacijenata u Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije na osnovu dobijenih rezultata rotacione tromboelastometrije, analizirati učestalost njihove primene u ispitivanoj populaciji i ukazati na prednost ovakvog modaliteta lečenja pacijenata. **Materijal i metode:** Retrospektivnom studijom analizirani su povređeni pacijenti pod rizikom traumom indukovane koagulopatije (TIC), kojima je urađena rotaciona tromboelastometrija u Službi bolničke banke, Odeljenja za pretransfuzijsko testiranje Urgentnog centra Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, u periodu cele 2023. godine. Iz protokola Službe dobijeni su podaci o rezultatima rotacione tromboelastometrije i primenjene terapije komponentama krvi. **Rezultati:** Tokom perioda studije kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem rotacione tromboelastometrije što je kod njih 358 (46,13%) zahtevalo terapiju komponentama krvi. Krioprecipitat je primenjen kod 48 (13,40%) pacijenata, koncentrat trombocita kod 69 (19,27%) a krioprecipitat i trombociti istovremeno kod 61 (17,03%) pacijenata. Ostali terapijski modaliteti uključivali su primenu trombocita, dezmopresina i transeksamične kiseline dok je najmanje zastupljena primena zamrznute sveže plazme i to kod svega 17 (4,74%) pacijenata. **Zaključak:** Analiza primenjene komponente krvi u terapijske svrhe u odnosu na rezultate testa rotacione tromboelastometrije je pokazala širok dijapazon terapijskih modaliteta u lečenju pacijenata. Test rotacione tromboelastometrije obezbeđuje primenu individualne terapije krvnim komponentama posledično smanjujući potrebu za transfuzijama, omogućava bolju dijagnostičku preciznost i smanjuje troškove dugotrajnog lečenja pacijenata.

Ključne reči: rotaciona tromboelastometrija, terapija, trauma, transfuzija, krvarenje

UVOD

Rotaciona tromboelastometrija (ROTEM) je ispitivanje koje predstavlja sastavni deo „Point-of-Care“ testiranja. Karakteriše ga da se izvodi u kratkom vremenskom intervalu nakon uzimanja uzorka pacijenta kako bi se mogla doneti pravovremena odluka o transfuziološkom zbrinjavanju pacijenta. Rezultati testa se dobijaju brzo, što omogućava i brzu modifikaciju terapije ako za tim ima potrebe [1]. ROTEM testiranje se sve više uključuje u rutinski dijagnostički algoritam i lečenje krvarenja kod pacijenata koji su pod velikim rizikom od krvarenja kao što su pacijenti sa traumom. U Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije najveći

broj pacijenata čine oni sa hitnim prijemom kao posledica traume. Brza klinička procena stanja povređenog pacijenta omogućava predikciju nastanka traumom indukovane koagulopatije (TIC) kao i potrebe za aktiviranjem protokola masivne transfuzije [2]. U ove svrhe moguće je koristiti više ROTEM testova koji omogućavaju uočavanje razlike između mehaničkog i hemostatskog krvarenja, identifikaciju poremećaja u različitim fazama hemostaznog procesa zahvaljujući čemu je moguća ciljana i racionalna upotreba krvi i krvnih komponenti. ROTEM predstavlja funkcionalni test koji grafički prikazuje stvaranje i razgradnju ugruška zahvaljujući čemu se može pratiti progresija ili razrešavanje koagulopatije nakon traume [3].

Skrining ROTEM testovi

Osnovni skrining testovi su EXTEM i INTEM test. Skrining testovi daju opštu informaciju o statusu sistema hemostaze. EXTEM test pokazuje senzitivnost za deficit faktora koagulacije iz spoljašnjeg puta dok INTEM test pokazuje senzitivnost za deficit faktora koagulacije iz unutrašnjeg puta i antikoagulaciono delovanje heparina i inhibitora trombina. Oba testa su senzitivna na učestvovanje trombocita u čvrstoći krvnog ugruška, na nivo fibrinogena i polimerizacije fibrina, deficit faktora XIII i hiperfibrinolizu [4,5].

Dodatni ROTEM testovi

Ispitivanje sistema hemostaze proširuje se izvođenjem dodatnih testova: FIBTEM, APTEM i HEPTTEM.

- FIBTEM testu je EKSTEM test za fibrinski deo ugruška. FIBTEM eliminiše doprinos trombocita u formiranju ugruška i omogućava otkrivanje nedostatka fibrinogena ili poremećaja polimerizacije fibrina.
- APTEM test je test zasnovan na EKSTEM testu i omogućava otkrivanje fulminantne hiperfibrinolize. Test pomaže u identifikaciji neophodnosti davanja antifibrinolitičkih lekova. Omogućava procenu da li samo antifibrinolitička terapija normalizuje koagulaciju ili je potrebno preduzeti dodatne mere (npr. davanje fibrinogena ili trombocita)
- HEPTTEM test predstavlja INTEM test koji omogućava identifikaciju nedostataka hemostaze čak i u prisustvu heparina i predstavlja INTEM test bez interferencije heparina ili heparinskih antikoagulanasa [5,6].

Parametri ROTEM testiranja

Primarni rezultat je reakciona kriva u vidu tromboelastograma koji opisuje dinamiku formiranja krvnog ugruška njegov obim, čvrstoću i elastičnost tokom svih faza procesa koagulacije. U rutinskoj kliničkoj praksi analiziraju se sledeći parametri tromboelastograma [6].

1. Vreme koagulacije (eng. Clotting Time: CT)

Vreme koagulacije (CT) odslikava vreme od aktivacije koagulacije do početnog stvaranja krvnog ugruška tj. do postizanja čvrstoće krvnog ugruška od 2mm. Produženo CT je posledica deficita faktora koagulacije, hiperfibrinolize, hipofibrinogenemije i prisustva heparina. Skraćen CT je posledica hiperkoagulabilnosti.

2. Vreme formiranja krvnog ugruška (eng. Clot Formation Time: CFT)

Vreme formiranja krvnog ugruška (CFT) odslikava vreme koje je potrebno za postizanje čvrstoće krvnog ugruška veličine 2mm. CFT oslikava inicijalnu polimerizaciju fibrina tj. interakciju između fibrinogena i trombocita.

3. Ugao alfa (α ugao)

Ugao alfa predstavlja ugao između horizontalne srednje linije i tangente koja dodiruje koagulacijsku krivu u tački u kojoj je postignuta čvrstoća krvnog ugruška veličine 2mm. On reflektuje kvantitativni i kvalitativni odnos između fibrinogena i trombocita.

4. Maksimalna čvrstoća krvnog ugruška (eng. Maximum Clot Firmness: MCF)

Maksimalna čvrstoća krvnog ugruška (MCF) predstavlja maksimalnu amplitudu koja se postiže tokom testiranja i ukazuje na stabilnost fibrinskog ugruška. U EXTEM i INTEM testu, MCF oslikava nivo fibrinogena i trombocita dok u FIBTEM testu ukazuje na koncentraciju i funkcionalnost fibrinogena.

5. Maksimalna liza koaguluma (eng. Maximum Lysis: ML)

Maksimalna liza (ML) koaguluma predstavlja maksimalnu fibrinoliznu aktivnost koja se ispoljava u toku analize i predstavlja procenat lize krvnog ugruška.

CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi zastupljenost komponenta krvi u transfuzijskom lečenju povređenih pacijenata u Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije na osnovu dobijenih rezultata rotacione tromboelastometrije, analizirati učestalost njihove primene u ispitivanoj populaciji i ukazati na prednost ovakvog modaliteta lečenja pacijenata.

MATERIJAL I METODE RADA

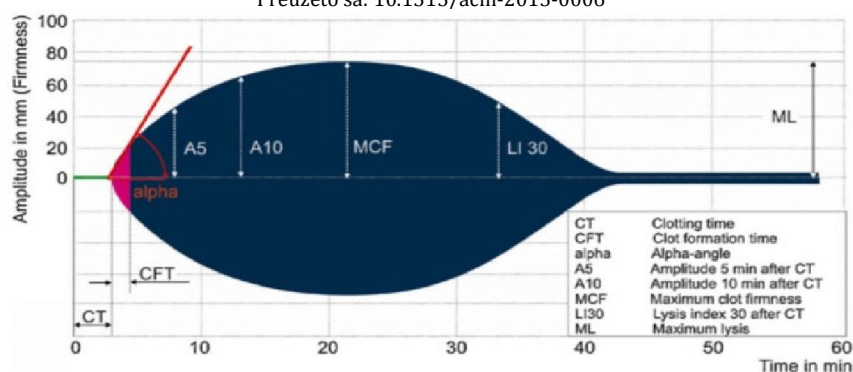
Retrospektivna studija analizirala je povređene pacijente (sa traumom) kojima je rađeno ROTEM testiranje u Službi bolničke banke, Odeljenja za pretransfuzijsko testiranje Urgentnog centra Univerzitetskog Kliničkog

centra Srbije, u periodu od 1. januara 2023. do 31. decembra 2023. godine. Na osnovu dobijenih rezultata ordinirana je terapija svakom pacijentu. Testiranje na ROTEM analizatoru je rađeno iz epruvete sa 3,2% Na-citratom kao antikoagulansom (Vacutainer Brand, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK, 4.5 ml, 9 NC 0.129 M). Iz epruvete je uzimano po 300 μ L resuspendovane krvi za svaki od 2 testa (EXTEM i FIBTEM) i pipetom sa predefinisanim

vremenskim intervalima aspiracije i ekspiracije unošeno u „cup & pin“ čašicu gde su dodavani aktivatori koji su specifični za svaki od testova pojedinačno. Po aktiviranju svakog od testova, rezultati su praćeni na ekranu ROTEM analizatora (Slika 1) i posle dobijanja traženih vrednosti, rezultat je štampan, opisan i sa predloženom terapijom distribuiran ka odeljenima koja su ponela zahtev za navedenu proceduru.

Slika 1. Ilustracija ROTEM grafičkog zapisa koji prikazuje sve faze hemostaze.

Preuzeto sa: 10.1515/acm-2015-0006



U Tabeli 1 su prikazane referentne vrednosti ROTEM-a na osnovu kojeg se ordinirala terapija pacijentima.

Tabela 1. ROTEM parametri, normalne vrednosti

	CT (s)	CFT (s)	Alpha (°)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	ML (%)
EXTEM	38-79	34-159	63-83	43-65	50-71	50-72	0-15
INTEM	100-240	30-110	70-83	44-66	50-71	50-72	0-15
FIBTEM	38-62	/	/	7-23	8-24	9-25	/

REZULTATI

Tokom posmatranog perioda kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem ROTEM-a. Na osnovu dobijenih rezultata kod

njih 358 (46,13%) bilo je neophodno da se primeni terapija komponentama krvi, dok kod 418 (53,87%) za takvim vidom terapije nije bilo potrebe (Tabela 2).

Tabela 2. Potreba za komponentnom terapijom na osnovu vrednosti parametara ROTEM-a

	N	%
Pacijenti kod kojih je primenjena terapija krvnim komponentama	358	46,13
Pacijenti kod kojih nije primenjena terapija krvnim komponentama	418	53,87
Ukupno	776	100,00

Pojava znakova kliničkog krvarenja kod pacijenata u odnosu na pol prikazana je u Tabeli 3. Postoji statistički značajna razlika na osnovu

rezultata χ^2 testa u prisutnosti znakova kliničkog krvarenja u odnosu na pol ($\chi^2 = 7.989$, $p=0.005$). Kod pacijenata ženskog pola, 53,88%

ima znakove kliničkog krvarenja, dok su kod 43,83% pacijenata muškog pola prisutni znaci krvarenja.

Tabela 3. Prisutnost znakova kliničkog krvarenja u odnosu na pol

Pol	Znaci kliničkog krvarenja				Ukupno %	
	Da	%	Ne	%		
M	233	42,83 %	311	57,17%	544	100%
Ž	125	53,88%	107	46,12%	232	100%
Ukupno	358	46,13%	418	53,87%	776	100%

Pojava znakova kliničkog krvarenja kod pacijenata u odnosu na starost prikazana je u Tabeli 4. Postoji statistički značajna razlika na osnovu rezultata X^2 testa u prisutnosti znakova krvarenja u odnosu na starost ($X^2 = 104.902$,

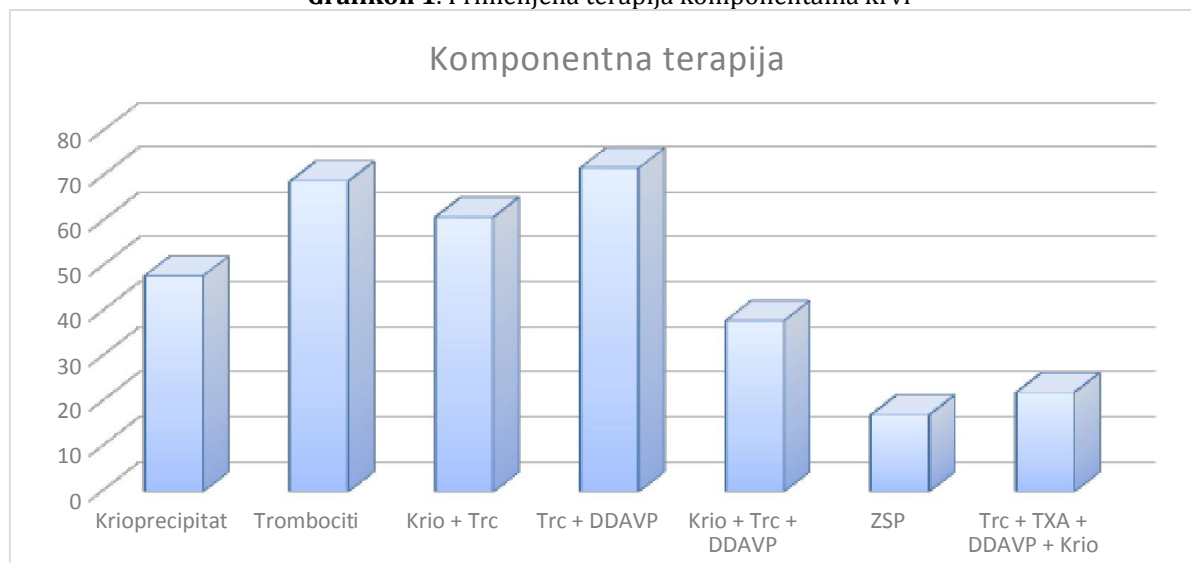
$p < 0.001$). Krvarenje je najviše bilo prisutno u starosnoj grupi od 75 do 84 godine (85,71%) a najmanje kod starosne kategorije od 35 do 44 godine (19,39%).

Tabela 4. Prisutnost znakova kliničkog krvarenja u odnosu na starost

Starost (godine)		Znaci kliničkog krvarenja				Ukupno %	
		Da	%	Ne	%		
23-34		25	31,65%	54	68,35%	79	100%
35-44		38	19,39%	158	80,61%	196	100%
45-54		101	52,33%	92	47,67%	193	100%
55-64		139	63,18%	81	36,82%	220	100%
65-74		43	58,11%	31	41,89%	74	100%
75-84		12	85,71%	2	14,29%	14	100%
Ukupno		358	46,13%	418	53,87%	776	100%

Distribucija primene krvnih komponenti kod pacijenata prikazana je na Grafikonu 1. Posmatrajući distribuciju krvnih komponenti krioprecipitat je primenjen kod 48 (13,40%) pacijenata, trombociti kod 69 (19,27%), krioprecipitat i trombociti istovremeno kod 61 (17,03%) pacijenta. Primena trombocita i dezmopresina (DDAVP) je bila neophodna kod

72 (20,11%) pacijenta. Upotreba zamrznute sveže plazme (ZSP) je primenjena kod samo 17 (4,74%) pacijenata. Trombociti, traneksamična kiselina (TXA), DDAVP i krioprecipitat su terapijski primenjeni kod 22 (6,14%) pacijenta dok su krioprecipitat, trombociti i DDAVP ordinirani kod 38 (10,6%).

Grafikon 1. Primenjena terapija komponentama krvi

Kod 31 (8,65%) pacijenta potvrđena je tendencija ka hiperkoagulabilnosti od kojih je kod 11 (35,48%) pacijenata preporučena primena Kybernin P 500 kao supstitucija deficita antitrombina.

DISKUSIJA

Cilj ove studije je bio da se proceni uticaj ROTEM-om vođenih transfuzija na primenu krvnih komponenti kod pacijenata sa traumom. Terapija krvnim komponentama navođena ROTEM-om povezana je sa poboljšanim ishodima pacijenata, posebno što posledično utiče i na smanjenje potrebe za alogenim transfuzijama krvi. Naša studija je imala značajno veći udeo pacijenata muškog pola (70,1%) u odnosu na žene. Razlike u polu kod pacijenata sa traumom su dobro dokumentovane kroz razna istraživanja i to u korist muškog pola. Naime, muškarci su češće zastupljeni kao pacijenti sa politraumom, čemu često doprinosi rizično ponašanje koje podrazumeva upotrebu alkohola kao i vožnju automobila pod uticajem alkohola [1]. Osim toga, najveći broj uzroka višestrukih povreda su svakako posledica saobraćajnih nesreća, povrede na radu, koje se često dešavaju kod mlađih populacija, muškog pola, sa dosta kretanja i teškim radom [1,2]. Takođe, traume se javljaju i kod starijih osoba kao posledica pada i preloma [1,3].

Studije su pokazale da ROTEM može značajno smanjiti zahteve za transfuzijom kod

kardiohirurških pacijenata, kod traume i transplantacije jetre [7,8]. Görlinger sa saradnicima je utvrdio da primena ROTEM-a kod kardiohirurških pacijenata smanjuje potrebu za eritrocitima, ZSP i trombocitima, čime se smanjuju rizici od komplikacija povezanih sa transfuzijom krvi [9]. Rezultati naše studije pokazuju da je ROTEM-om navođena transfuzija prvenstveno rezultirala povećanom primenom fibrinogena u vidu krioprecipitata, bilo kao jedina primenjena komponenta kod 13,40% pacijenata, bilo kroz primenu u kombinaciji sa drugim komponentama. Sprovedena istraživanja pokazuju da ROTEM identifikuje nedostatak funkcionalnog fibrinogena pouzdanije nego standardni testovi hemostaze. Više studija je dokazalo da pacijenti sa stečenim deficitom fibrinogena imaju povišen morbiditet i mortalitet prilikom trauma ili intervencija koje mogu dovesti do krvarenja [10,11]. Schochl sa saradnicima je dokazao da terapija vođena ROTEM-om omogućava brzu korekciju hipofibrinogenemije kod pacijenata sa teškom traumom, smanjujući potrebu za velikim volumenima ZSP i pratećim rizicima [12]. Prilikom javljanja TIC, stečena hipofibrinogenemija je najraniji nalaz koagulopatije [9,12]. Do sniženja koncentracije fibrinogena dolazi usled gubitka krvi, kao i zbog hemodilucije usled primene kristaloida. Već u prvom satu od nastanka krvarenja zapaža se pad fibrinogena [13]. Razlog je nemogućnost jetre da kompenzuje tako značajan gubitak u kratkom

vremenskom periodu. Brza identifikacija hipofibrinogenemije je ključna za efikasno lečenje koagulopatije. ROTEM takođe omogućava procenu nedostatka trombocita i usmerava na ciljanu terapiju trombocitima. Studija Collinsa i saradnika prikazala je da ROTEM može identifikovati nedostatak trombocita kod pacijenata sa masivnim krvarenjem, omogućavajući adekvatnu i pravovremenu terapiju trombocitima, čime se smanjuju rizici od trombocitopenije i povezanih komplikacija [14]. Trombocitopenija je jedan od faktora koji predviđaju rizik od smrti kod pacijenata sa traumom [9,15]. Primenom ROTEM-a može se za kratko vreme po prijemu pacijenta otkriti da li je neophodna transfuzija trombocita. Ruger sa saradnicima je sugerisao da se korišćenjem ROTEM-a i brzom detekcijom in vivo promena u koagulaciji nakon traume doprinosi u pravovremenoj primeni trombocita jer postoji dobra korelacija između ROTEM-a i standardnih parametara koagulacije i broja trombocita [16]. U grupi pacijenata koje smo analizirali trombociti su primenjivani u više terapijskih modaliteta, i kao pojedinačni oblik terapije kod 19,27% pacijenata, i kao vid terapije u kombinaciji sa krioprecipitatom, DDAVP i TXA. Primena TXA od 1000mg kod trauma pacijenata predstavlja deo protokola sa dokazanim smanjenim brojem intraoperativnog i postopreativnog hemoragijskog sindroma i primenjena je 6,14% pacijenata kao deo terapije koja je uključivala primenu trombocita, DDAVP i krioprecipitata [17]. Primena DDAVP je indikovana kod snižene aktivnosti trombocita i kod 20,11% pacijenata je primenjena u kombinaciji sa trombocitima a kod 6,14% pacijenata kao deo terapije sa trombocitima, krioprecipitima i TXA. Upotrebom ROTEM-a primetno je da je komponenta koja se najmanje primenjivala ZSP. Naime, pre implementacije ROTEM-a, na snazi su bili protokoli koji su se koristili kod pacijenata sa traumom a zasnivali su se na primeni unapred određenog odnosa eritrocita, trombocita i zamrznute sveže plazme (ZSP) i to u fiksnom odnosu 1:1:1. ROTEM

omogućava precizniju identifikaciju koagulacionih poremećaja, što vodi ka racionalnijoj upotrebi ZSP. Tradicionalni laboratorijski testovi, kao što su protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), često ne daju kompletnu sliku koagulacije, što može dovesti do prekomerne upotrebe ZSP [18]. Studija Webera sa saradnicima je prikazala da primena ROTEM-a vodi ka značajnom smanjenju upotrebe ZSP u kardiohirurgiji, dok individualna terapija krvnim komponentama vodi ka bržem zaustavljanju krvarenja kod pacijenata [19].

Analizirajući parametre ROTEM-a kod ispitivanih pacijenata vršila se supstitucija odgovarajućih komponenti ili primena hemostatskih lekova kroz ciljanu terapiju koja je usklađena sa individualnim karakteristikama i potrebama pacijenta. Takav način primene transfuzijskog lečenja je imao uticaj na smanjenje primene nepotrebnih transfuzija krvnih komponenti i rizika koje sa sobom nose a istovremeno se efikasnije zbrinjavalo krvarenje kod pacijenata.

ZAKLJUČAK

Analiza primenjene transfuziološke komponentne terapije u odnosu na rezultate ROTEM testa pokazala je širok dijapazon terapijskih modaliteta u lečenju pacijenata. Kod 776 pacijenata je izvršeno testiranje korišćenjem ROTEM-a. i prema rezultatima ovog testa kod njih 358 pacijenata (46,13%) bilo je neophodno da se primeni terapija komponentama krvi dok kod ostalih 418 (53,87%) za takvim vidom terapije nije bilo potrebe. Rezultati testa obezbeđuju primenu individualne terapije krvnim komponentama posledično smanjujući potrebu za transfuzijama, omogućavaju bolju dijagnostičku preciznost i smanjuju troškove dugotrajnog lečenja pacijenata. Dodatna ispitivanja i integracija u rutinsku kliničku praksu će unaprediti njegovu ulogu u optimizaciji nege pacijenata i upravljanju koagulopatijama.

LITERATURA:

1. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):114.
2. Brill JB, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, et al. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. *Shock.* 2021;56(1S):52-61.
3. Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7020539.
4. Schenk B, Görlinger K, Trembl B, Tauber H, Fries D, Niederwanger C, Oswald E, Bachler M. A comparison of the new ROTEM sigma with its predecessor, the ROTEM delta. *Anaesthesia.* 2019;74:348-356.
5. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Perez Calatayud AA, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J. Anaesthesiol.* 2019;72:297-322.
6. De Denu S, Spinler S.A. Clinical monitoring of direct thrombin inhibitors using the ecarin clotting time. *Pharmacotherapy.* 2002;22:433-435.
7. Tomescu D, Popescu M, Dima SO. Rotational thromboelastometry (ROTEM) 24 hours post liver transplantation predicts early allograft dysfunction. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2018;25(2):117-122.
8. Kirchner VA, O'Farrell B, Imber C, McCormack L, Northup PG, Song GW, et al. What is the optimal management of thromboprophylaxis after liver transplantation regarding prevention of bleeding, hepatic artery, or portal vein thrombosis? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022;36(10):e14629.
9. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2012;25(1):59-65.
10. Winearls J, Wulschleger M, Wake E, Hurn C, Furyk J, Ryan G, et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):241.
11. Bouzat P, Ageron FX, Charbit J, Bobbia X, Deras P, Nagues JBD, et al. Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: an analysis of a large regional database. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):55.
12. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Cadamuro J, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care.* 2010;14(2):R55.
13. Almskog LM, Hammar U, Wikman A, Östlund A, Svensson J, Wanecek M, et al. A retrospective register study comparing fibrinogen treated trauma patients with an injury severity score matched control group. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020;28(1):5.
14. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014;124(11):1727-1736.
15. Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, et al. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(5):971-981.
16. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res.* 2007;100(12):1673-85.
17. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98.
18. Mohammadi Aria M, Erten A, Yalcin O. Technology Advancements in Blood Coagulation Measurements for Point-of-Care Diagnostic Testing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:395.
19. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012; 117:531-547.

UDK 616.441-097
COBISS.SR-ID 164951817

ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOIDNU PEROKSIDAZU – DALJA ISKUSTVA

Nebojša Paunković, Džejn Paunković, Ivan Nikolić

SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA “DR PAUNKOVIĆ” ZAJEČAR

Sažetak: Uvod Autoantitela na tireocitnu peroksidazu su vrlo značajan dijagnostički parametar. Uglavnom se nalaze kod bolesnika sa autoimunim tireoidnim oboljenjima (Hashimoto tireoiditis, Spontanom hipotireozom, Bazedovljevom bolešću) **Cilj:** Analiza rezultata metode koju koristimo u kliničkoj praksi. **Materijal i metodi rada:** Određivanje autoantitela na tireocitnu peroksidazu vršili smo metodom Monobind, USA. Do sada smo izvršili preko 2000 određivanja. Metoda se sastoji od hemiluminescentnog imunotesta, koristi se tireoidna peroksidaza obeležena biotinom i plastične epruvetice obložene streptavidinom. Kalibracija je urađena internacionalnim standardom 66/387 za tireoidne mikrozome. **Rezultati:** Za poslednjih 8 godina uradili smo preko 2000 određivanja kod više stotina osoba. Kod njih pedesetak ispitivani parametar je rađen kao “follow-up” studija. **Zaključak:** Prikazali smo rezultate određivanja antitela na tireocitnu peroksidazu. Metoda koju smo koristili daje vrlo pouzdane rezultate. U toku “follow-up” studije rezultati po nekad nisu bili konstantni kod istog ispitanika. **Ključne reči:** Autoantitela, Tireoidni mikrozomi, Hipotireoza, Tireocitna peroksidaza

UVOD

Tireocitna peroksidaza (TPO) je enzim koji ima ulogu u biosintezi tireoidnih hormona (katalizuje oksidaciju jodida na tirozilske ostatke u tireoglobulinu). Nalazi se na apikalnoj površini tireoita [1]. U toku destruktivnih procesa štitaše žlezde on kao autoantigen inicira nastanak antitela (TPOAb) [2]. Ova autoantitela koriste se u praksi kao marker autoimunih bolesti tireoideje [3]. Mogu da se nađu i kod nekih drugih autoimunih (netireoidnih) stanja [4]. Pre korišćenja analize antitela na tireoidnu peroksidazu, za određivanje tireoidnih autoantitela korišćeno je testiranje antitela na tireoglobulin, a kasnije na tireoidne mikrozome. Poslednjih godina je razjašnjeno da je antigena supstanca u mikrozmima ustvari, tireoidna peroksidaza. Autor je prvi put objavio svoja iskustva 1985. godine [5], a publikovao u inostranom časopisu 1998. godine [6]. Poslednji put je objavljen u ovom časopisu 2017. godine [7]. Tada smo koristili nekoliko metoda za određivanje TPOAb sledećih proizvođača: firme Thermo, firme Roche, Cobas, firme Beckman Coulter i firme Monobind - USA. U ovom radu prikazani su samo rezultati ovog poslednjeg proizvođača, na velikom broju uzoraka, na više ispitanih bolesnika, na zdravim osobama (kontrolna grupa) i u jednom delu u vidu „follow-up“ studije.

CILJ RADA

Pokušali smo da odaberemo metodu koja nam najviše odgovara: da može da se radi i u malom broju uzoraka, na jeftinom mernom uređaju, da daje reproducibilne rezultate, da ima „normalne vrednosti“ kao i druge metode (neke od korišćenih metoda imaju referentne vrednosti do 9 IU/ml, većina ostalih ima između 35 i 60). Kod pacijenata, a i kontrolne grupe zdravih, pratili smo reproducibilnost u toku dužeg vremenskog intervala.

BOLESNICI I METODE

Za određivanje autoantitela na tireoidnu peroksidazu koristili smo Hemiluminescentni imunotest, Monobind mikroplate. Granična vrednost je 40. Monobind Inc. - Lake Forest, CA 92630 USA. Merenje uzoraka smo obavljali na Lumi Stat uređaju. Uređaj je dizajniran da može da se koristi i za mali broj uzoraka.

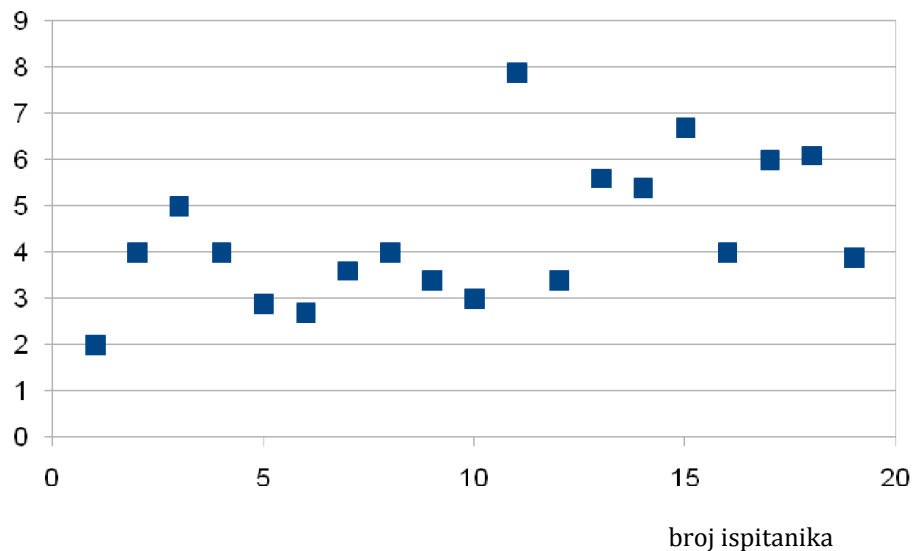
Metodu smo počeli pre 8 godina - uradili smo preko 2000 uzoraka. Kod pedesetak bolesnika vršili smo i sistematsko praćenje (follow-up studija), na-3-4 meseca, u toku 3-6 godina.

REZULTATI

U poslednjih 8 godina, od kada radimo određivanje TPOAb metodom firme Monobind, uradili smo 2040 uzoraka. Obradili smo veliku kontrolnu grupu zdravih osoba ili bolesnika sa netireoidnim oboljenjima. Vrednosti smo prikazali na grafikonu 1.

Grafikon 1. TPOAb kod kontrolne grupe zdravih osoba, ili bolesnika sa netireoidnim oboljenjima.

TPOAb IU/ml

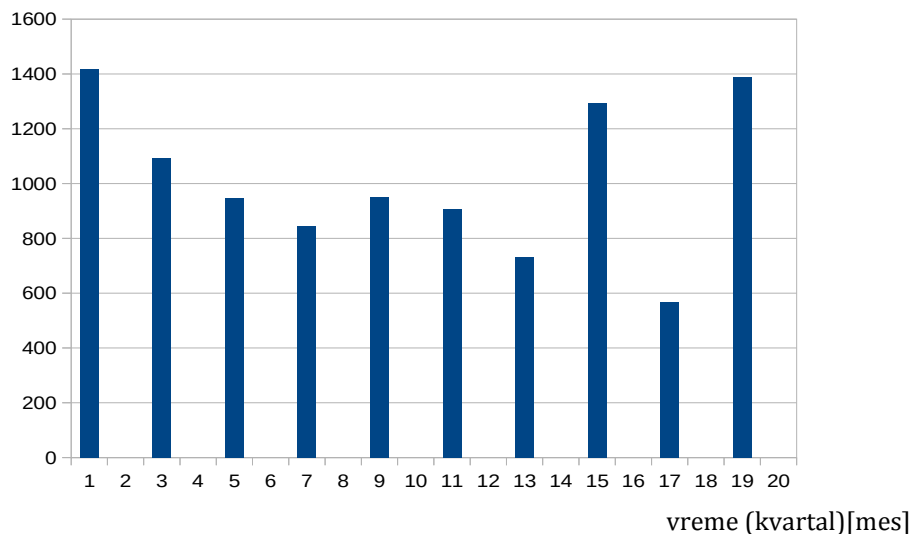


Grupa bolesnika sa autoimunim tireoiditisom (Hashimoto), sastojala se od 323 pacijenta sa hipotireozom, i 156 koji su još uvek bili u eutireoidnij fazi, mada smo većini od njih ordinirali supstituciju l-tiroksinom, pogotovo ako su vrednosti antitela na tireoidnu peroksidazu bile jako visoke- preko 1000. IU/ml.

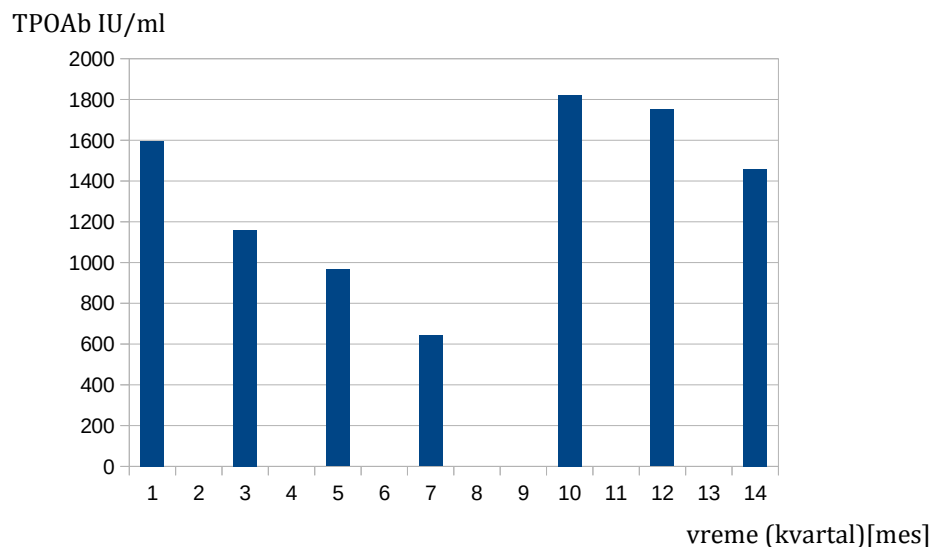
Poslednjih nekoliko godina smo obradili rezultate koje smo dobili kod istih pacijenata u toku praćenja bolesti (follow-up). Hteli smo da proverimo zapažanja koja smo stekli prethodnom studijom [7] - naime da rezultati nisu dovoljno konstantni kod bolesnika koji su na supstiticionoj terapiji tiroksinom. Ovo zapažanje smo ilustrovali na grafikonima 2 i 3.

Grafikon 2. Praćenje koncentracije antitela na tireocitnu peroksidazu od 2016.-2021. godine kod bolesnice P.B.

TPOAb IU/ml



Grafikon 3. Praćenje koncentracije antitela na tireocitnu peroksidazu od 2016.–2019. godine kod bolesnice S.C.



DISKUSIJA

Antitela na tireocitnu peroksidazu (TPOAb) su parametar koji se u kliničkom radu koristi za procenu hroničnih tireoidnih oboljenja. Posebno je koristan u prvo opisanoj autoimunoj bolesti – Hashimoto tireoiditisu. Visina ovog parametra verovatno zavisi od stepena destrukcije tireoidnog tkiva. Za razliku od drugog parametra tireoidnog autoimuniteta – antitela na tireotropinske receptore (TRAb), koji se sa prolaskom imunogene hipertireoze vraća u normalu, TPOAb je gotovo uvek konstantan. Zato smo u ovim radovima ispitivali šta bi moglo da utiče na visinu ovih antitela. Razmotrili smo prvo tehničke detalje. Različiti kompleti za testiranje ovog parametra nemaju uvek iste „normalne vrednosti“, npr. firma Beckman Coulter, ima referentne vrednosti do 9 IU/ml, za razliku od drugih metoda koje imaju gornje granice normale od 35-60 [7]. Verovatno su drugi epitopi korišćeni za imunizaciju kod produkcije autoantitela. Praktičan savet je da se uvek radi istom metodom ako se želi praćenje

parametra kod istog bolesnika. Ovo je posebno značajno ako se želi nekim lekovima ili suplementima (selen) da utiče na tok bolesti [8,9]. U ovom radu, u toku „follow-up“ studija, primetili smo da oko 30% pacijenata koji su bili samo na supstitucionoj terapiji tiroksinom, koji ne uzimaju druge lekove koji bi mogli eventualno da utiču na ovaj parametar (TPOAb) nemaju konstantan nivo (grafikon 2 i 3).

ZAKLJUČAK

Prikazali smo rezultate određivanja antitela na tireocitnu peroksidazu. Metoda koju smo koristili daje pouzdane podatke. Sam parametar u rutinskom radu nije pouzdan – u toku kontinuiranog praćenja njegove vrednosti povremeno se javljaju oscilacije za koje nismo našli objašnjenje. Da li se povremeno javlja pojačanje destruktivnih procesa? U ispitivanjima koja će se nastaviti pokušaćemo da nađemo odgovor na to pitanje.

LITERATURA:

1. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev* 1992; 13:192-206.
2. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1001-1003.
3. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.
4. Korkij W, Soltani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY: Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 522-30.
5. Paunković N, Pavlović O, Paunović R.: Dokazivanje antitireoglobulinskih i antimikrozoinskih antitela u hroničnom limfocitarnom tireoiditisu. Zbornik radova, V jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1985, 167-171.
6. Paunkovic N, Paunkovic J. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998; 10:13-17.
7. Paunković N, Paunković Dž. Određivanje antitela na tireocitnu peroksidazu – metodološki aspekti i priprema za kliničku primenu. *Tim. Med. glas.* 2017;42(4): 206-208.
8. Duntas L.H, Manzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European J of Endocrinology* 2003; 148: 389-393.
9. Gartner R, Gasnier BSH, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decrease thyroid peroxidase antibodies concentrations. *JCEM* 2002; 87: 1687-1691.

UDK 616.892-056.83
COBISS.SR-ID 164978441

KORELACIJA PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA SA UPOTREBOM ALKOHOLA I DRUGIH PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI

Nevena Đumić (1), Jovan Milatović (2), Ana-Marija Vejnović (2), Radoslav Pejin (3), Tamara Popović (2), Boško Čuturić (2)

(1) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NOVOM SADU, NOVI SAD; (2) KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU, UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD; (3) KLINIKA ZA ENDOKRINOLOGIJU, DIJABETES I BOLESTI METABOLIZMA, UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD

Sažetak: UVOD. Korišćenje droga može dovesti do supstancom idukovane psihoze. Psihotični simptomi se mogu pojaviti i u sklopu apstinencijalnog sindroma, najčešće kod zavisnosti od alkohola. **CILJ.** Utvrđivanje zastupljenosti upotrebe alkohola i ostalih supstanci kod pacijenata hospitalizovanih zbog psihotičnih poremećaja; Utvrđivanje da li postoje razlike u sociodemografskim, psihijatrijskim i somatoneurološkim parametrima između onih koji su upotrebljavali alkohol i droge i onih koji nisu. **MATERIJAL I METODE.** Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija u koju je bio uključen 181 pacijent hospitalizovan na muškom odeljenju za psihotične poremećaje Klinike za psihijatriju u Novom Sadu. Analizirana je medicinska dokumentacija i klinički podaci grupisani u 16 varijabli. Rezultati su predstavljeni pomoću slika, tabelarno i grafički. Za statističku analizu podataka upotrebljen je program JMP 9, uz t-test i χ^2 test. Nivo značajnosti $p=0,05$. **REZULTATI.** Alkohol je konzumiralo 41% pacijenata, a droge čak 32% ispitanika. Od droga je najzastupljenija zloupotreba Tetrahidrokanabinola (THC -13%), potom politoksikomanski abuzus (10%), stimulansi (7%), opijati (2%), dok je kod samo jednog ispitanika registrovana upotreba halucinogena. Zloupotreba THC, stimulansa i politoksikomanski abuzus su povezani sa mlađim uzrastom. Najčešći somatoneurološki komorbiditet bila je hipertenzija, dok su se u grupi pacijenata koji su zloupotrebljavali stimulanse češće susretali komorbidni poremećaji ličnosti i anksiozni poremećaji. Komplikansa uzimanja terapije je statistički značajno lošija u grupi alkoholnih konzumenata. **ZAKLJUČAK.** Upotreba alkohola i droga je izrazito zastupljena u populaciji muških pacijenata. Komorbidna štetna upotreba ovih supstanci nepovoljno utiče na javljanje, tok i lečenje psihoze. **Ključne reči:** psihoza; alkohol; psihoaktivne supstance; opijati; halucinogeni

UVOD

Psihoza je stanje koje narušava psihičke funkcije, uključujući mišljenje, opažanje i raspoloženje, što dovodi do značajnog smanjenja socijalnog i okupacionog funkcionisanja [1]. Simptomi se dele na pozitivne (deluzije, halucinacije, agitacija) i negativne (socijalno povlačenje, emocionalno otupljenje) [2], ometajući sposobnost osobe da razmišlja, komunicira i funkcioniše [3]. Etiologija psihoza obuhvata genetske i sredinske faktore, uz dokaze o ulozi dopaminskih i glutamatskih sistema [1,2,4]. Psihotični poremećaji, poput shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, često su dominantni u kliničkoj slici, ali simptomi se javljaju i kod drugih stanja, uključujući poremećaje uzrokovane zloupotrebom psihoaktivnih supstanci (PAS) [5,6]. Zloupotreba PAS može izazvati psihotične simptome tokom intoksikacije, posebno kod halucinogena i

stimulansa [8,9], dok marihuana i alkohol povećavaju rizik od psihoze pri dužoj upotrebi [10,11]. Ponekad se razvijaju supstancom indukovane psihoze, a u slučaju trajnih simptoma, one se povezuju sa predispozicijom za psihozu [5-7]. Takođe, apstinencijalni sindromi, poput delirijuma tremensa, često uključuju psihotične manifestacije [12]. Neurofiziološke promene izazvane PAS, posebno u dopaminskom i glutamatskom sistemu, objašnjavaju sličnosti u patofiziologiji i tretmanu indukovanih i endogenih psihoza [4,7,13,14]. Obrnuto, mentalni poremećaji često vode ka zloupotrebi PAS kao vidu "samolečenja" [1-3,7,14], dok upotreba alkohola i droga negativno utiče na tok i prognozu psihoze [1,2,7].

Ciljevi ovog istraživanja su utvrđivanje u kojoj meri su alkohol i/ili ostale PAS zastupljene u populaciji adultnih psihotičnih pacijenata hospitalizovanih na Klinici za psihijatriju.

Takođe, cilj je utvrditi da li postoji razlika u sociodemografskim parametrima između tih pacijenata i psihotičnih pacijenata koji nisu zloupotrebljavali alkohol i/ili druge PAS, kao i da li postoji razlika u psihijatrijskim i somatoneurološkim karakteristikama navedene dve grupe pacijenata (komorbiditeti, raniji tretman, komplikacija ...)

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija u koju je bio uključen 181 pacijent hospitalizovan na muškom odeljenju za psihotične poremećaje Klinike za psihijatriju u Novom Sadu. Analizirana je medicinska dokumentacija i klinički podaci lečenih od 1. oktobra 2020. zaključno sa 1. oktobrom 2021. godine. Budući da smo se prilikom prikupljanja podataka susreli sa određenim pacijentima koji su više puta bolnički lečeni u ovom periodu, u obzir je uzimana samo poslednja hospitalizacija kod ovakvih slučajeva.

Prikupljeni podaci grupisani su u varijable koje su ulazile u domen istraživanja:

1. primarna dijagnoza zbog koje je pacijent hospitalizovan
2. uzrast
3. obrazovanje (osnovna škola, srednja škola, fakultet)
4. bračni status (oženjen, neoženjen, razveden)
5. sa kim pacijent živi (sam, u domu, sa roditeljima, sa bliskim srodnicima, u zasnovanoj porodici, ostalo - sa partnerom, sa jednim detetom)
6. prisustvo drugih psihijatrijskih komorbiditeta
7. raniji psihijatrijski tretman
8. prisustvo somatoneuroloških komorbiditeta
9. postojanje ranijih hospitalizacija u istoriji pacijenta
10. komplikacija uzimanja terapije (izostala, loša, redovna, upitna)
11. konzumiranje alkohola
12. konzumiranje THC-a (marihuana, hašiš)
13. konzumiranje opijata (heroin)
14. konzumiranje psihostimulansa (kokain, amfetamin, spid/metamfetamin)
15. korišćenje halucinogena (LSD, PCP, ekstazi)
16. politoksikomanija

Za sve pacijente podaci su dobijeni iz istorija bolesti. Upotrebu materijala u svrhu istraživanja odobrio je Etički odbor Kliničnog centra Vojvodine. S obzirom na činjenicu da nismo za svakog pacijenta uspjeli da pribavimo svih 16 varijabli, bazirali smo istraživanje na upoređivanju isključivo onih dostupnih. Tako, od 181 hospitalizovanog pacijenta, kompletne podatke o upotrebi alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci (PAS) dobili smo za njih 165, te su samo oni i bili uključeni u posmatranje i analizu. U rezultatima je najpre predstavljena zastupljenost upotrebe alkohola, THC-a, opijata, stimulanasa, halucinogena i politoksikomanije kod ispitanika procentualno. Odgovori su isključivo beleženi na dva nivoa, kao pozitivna (da) ili negativna (ne) prediktivna vrednost. Nakon toga, ispitivano je postojanje razlika u sociodemografskim parametrima između onih koji jesu i psihotičnih pacijenata koji nisu zloupotrebljavali alkohol i/ili druge PAS. Poređena je upotreba svake supstance ponaosob, kao i prisustvo politoksikomanije u odnosu na sledeće parametre: uzrast, sa kim pacijent živi, obrazovanje, bračni status. U navedenom delu rezultata sažeti su i prikazivani procentualno najčešći rezultati koji su se beležili u okviru pojedinih parametara (npr. sa kim živi - sa roditeljima 59%). Za analizu treće tačke cilja, u rezultatima je razmatrano postojanje razlike u psihijatrijskim i somatoneurološkim karakteristikama navedene dve grupe pacijenata. Analizirano je postojanje ranijeg psihijatrijskog tretmana, ranijih hospitalizacija, komplikacija uzimanja terapije, prisustvo somatoneuroloških i psihijatrijskih komorbiditeta. Rezultati su predstavljeni tabelarno, a za sve parametre osim komplikacije je postavljena pozitivna prediktivna vrednost kao polazna tačka (npr. pretpostavili smo postojanje ranijih hospitalizacija). Rezultati su predstavljeni pomoću slika, tabelarno i grafički. Za statističku analizu podataka upotrebljen je program JMP 9, uz t-test i χ^2 test. Nivo značajnosti je bio $p=0,05$.

REZULTATI

Od 181 ispitanika, podatke o konzumiranju alkohola i drugih PAS dobili smo za njih 165. Dominantno je bila zapažena upotreba alkohola (kod čak 41% pacijenata). THC u obliku marihuane i hašiša je konzumiralo 13% ispitivanih. Opijate je zloupotrebljavalo 2%, a stimulanse 7% ispitivanih osoba. Od svih

ispitivanih psihoaktivnih supstanci, halucinogeni su zauzeli poslednje mesto po rasprostranjenosti konzumacije (samo 1% ih je koristilo). Politoksikomanija je zapažena kod 17 pacijenata, odnosno kod 10% ukupnog broja hospitalizovanih. Uzimajući u obzir sve navedene činjenice, postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$) između broja pacijenata koji jesu i onih koji nisu konzumirali alkohol. Takođe, uočena je izrazito statistički značajna razlika ($p<0,01$) među pacijentima koji su

zloupotrebljavali THC, opijate, stimulanse i halucinogene unutar grupa. Nivo značajnosti $p<0,01$ uočen je i u okviru politoksikomanije.

Na osnovu dobijenih podataka nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u sociodemografskim parametrima između onih koji jesu i pacijenata koji nisu konzumirali alkohol. Najveći udeo ispitanika u obe grupe je živio sa roditeljima, stekao srednjoškolsko obrazovanje i bio neoženjen (Tabela 1).

Tabela 1. Alkohol i sociodemografski parametri

	Konzumirali alkohol	Nisu konzumirali alkohol	p vrednost
Uzrast	36-40 godina	35-40 godine	$p>0,05$
Sa kim živi	sa roditeljima (45,2%)	sa roditeljima (63,4%)	
Obrazovanje	srednja škola (69,5%)	srednja škola (60,8%)	
Bračni status	neoženjeno (80,3%)	neoženjeno (83,5%)	

Zapaža se statistički značajnija razlika ($p<0,05$) povezana s upotrebom THC-a u mlađem životnom dobu. 95% osoba koje su konzumirale THC bilo je uzrasta 19-30 godina. Analizom

ostalih parametara utvrđeno je da su pacijenti u obe grupe najčešće živeli sa roditeljima, bili neoženjeni i posedovali srednjoškolsko obrazovanje (Tabela 2).

Tabela 2. THC i sociodemografski parametri

	Konzumirali THC	Nisu konzumirali THC	p vrednost
Uzrast	19-30 godina	38-42 godina	$p<0,05^*$
Sa kim živi	sa roditeljima (66,7%)	sa roditeljima (53,7%)	$p>0,05$
Obrazovanje	srednja škola (53,3%)	srednja škola (66,7%)	
Bračni status	neoženjen (95,2%)	neoženjen (79,4%)	

Dok se distribucija upotrebe opijata vezuje se i za adolescentsko i za srednje životno doba (95% pacijenata koji su ih konzumirali nalazilo se u domenu 19-46 godina), najveći procenat onih

bez opioidnog komorbiditeta pripada srednjem životnom dobu (36-41 godina). Ovakva razlika je označena kao statistički značajna ($p<0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3. Opijati i sociodemografski parametri

	Konzumirali opijate	Nisu konzumirali opijate	p vrednost
Uzrast	19-46 godina	36-41 godina	$p<0,05^*$
Sa kim živi	sa bliskim srodnicima (30%) sa roditeljima (30%) ostalo (30%)	sa roditeljima (55,9%)	$p>0,05$
Obrazovanje	srednja škola (50%) nezavršena osnovna škola (50%)	srednja škola (64,4%)	
Bračni status	neoženjen (100%)	neoženjen (81,2%)	

Ispitanici obe grupe su pretežno neoženjeni i žive sa roditeljima. Uočena je statistički značajnija razlika ($p < 0,05$) u upotrebi stimulanasa, češća u mlađem životnom dobu.

Takođe, izražena statistička značajnost ($p < 0,01$) zapažena je u parametru "obrazovanje", gde konzumente mahom čine osobe sa nezavršenom osnovnom školom (Tabela 4).

Tabela 4. Stimulansi i sociodemografski parametri

	Konzumirali stimulanse	Nisu konzumirali stimulanse	p vrednost
Uzrast	19-35 godina	37-42 godina	$p < 0,05^*$
Sa kim živi	sa roditeljima (63,6%)	sa roditeljima (54,9%)	$p > 0,05$
Obrazovanje	nezavršena osnovna škola (66,7%)	srednja škola (65,3%)	$p < 0,01^*$
Bračni status	neoženjen (90,9%)	neoženjen (80,9%)	$p > 0,05$

Od svih ispitanika, kod samo jednog muškarca starosti 22 godine je potvrđeno postojanje zloupotrebe halucinogena. U anamnezi je

navedeno da je živio sa bliskim srođnicima, da je bio neoženjen, kao i da nije imao završeno osnovno obrazovanje (Tabela 5).

Tabela 5. Halucinogeni i sociodemografski parametri

	Koristili halucinogene	Nisu koristili halucinogene	p vrednost
Uzrast (prosečna vrednost)	22 godine	45,5 godina	
Sa kim živi	sa bliskim srođnicima (100%)	sa roditeljima (55,8%)	$p > 0,05$
Obrazovanje	nezavršena OŠ (100%)	srednja škola (64,9%)	$p < 0,01^*$
Bračni status	neoženjen (100%)	neoženjen (81,5%)	$p > 0,05$

Politoksikomanija je kao komorbiditet pacijenata sa šizofrenijom većinski registrovana u uzrastu 20-33. godine. Ispitanici sa

politoksikomanijom najčešće su živeli sa roditeljima (62,5%), imali nezavršenu osnovnu školu (50%) i bili neoženjeni (93,8%) (Tabela 6).

Tabela 6. Politoksikomanija i sociodemografski parametri

	Postoji politoksikomanija	Ne postoji politoksikomanija	p vrednost
Uzrast	20-33 godine	38-42 godine	$p < 0,05^*$
Sa kim živi	sa roditeljima (62,5%)	sa roditeljima (54,7%)	$p > 0,05$
Obrazovanje	nezavršena osnovna škola (51%)	srednja škola (66,7%)	$p < 0,01^*$
Bračni status	neoženjen (93,8%)	neoženjen (80,1%)	$p > 0,05$

Statistički značajniji veći procenat pacijenata sa ranijim psihijatrijskim tretmanom uočavao se u

grupama nekonzumenata THC-a, korisnika opijata i kod politoksikomanije (Tabela 7).

Tabela 7. Procenat pacijenata sa ranijim psihijatrijskim tretmanom

	Koristili (%)	Nisu koristili (%)	p vrednost
Alkohol	85,0	80,6	$p > 0,05$
THC	57,1	86,1	$p < 0,01^*$
Opijati	75,0	82,6	$p > 0,05$
Stimulansi	58,3	41,6	$p < 0,05^*$
Halucinogeni	0	82,9	$p < 0,05^*$
Politoksikomanija	58,8	41,2	$p < 0,01^*$

Postojanje ranijih hospitalizacija kod pacijenata češće se zapaža u grupama onih koji nisu

konzumirali stimulanse, THC i koji nisu imali politoksikomaniju (Tabela 8).

Tabela 8. Procenat ispitanika sa postojanjem ranijih hospitalizacija

	Koristili (%)	Nisu koristili (%)	p vrednost
Alkohol	76,10	74,5	p>0,05
THC	47,60	79,2	p<0,01*
Opijati	75,00	75,2	p>0,05
Stimulansi	50,00	77,1	p<0,05*
Halucinogeni	0	75,6	p>0,05
Politoksikomanija	47,05	78,4	p<0,01*

Redovna *komplijansa uzimanja* terapije u hospitalizovanih sa THC (38,46%) najvećem procentu je zapažena kod komorbiditetom (Tabela 9).

Tabela 9. Komplijansa uzimanja terapije i povezanost sa konzumacijom alkohola i drugih PAS

	redovna		loša		izostala		p vrednost
	k (%)	nk (%)	k (%)	nk (%)	k (%)	nk (%)	
alkohol	12,50	35,9	39,30	29,5	45,40	33,3	p<0,05*
THC	38,46	24,8	38,46	32,2	23,07	41,3	
opijati	33,30	26,0	0	33,6	66,70	38,9	
stimulansi	14,30	26,8	14,30	33,9	71,40	37,8	
halucinogeni	/	26,1	/	32,8	/	39,5	
politoksikomanija	10,00	27,4	30,00	33,1	60,00	37,9	

Legenda: k-koristili, nk-nisu koristili, /-bez podataka

Kod osoba koje su konzumirale alkohol, čak 52 pacijenta (tj. 78,78%) je bilo bez somatoneuroloških komorbiditeta, dok je najčešći propratni komorbiditet bila hipertenzija (kod 5 tj. 7,6% ispitanika). Kod uživalaca THC-a podjednako su bile zastupljene hipertenzija, dijabetes melitus tip 2 i crevna kandidijaza. U grupi potrošača opijata, kao i kod onih sa politoksikomanijom zapažena je jednaka zastupljenost HIV+ i crevne kandidijaze. Analizom ispitanika koji su zloupotrebljavali stimulanse, uočena je prisutnost samo HIV+. Za pacijente na halucinogenima nije pronađen podatak o prisustvu somatoneuroloških komorbiditeta. U grupi stimulanasa su se sretali komorbidni, anksiozni i poremećaji ličnosti. Većina (49,2%) pacijenata je bila bez psihijatrijskih komorbiditeta. U grupi stimulanasa su se sretali komorbidni anksiozni i poremećaji ličnosti.

DISKUSIJA

Prevalencija psihotičnih poremećaja u svetu nije velika i iznosi svega 0,2-3,5%. Međutim, pošto se ovi poremećaji češće susreću u siromašnim kvartovima velikih gradova (gde je veća dostupnost i posledično konzumiranje supstanci a ujedno su poremećaji bez adekvatne kontrole zbog nedostatka lekarskog nadzora), značajno je dvosmerno ispitivanje korelacije

psihotičnih poremećaja sa upotrebom PAS. Nemoguće je, nažalost, utvrditi direktan uticaj određene štetne materije na psihi već obolelih, jer ovakvi pacijenti pretežno kombinuju različita nečista hemijska jedinjenja. Pribegavanje upotrebi se dešava pod uticajem različitih motiva, ponekad i „samo“ radi ublažavanja neželjenih efekata antipsihotičnih lekova. Štetne supstance deluju tako što privremeno smanjuju deficit poremećenog dopaminergičkog sistema koji je u vezi sa motivima i sistemom nagrađivanja [14,15].

U širokom domenu studija iz 2019, 2008. i čak 1994. godine, alkohol se, uz kanabis i kokain na zaslону, postavlja na pijedestal piramide komorbiditeta šizofrenih pacijenata. Ovome u prilog ide i naše istraživanje, po kome je alkohol upotrebljavalo 41%, THC 13%, a stimulanse 7% ispitanika [14,16,17]. U opsežnoj višedecenijskoj studiji sprovedenoj u Izraelu u periodu 1963-2016. godine, došlo se do podatka da je 1/3 hospitalizovanih pacijenata sa hroničnim psihotičnim poremećajem zapravo imala dualnu dijagnozu uz prisutnu zloupotrebu štetnih PAS [18]. Analizom prvog dela rezultata našeg istraživanja, nailazimo na slične izveštaje. Naime, pošto je 13% ispitanika koristilo THC, 2% opijate, 7% stimulanse, a 10% imalo politoksikomaniju, onda ukupan procenat onih sa dualnom dijagnozom iznosi 32%, što je

približno 1/3 ukupnog broja. Takođe, jedna španska retrospektivna studija je navela da je 22% uživalaca psihoaktivnih supstanci imalo i psihotični poremećaj [19], dok druga publikacija govori o dokazanoj konverziji konzumenata PAS u šizofreniju kod 30% ispitivanih [20].

Kako se studijama o sociodemografskim karakteristikama pacijenata sa dualnom dijagnozom ne posvećuje pažnja koju zaslužuju, bilo je teško pronaći adekvatne rezultate i hipoteze za poređenje ovih parametara. Ipak, jedno istraživanje sprovedeno na Klinici za psihijatriju u malom gradu na jugu Indije, zaključeno je rezultatima koji koreliraju sa našim. Tako nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u sociodemografskim parametrima između onih koji jesu i pacijenata koji nisu konzumirali alkohol. Takođe, prosečna starost konzumenata je iznosila 39 godina, dok ih se kod nas 95% nalazilo u intervalu 36-40 godina [21].

Prisutnost psihotičnih poremećaja u opštoj populaciji bila je najzastupljenija kod osoba mlađe životne dobi, neoženjenih ili razvedenih, sa srednjoškolskim obrazovanjem [22]. Zloupotreba kanabinoida kod pacijenata sa psihotičnim poremećajem najčešće se sretala u uzrastu 17-22. godine života. Ovo je u skladu sa našom studijom u kojoj se, takođe, zapažala statistički značajnija distribucija u mlađem životnom dobu (19-30. godine) u grupi konzumenata THC-a [23]. Korišćenje kanabinoida dovođeno je u vezu sa nižim obrazovanjem ispitanika u jednom istraživanju [24]. Pošto nije jasno definisan pojam nižeg obrazovanja, ne možemo sa sigurnošću ni da uporedimo rezultate. Najveći broj ispitanika koji su konzumirali kanabinoide u našoj studiji je posedovao srednjoškolsko obrazovanje (53,3%). U vezi sa nivoom edukacije i parametrom "obrazovanje", međutim, postoji statistički značajna razlika među gupama uživalaca opijata, halucinogena, stimulanasa, politoksikomanije i pacijenata koji ih nisu koristili. Tako, nezavršenu osnovnu školu je imalo 50% korisnika opijata, 66,7% korisnika stimulanasa, 100% ispitanika sa halucinogenima i 51% onih sa politoksikomanijom.

Prevalencija šizofrenije u svetu iznosi oko 1%, a potencijalne komplikacije zloupotrebe supstanci kod pacijenata sa šizofrenijom jesu: smanjenje komplijanse uzimanja terapije, povećanje učestalosti i broja hospitalizacija, povećan rizik od pojave nasilnog ponašanja i

suicida [15]. U našoj studiji zapažena je dominantno izostala komplijansa kod šizofreničara koji su konzumirali alkohol (45,4%), opijate (66,7%), stimulanse (71,4%), kao i kod onih sa politoksikomanijom (60%). Postojanje ranijih hospitalizacija kod ispitanika u našem istraživanju češće se zapaža u grupi onih koji nisu konzumirali stimulanse i THC i koji nisu imali politoksikomaniju. Ovaj podatak predstavlja odstupanje od gore navedenog istraživanja. Prikazom analize prisustva somatoneuroloških komorbiditeta, naišli smo na hipertenziju kao vodeći kod pacijenata koji su zloupotrebljavali alkohol i PAS. Prema jednom istraživanju, utvrđena je prevalenca hipertenzije kod 39% pacijenata sa šizofrenijom. Uzročna povezanost ima logičan sled. Naime, šizofrenija se leči antipsihoticima čije je neretko neželjeno dejstvo povećanje telesne mase, a gojaznost dovodi do opterećenja čitavog KVS-a i posledičnog povećanja krvnog pritiska [25].

Zloupotreba alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci kod pacijenata sa šizofrenijom, iako generalno štetna, pokazala je i nekoliko potencijalno pozitivnih efekata. Jednom studijom je uočeno da su šizofreni koji su u premorbidnom periodu koristili kanabis i alkohol bili daleko socijalniji i da su se subjektivno bolje nosili sa stresom. Potvrđena je i dobrobit benzodijazepina koji su svojim poznatim dejstvom privremeno suprimirali psihotične simptome. Takođe, psihostimulansi su blago redukovali apatiju kao negativni simptom [15].

ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo da je štetna upotreba psihoaktivnih supstanci prisutna kod 73% pacijenata hospitalizovanih na psihijatriji, s tim da prednjači alkohol (41%), što se može povezati s kulturološkim faktorima i njegovom legalnom dostupnošću. Zloupotreba droga (32%) značajno premašuje podatke iz opšte populacije, a rezultati ukazuju na nepovoljno dejstvo droga, posebno THC-a, na rani početak i težak tok psihotičnih poremećaja. Pacijenti koji zloupotrebljavaju THC češće se suočavaju s težim psihotičnim pogoršanjima, uprkos boljoj komplijansi u terapiji, što negira pseudonaučne tvrdnje o "blagotvornom" uticaju "lakah" droga. Zajedničke karakteristike pacijenata uključuju niži nivo obrazovanja, život s roditeljima i neoženjenost, što korelira sa sociookupacionim disfunkcijama. Najčešći somatski komorbiditet

bila je hipertenzija, dok su ličnostni i anksiozni poremećaji bili češći kod korisnika stimulansa. Ograničenja istraživanja, poput malog uzorka i fokusiranosti na muške pacijente sa psihotičnim poremećajima, ukazuju na potrebu za širim

studijama koje bi uključivale različite grupe pacijenata radi sveobuhvatnijeg razumevanja povezanosti psihoaktivnih supstanci i psihoza.

LITERATURA:

1. Nedić A, Živanović O. Psihijatrija. Medicinski fakultet Novi Sad; 2009.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Julayanont P, Suryadevara U. Psychosis. Continuum (Minneapolis). 2021; 27(6):1682-1711.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. London: Cambridge University Press; 2021.
5. WHO. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 1992. dostupno na: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228_eng.pdf?sfvrsn=933a13d3_1&download=true
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. 2013. dostupno na: <https://doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
7. Is There a Correlation between Psychotic Disorders and Substance Abuse? [cited 2022 Dec 20]. Available from: <http://americanaddictioncenters.org/psychotic-disorders>
8. Lappin JM, Sara GE. Psychostimulant use and the brain. Addiction. 2019; 114(11):2065-2077.
9. Comai S, De Gregorio D, Gobbi G, Posa L. D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. Int J Mol Sci. 2016; 17(11):1953.
10. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? Br J Psychiatry. 1990; 157:25-33.
11. Agrawal A, Deak JD, Di Forti M, Edenberg HJ, Gelernter J, Johnson EC et al. The relationship between cannabis and schizophrenia: a genetically informed perspective. Addiction. 2021; 116(11):3227-3234.
12. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje alkoholizma. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. 2013.
13. Bustillo JR, Kruse AO. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. Transl Psychiatry. 2022 3;12(1):500.
14. Brunette MF, Green AI, Noordsy DL, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. J Subst Abuse Treat. 2008; 34(1):61-71.
15. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. Br J Psychiatry. 1994; 165(1):13-21.
16. Archibald L, Brunette MF, Green AI, Wallin DJ. Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Alcohol Res. 2019;20;40(1):arcr.v40.1.06.
17. Doucette WT, Dwiell LL, Green AI, Henricks AM, Khokhar JY. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. Schizophr Res. 2018;194:78-85.
18. Bdoiah-Abram T, Florentin S, Neumark Y, Raskin S, Rosca P. Psychiatric Hospitalizations of Chronic Psychotic Disorder Patients With and Without Dual Diagnosis, Israel, 1963-2016. J Dual Diagn. 2019; 15(3):130-139.
19. Bordallo-Aragon A, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Guzman-Parra J, Mayoral-Cleries F, Suarez-Perez J, Rodriguez-de-Fonseca F. Trends in Psychiatric Hospitalizations of Patients With Dual Diagnosis in Spain. J Dual Diagn. 2022; 18(2):92-100.
20. Hjorthøj C, Nordentoft M, Starzer MSK. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. Am J Psychiatry. 2018; 175(4):343-350.
21. Madhura GC, Sankaran A, Subramanian E, Subramanian K. Determinants of Treatment Outcome, Follow-Up, and Abstinence Rates Among Patients With Alcohol Use Disorder: A Prospective Study. Cureus. 2022; 14(11):e31356.
22. Amad A., Geoffroy PA, Jardri R, Pignon B, Roelandt JL, Rolland B et al. Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey. Schizophr Res. 2018; 193:336-342.
23. Croce E, Il Shin J, Kirkbride JB, Olivola M, Salazar de Pablo G, Soardo L et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry. 2022; 27(1):281-295.
24. Howells FM, Mall S, Sibeko G, Stein DJ, Temmingh HS. The prevalence and clinical correlates of substance use disorders in patients with psychotic disorders from an Upper-Middle-Income Country. S Afr J Psychiatr. 2020; 26:1473.
25. Sudarshan Y, Cheung BM. Hypertension and psychosis. Postgrad Med J. 2022;24:postgradmedj-2021-141386.

UDK 613.2
UDK 27-442.47
COBISS.SR-ID 164981513

POVREMENI POST: DA LI JE KORISTAN ZA ZDRAVLJE ?

Zoran Joksimović, Dušan Bastać

INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR

Sažetak: Tokom evolucije životinje, uključujući ljude, su se razvijale u uslovima relativne oskudice u hrani. Prilagođavajući se takvim životnim okolnostima razvile su adaptivne promene metabolizma koje su im omogućile da dobro funkcionišu i u vremenskom periodu kada im hrana nije bila dostupna. Povremeni ili intermitentni post (PP) obuhvata obrasce ishrane u kojima pojedinci u produženom vremenskom periodu ne unose hranljive materije ili ih unose u malim količinama sa naizmeničnim periodima normalnog unosa hrane. PP je sve popularnija praksa ishrane, a njegova primena se nalazi u ljudskoj civilizaciji u različitim kulturnim, duhovnim, verskim i zdravstvenim tradicijama. Novi dokazi su pokazali da se zdravstvene prednosti PP protežu izvan ograničenja kalorija i gubitka težine. Ove prednosti uključuju metaboličke promene u proizvodnji energije i ukupno poboljšanje fizioloških markera metaboličkog zdravlja. Smatra se da PP smanjuje sistemsku upalu i da ima ulogu u prevenciji i lečenju hroničnih bolesti. U radu želimo da revijalno prikazemo dostupne rasprave i stavove o fiziološkom značaju i uticaju povremenog gladovanja na zdravlje.

Ključne reči: povremeni post, terapijska metoda, post u istoriji, post i zdravlje, metaboličke promene, ketonska tela, autofagija, glukoneogeneza, regeneracija i stres, kalorijska restrikcija, lipoliza, sirtuini, kardiometabolički efekti, ateroskleroza

UVOD

Povremeno uzdržavanje od hrane ili post se kao terapijska metoda koristi najmanje od 5. veka pre nove ere. Tada je Hipokrat preporučivao apstinenciju od hrane ili pića za pacijente koji su pokazivali određene simptome bolesti. Neki lekari su i kasnije prepoznavali instinkt posta (kod pacijenata koji u određenim bolesnim stanjima prirodno doživljavaju gubitak apetita) i smatrali su da je davanje hrane tokom takvih stanja nepotrebno, a možda čak i štetno, verujući da je post važan prirodni deo procesa oporavka. Razumevanje fizioloških efekata posta počelo je da se razvija u drugoj polovini 19. veka, kada su neke od prvih organizovanih studija posta sprovedene na životinjama i ljudima. U 20. veku, kako se sve više znalo o ishrani i nutritivnim potrebama ljudskog tela, metode posta su postajale sve sofisticiranije i pojavljuje se širok spektar načina primene ovog načina ishrane. Pod terminom post pravoslavni hrišćani podrazumevaju odricanje od određene vrste hrane, prvenstveno od mesa, mlečnih proizvoda i jaja, a u nekim periodima posta izbegava se i riba, ulje i alkoholna pića. U ovom radu ćemo postom označavati povremeni prekid unosa bilo koje vrste hrane (ili uzimanje hrane i kaloričnih napitaka u minimalnim količinama) u periodima

koji se obično kreću od 12-36 sati. PP se može primenjivati svakog dana, naizmenično svakog drugog dana, dva puta nedeljno ili jednom nedeljno. Post se može praktikovati iz religijskih ali i iz zdravstvenih pobuda. Pripadnici pojedinih verskih zajednica tradicionalno poste određenim danima u nedelji ili kalendarskoj godini. U mnogim zdravstvenim ustanovama pacijenti pod kontrolom lekara imaju režim posta ili restrikcije kalorija radi kontrole telesne težine, prevencije ili lečenja bolesti. Post se razlikuje od kalorijske restrikcije (KR) u kojoj se dnevni unos kalorija hronično smanjuje za 20-40%, ali se zadržava učestalost obroka. Za razliku od posta i KR, gladovanje je hronična nutritivna insuficijencija koja se često koristi kao zamena za reč post, ali se takođe koristi i za definisanje ekstremnih oblika posta (npr. izglednjavanje), koji mogu dovesti do degeneracije i smrti. Istraživanja na animalnim modelima, ali i studije na ljudima, pokazuju da post dovodi do ketogeneze, promovise snažne promene u metaboličkim putevima i ćelijskim procesima kao što su otpornost na stres, lipoliza i autofagija, i može imati medicinsku primenu [1].

Povremeni post tehnički nije samo plan ishrane, već način ishrane koji se koncentriše na vreme, a ne na vrstu hrane. Studije na

životinjama i ljudima su pokazale da mnoge zdravstvene prednosti povremenog posta nisu samo rezultat smanjene proizvodnje slobodnih radikala ili gubitka težine. Umesto toga, povremeni post izaziva evolutivno očuvane, adaptivne ćelijske odgovore koji poboljšava regulaciju glukoze, povećavaju otpornost na stres i potiskuju upalu. Tokom posta, ćelije aktiviraju puteve koji pojačavaju odbranu od oksidativnog i metaboličkog stresa i one koji uklanjaju ili popravljaju oštećene molekule [2]. Izuzetni efekti tipične KR od 20–40% na starenje i bolesti kod miševa i pacova se često posmatraju kao reakcije sisara tokom evolucije da se prilagode periodima ograničene dostupnosti hrane. Međutim, ćelijski i molekularni mehanizmi odgovorni za zaštitne efekte KR verovatno su evoluirali milijardama godina ranije kod prokariota koje su pokušavale da prežive u okruženju koje je u velikoj meri ili potpuno lišeno izvora energije [3]. Na primer, bakterija *E. coli* prebačena sa podloge bogate hranljivim materijama na medijum bez kalorija preživljava 4 puta duže, što je efekat obrnut dodavanju različitih hranljivih materija, ali ne i acetata, izvora ugljenika koji je povezan sa uslovima gladovanja [4]. Skraćenje dužine života bakterije u uslovima bogatog medijuma, ali ne i acetata upućuje na to da izvor ugljenika nalik na ketonsko telo, kao što je acetat, može biti deo „alternativnog metaboličkog programa“ koji je evoluirao pre više milijardi godina u mikroorganizmima i koji sada omogućava sisarima da prežive tokom perioda nedostatka hrane dobijanjem većeg dela energije katabolizmom masnih kiselina i ketonskih tela uključujući acetoacetat i β -hidroksibutirat [5]. Kod pivskog kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*), prebacivanje ćelija sa standardnog medijuma za rast, na vodu takođe uzrokuje konzistentno dvostruko hronološko produženje životnog veka, kao i značajno povećanje otpornosti na višestruke stresove [6]. Još jedan model organizma u kome post produžava životni vek je nematoda *Caenorhabditis elegans*. Uslovi nedostatka hrane postignuti hranjenjem crva sa malo ili bez bakterija, dovode do značajnog produženja životnog veka [1]. Kod vinske mušice, većina studija ukazuje da povremeni nedostatak hrane ne utiče na životni vek. Međutim, dosledno se pokazalo da smanjenje ili razblaživanje hrane produžavaju dugovečnost *Drosophila* što sugerise da mušice mogu imati koristi od ograničenja u ishrani, ali mogu biti

osetljive čak i na kratke periode gladovanja. Zajedno, ovi rezultati ukazuju na to da nedostatak hrane može dovesti do efekata produžetka života kod širokog spektra organizama, ali takođe naglašavaju da različiti organizmi imaju različite odgovore na post [1].

Metaboličke promene u postu

Kod većine sisara, jetra služi kao glavni rezervoar glukoze, koja se skladišti u obliku glikogena. Kod ljudi, u zavisnosti od nivoa njihove fizičke aktivnosti, posle 12 do 24 sata gladovanja dolazi do snižavanja nivoa glukoze u serumu za 20 ili više procenata. Rezerve glikogena u jetri se iscrpljuju. Prelazi se na metabolički režim u kojem jetra i bubrezi proizvode glukozu iz neugljenohidratnih izvora, iz glikogenih aminokiselina mišića (izoleucin, fenilalanin, tirozin, triptofan), glicerola iz masti i mlečne kiseline a zatim dolazi do lipolize u masnom tkivu pri čemu se oslobađaju slobodne masne kiseline i glicerol koje telo koristi kao energiju. Dok većina tkiva može da koristi masne kiseline za energiju, tokom produženih perioda posta, mozak se pored glukoze oslanja na ketonska tela β -hidroksibutirat i acetoacetat za potrošnju energije. Ketonska tela se proizvode u hepatocitima iz acetil-CoA nastalog β oksidacijom masnih kiselina koje adipociti oslobađaju u krvotok, a takođe i konverzijom ketogenih amino kiselina (leucin i lizin). Nakon 3-5 dana gladovanja jetra u procesu ketogeneze iz masnih kiselina proizvodi ketonska tela (β -hidroksibutirat i acetoacetat), koja postaju glavni izvor energije za mozak i mišiće. Istovremeno korišćenje proteina kao izvora energije se smanjuje. Posle 5 dana bez hrane mozak se skoro u potpunosti prebacuje na ketonska tela kao izvor energije, čime se štiti mišićna masa. I dalje postoji minimalna glukoneogeneza, od približno 80 grama dnevno, pri čemu se glukoza proizvodi samo u količinama neophodnim za ćelije koje ne mogu koristiti ketonska tela (npr. eritrociti i neki delovi mozga) [7]. U zavisnosti od telesne težine i sastava, ketonska tela, slobodne masne kiseline i glukoneogeneza omogućavaju većini ljudi da prežive 30 ili više dana u uslovima nedostatka hrane i dozvoljavaju određenim vrstama, kao što su kraljevski pingvini, da prežive bez hrane više od 5 meseci [8].

Metaboličke adaptacije na povremeni post

Kod ljudi, tri najviše proučavana režima intermitentnog gladovanja su naizmenično

gladovanje (jedan dan bez hrane, drugi dan ishrana ad libitum), 5:2 intermitentno gladovanje (post 2 dana svake nedelje) i dnevno hranjenje sa vremenskim ograničenjem. Dijete koje značajno smanjuju unos kalorija za 1 dan ili više svake nedelje (npr. smanjenje na 500 do 700 kalorija dnevno) dovodi do povišenih nivoa ketonskih tela tih dana [9,10].

Metabolički prelazak sa upotrebe glukoze kao izvora goriva na upotrebu masnih kiselina i ketonskih tela („metabolički prekidač“) rezultuje smanjenim odnosom disajne razmene (odnos proizvedenog ugljen-dioksida i utrošenog kiseonika), što ukazuje na veću metaboličku fleksibilnost i efikasnost proizvodnje energije iz masnih kiselina i ketonskih tela [11].

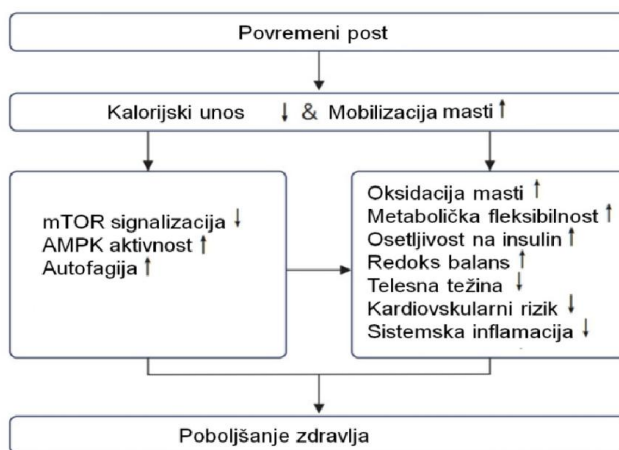
Ketonska tela nisu samo gorivo koje se koristi tokom perioda posta; oni su moćni signalni molekuli sa velikim uticajem na funkcije ćelija i organa. Ketonska tela deluju kao metabolički signali koji regulišu epigenetiku preko beta-hidroksibutirata (BHB) koji inhibira histonsku deacetilazu (HDAC). Ova inhibicija zatim rezultuje antioksidativnim odgovorom i produženjem životnog veka. Povećavaju aktivnost sirtuina (posebno SIRT1 i SIRT3) čime se smanjuje oksidativni stres. Ketoni takođe modulišu upalne i antioksidativne puteve podstičući aktivaciju Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) koji je glavni regulator antioksidativnog odgovora i smanjujući aktivnost NF-κB (Nuclear Factor

kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ključnog faktora za upalne procese. Pored toga, ketoni povećavaju otpornost na stres i promovišu autofagiju pomoću AMPK (AMP-activated protein kinase) koja stimuliše autofagiju i mitohondrijalnu biogenezu, što doprinosi ćelijskom zdravlju i otpornosti na stres. Ketonska tela indirektno inhibiraju aktivnost mTORC1 (kompleks mTOR-a-Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin), glavnog regulatora ćelijskog rasta i sinteze proteina. Mehanistički gledano, ključni regulator autofagije i ćelijskog metabolizma kod sisara je mTOR. Smanjenje aktivnosti mTOR preusmerava ćelijske resurse od neesencijalnih anaboličkih reakcija ka kataboličkim procesima, uključujući aktivaciju kompleksa bitnih za autofagiju. Smanjena aktivnost mTOR povezana je sa produženim životnim vekom i zaštitom od bolesti povezanih sa starenjem [12]. Utičući na ove glavne ćelijske puteve, ketonska tela proizvedena tokom posta imaju duboke efekte na sistemski metabolizam. Štaviše, ketonska tela stimulišu ekspresiju gena za neurotrofični faktor koji potiče iz mozga, sa implikacijama na zdravlje mozga i psihijatrijske i neurodegenerativne poremećaje [13]. Mnoge studije su pokazale da su neke od prednosti povremenog posta odvojene od njegovih efekata na gubitak težine. Ove prednosti uključuju: poboljšanja regulacije nivoa glukoze, regulisanje krvnog pritiska i sniženje broja otkucaja srca, efikasnost treninga izdržljivosti i gubitak abdominalne masti [14].

Slika 1. Mogući mehanizmi PP za poboljšanje zdravlja

Preuzeto 25.02.2025 sa: Song DK, Kim YW. Beneficial effects of intermittent fasting: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023 Jan;40(1):4-11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9946909/>

MOGUĆI MEHANIZMI INTERMITENTNOG POSTA ZA POBOLJŠANJE ZDRAVLJA



Efekti povremenog posta na zdravlje i starenje

Posle skoro jednog veka istraživanja o ograničenju kalorija na animalnom modelu, opšti zaključak je bio da smanjeni unos hrane značajno produžava životni vek ispitivanih životinja. U jednoj od najranijih studija o povremenom postu, Goodrick i saradnici su pokazali da se prosečan životni vek pacova produžava do 80% kada se održavaju na režimu naizmeničnog hranjenja, započetom kada su mladi odrasli. Međutim, veličina efekata ograničenja kalorija na zdravstveni vek i životni vek varira i na njega mogu uticati pol, ishrana, starost i genetski faktori [2]. Meta-analiza podataka dostupnih od 1934. do 2012. godine pokazala je da se kalorijskom restrikcijom kod pacova srednji životni vek produžava za 14 do 45%, ali za samo 4 do 27% kod miševa [15].

Nepodudarni rezultati dve značajne studije na majmunima doveli su u pitanje vezu između poboljšanja zdravstvenog stanja i produženja životnog veka sa ograničenjem kalorija. Jedna studija, na rezus majmunima je pokazala pozitivan efekat ograničenja kalorija i na zdravlje i na dužinu preživljavanja [16], dok druga studija, takođe kod rezus majmuna nije pokazala značajno smanjenje mortaliteta pri kalorijskoj restrikciji, uprkos jasnim poboljšanjima ukupnog zdravlja [17]. Naknadna studija je pokazala da razlike u dnevnom unosu kalorija, početku intervencije, sastavu hrane, protokolima hranjenja, polu i genetskoj pozadini mogu da objasne različite efekte kalorijskog ograničenja kod ispitivanih životinja na dužinu životnog veka u prethodne dve studije [18].

Intermitentni post kod ljudi ublažava gojaznost, insulinsku rezistenciju, dislipidemiju, hipertenziju i upalu. Čini se da povremeni post donosi zdravstvene koristi u većoj meri nego što se može pripisati samo smanjenju kalorijskog unosa. U jednom ispitivanju, 16 zdravih učesnika podvrgnuto je režimu gladovanja naizmeničnih dana tokom 22 dana izgubilo je 2,5% svoje početne težine i 4% masne mase, uz smanjenje nivoa insulina natašte za 57% [19]. U dva druga ispitivanja, otprilike 100 žena sa prekomernom težinom u svakom ispitivanju su podeljene u dve grupe režima: povremenog gladovanja 5:2, ili smanjenju od 25% kalorija u dnevnom unosu. Ispitanice obe grupe su izgubile istu telesnu težinu u istom obimu tokom perioda od 6 meseci, ali one u grupi kojoj je dodeljen intermitentni post 5:2 imale su veći porast

osetljivosti na insulin i veće smanjenje obima struka [20].

Prednosti PP za staru i bolesnu vaskulaturu

Vaskularno starenje uključuje krutost arterija i formiranje fibrolipidnih lezija u arterijskom zidu, što dovodi do ateroskleroze. Glavne kliničke manifestacije ateroskleroze uključuju ishemijsku bolest srca, ishemijski moždani udar i bolest perifernih arterija, koje su uzrokovane hiperlipoproteinemijom (lipoproteinom niske gustine LDL holesterolom), zapaljenjem, vaskularnim remodelovanjem i formiranjem plaka [21]. PP je povezan sa sniženjem nivoa LDL holesterola [22]. Kod pacova u odsustvu i u prisustvu različitih stresora (npr. plivanje) povremeni post smanjuje krvni pritisak u mirovanju i broj otkucaja srca. Smanjenje krvnog pritiska moglo bi da bude delimično posledica pojačane vazodilatacije zavisne od endotelnih ćelija [23,24].

Štaviše, PP aktivira parasimpatički nervni sistem stimulacijom moždanih ćelija. Tokom posta se oslobađa neurotrofični faktor i sekretuje acetilholin, koji putem vagusnog nerva, dovode do smanjenja srčane frekvencije i krvnog pritiska [25].

Rizici PP za staro i bolesno srce i vaskulaturu

Uprkos brojnim zdravstvenim prednostima privremenog posta neki rizici su ipak prijavljeni u različitim modelima kardiovaskularnih bolesti. Na primer, pacovi koji su bili podvrgnuti alternativnom dnevnom gladovanju tokom 6 meseci pokazali su smanjenu dijastolnu komplijansu leve komore i smanjenu srčanu rezervu [26].

Efikasnost aktiviranja autofagije u senescentnim ćelijama je predmet tekuće debate jer je takođe prijavljeno da autofagija promoviše ćelijsko starenje olakšavanjem sinteze proteina povezanih sa starenjem. Štaviše, prekomerna aktivacija autofagije može da izazove nekoliko patoloških ishoda, uključujući inhibiciju angiogeneze [27]. Stoga, smanjeni regenerativni kapacitet endotela i akumulacija senescentnih ćelija kod starijih osoba bi potencijalno mogla ograničiti korisne efekte povremenog posta na zdravlje krvnih sudova.

Kod starijih osoba, posebno onih sa hipertenzijom ili drugim kardiovaskularnim bolestima, potencijalne fluktuacije krvnog pritiska tokom perioda PP mogu izazvati zabrinutost u smislu kardiovaskularnih rizika,

ortostaze i povreda od pada [28]. Još jedan rizik koji je povezan sa PP proizilazi iz metaboličkih promena, kao što su neravnoteža elektrolita ili aktivacija simpatičkog nervnog sistema, što može kod starijih osoba predisponirati dehidraciju i srčane aritmije, posebno u prisustvu već postojeće srčane patologije.

Ukratko, usled nedostatka podataka, primena PP kod starijih osoba ili pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima zahteva oprezno razmatranje zbog potencijalnih rizika, koji zavise od režima PP, srčanog stanja, komorbiditeta, pola i starosti [29].

Efekat PP na kardiometaboličko zdravlje

Gubitak telesne težine izazvan PP prvenstveno se pripisuje smanjenju mase masnog tkiva. Studije su dokumentovale smanjenje potkožnog i visceralnog masnog tkiva, pri čemu je ovo poslednje posebno korisno zbog povezanosti sa metaboličkom disregulacijom i povećanim kardiovaskularnim rizikom [30].

Obim struka, ključni antropometrijski marker kardiovaskularnog rizika, koji se koristi za procenu abdominalne adipoznosti snažno je povezan sa smrtnošću od svih uzroka i kardiovaskularnim mortalitetom. Pokazano je da se obim struka značajno smanjuje kod osoba koje primenjuju PP. Ovo smanjenje obima struka je u direktnoj korelaciji sa nižim rizikom od bolesti koronarnih arterija i drugih kardiovaskularnih patologija [31].

Osim toga, PP poboljšava nekoliko kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući redukciju krvnog pritiska, poboljšanje lipidnog profila, sniženje srčane frekvence u mirovanju, sniženje nivoa glukoze i insulina i smanjuje insulinsku rezistenciju. Štaviše, PP može ublažiti hroničnu infalamaciju intimalnog sloja krvnih sudova povezanu sa životnom dobi smanjenjem sistemskih inflamatornih markera i oksidativnog stresa koji su povezani sa aterosklerozom kod ljudi [29].

Starenje je kritičan faktor u patogenezi i progresiji srčane insuficijencije (SI), povećavajući incidencu i težinu SI. Nekoliko studija je sugerisalo da PP može poboljšati faktore rizika povezane sa razvojem SI kod zdravih osoba i onih sa gojaznošću i ishemijskom bolešću srca [32].

Na primer, u jednoj studiji su učesnici, koji su i sami prijavili da praktikuju rutinski PP jednom mesečno najmanje 5 godina, doživeli smanjenje rizika od SI za 71% u poređenju sa

onima koji nisu postili [33]. Druga prospektivna opservaciona studija je otkrila da su kasniji periodi prvog i poslednjeg obroka bili povezani sa većim rizikom od kardiovaskularnih događaja, što je u skladu sa randomizovanim studijama koje izveštavaju da kasniji večernji obroci mogu da pojačaju kardiovaskularne faktore rizika [34]. Ova nedosledna zapažanja zahtevaju dalje istraživanje odnosa između PP i SI kroz velika randomizovana kontrolisana ispitivanja na efekat posta u različito doba dana.

Efekat povremenog posta na zdravlje mišića je predmet debate jer je nepoznato da li PP čuva mišiće tokom gubitka telesne težine ili pogoršava razgradnju mišićnih proteina i neto katabolizam. Iako su neke prethodne studije sugerisale smanjenje mišićne mase dijetom, opšti konsenzus je da PP nema štetan uticaj na nemasnu masu, čak i sa gubitkom telesne mase kod inače zdravih osoba, kao i kod pacijenata sa dijabetesom lečenih insulinom [35].

Fizički i kognitivni efekti intermitentnog posta

Kod životinja i ljudi, fizička funkcija se poboljšava povremenim postom. Na primer, uprkos sličnoj telesnoj težini, miševi koji se održavaju na naizmeničnom postu imaju bolju izdržljivost u trčanju od miševa koji imaju neograničen pristup hrani [2]. Ravnoteža i koordinacija su takođe poboljšani kod životinja na dnevnom vremenski ograničenom hranjenju ili režimima gladovanja naizmeničnih dana [36]. Mladići koji poste dnevno 16 sati gube masnoću dok održavaju mišićnu masu tokom 2 meseca napornog treninga [37]. Studije na životinjama pokazuju da povremeni post poboljšava kogniciju u više domena, uključujući prostornu memoriju, asocijativnu memoriju i radnu memoriju [38]. Naizmenični post i dnevno ograničenje kalorija poništavaju štetne efekte gojaznosti, dijabetesa i neuroinflamacije na prostorno učenje i pamćenje. U kliničkom ispitivanju, starije odrasle osobe na kratkotrajnom režimu restrikcije kalorija imale su poboljšanu verbalnu memoriju. U studiji koja je uključivala odrasle sa prekomernom težinom sa blagim kognitivnim oštećenjem, 12 meseci ograničenja unosa kalorija doveli su do poboljšanja verbalne memorije, izvršne funkcije i globalne kognicije [39,40]. Veliko, multicentrično, randomizovano kliničko ispitivanje je pokazalo da je 2 godine dnevnog ograničenja kalorija dovelo do značajnog poboljšanja radne memorije [41]. Svakako

postoji potreba da se preduzmu dalja istraživanja veze intermitentnog gladovanja i kognicije kod starijih ljudi, posebno imajući u vidu odsustvo bilo kakvih farmakoloških terapija koje utiču na starenje mozga i progresiju neurodegenerativnih bolesti.

DISKUSIJA

Sve veći broj dokaza podržava PP u svim njegovim varijantama kao potencijalno bezbednu i izvodljivu dijetnu intervenciju za poboljšanje ljudskog zdravlja. PP može poboljšati fiziološke i molekularne markere starenja i pružiti koristi za kardiovaskularno i metaboličko zdravlje kod pacijenata sa gojaznošću, dijabetesom melitusom tipa 2, metaboličkim sindromom i SI [29]. Sa značajnim gubitkom telesne težine i drugim zdravstvenim prednostima bile su povezane dve vrste povremenog posta: modifikovani post naizmenični dan (naizmenično jednog dana dnevno unošenje hrane kao i obično a drugog dana konzumiranjem hrane do 600 kalorija) i "dijeta 5:2" (2 dana u nedelji bez kalorija) [42].

Iako su dostupni klinički dokazi uglavnom istraživačke prirode, ove studije pružaju solidno obrazloženje za ispitivanje efikasnosti PP u poboljšanju kardiovaskularnog zdravlja i u starijoj populaciji u riziku od ili sa kardiovaskularnim oboljenjima. U budućnosti će biti neophodna randomizovana ispitivanja većih obima i dugog trajanja da bi se ispitali dugoročni rezultati, pridržavanje i bezbednost PP, posebno kod starijih učesnika.

Uprkos dokazima o zdravstvenim prednostima povremenog posta i njegovoj primenljivosti na mnoge bolesti, postoje prepreke za široko usvajanje ovih obrazaca ishrane u zajednici i od strane pacijenata. Prvo, ishrana od tri obroka sa grickalicama svaki dan je toliko ukorenjena u našoj kulturi da pacijenti ili lekari retko razmišljaju o promeni ovog obrasca ishrane. Obilje hrane i opsežan marketing u razvijenim zemljama su takođe velike prepreke koje treba prevazići. Drugo, prilikom prelaska na režim povremenog posta, mnogi ljudi će osetiti glad, razdražljivost i smanjenu sposobnost koncentracije tokom perioda ograničenja u ishrani. Međutim, ovi početni neželjeni efekti obično nestaju u roku od meseca dana i pacijente treba obavestiti o ovoj činjenici [2].

Uz ograničenja i rizike navedene napred treba upozoriti pacijente da obrasci ishrane u

kojima ne konzumiraju kalorije tokom dužeg vremenskog perioda mogu predstavljati opasnost za ljude sa dijabetesom koji koriste insulin ili su na drugi način skloni hipoglikemiji [42]. Takođe se preporučuje edukacija lekara da pacijentima sa nizom hroničnih stanja ili u riziku od takvih stanja, posebno onih stanja povezana sa prejedanjem i sedentarnim načinom života daju uputstva za povremeni post za prevenciju ili u sklopu ranog lečenja tih stanja.

Još jedan važan aspekt koji treba uzeti u obzir je da PP menja gastrointestinalni mikrobiom [43]. Čini se da režimi posta imaju pozitivan uticaj na mikrobiotu creva. Buduće studije koje karakterišu zdravstvene uticaje režima gladovanja na ljudsku mikrobiotu imaju potencijal da daju važan doprinos ovoj oblasti. Stoga će, takođe, biti važno ispitati promene u metabolitima koje proizvode crevne bakterije, fokusirajući se na molekularne mehanizme koji leže u osnovi efekata PP na ćelijsko starenje.

ZAKLJUČAK

Intermitentni post zavisi od koncepta označenog kao „metabolički prekidač“, koji uključuje promenu sa metabolizma zavisnog od glukoze tokom tipične ishrane, na ketone dobijene iz masnih ćelija tokom posta. „Metabolički prekidač“ može poboljšati regulaciju nivoa glukoze i smanjiti upalu. Stresno stanje posta takođe povećava autofagiju, koja uklanja oštećene molekule. S obzirom na ove fiziološke promene, povremeni post može doneti značajne dugoročne zdravstvene koristi. Eksperimentalni modeli PP na životinjama pokazuju da ovaj način ishrane poboljšava zdravlje ispitivanih životinja tokom čitavog životnog veka. Kliničke studije na humanim modelima su takođe pokazale značajne zdravstvene prednosti, iako su uglavnom uključivale relativno kratkoročne intervencije, tokom perioda od nekoliko meseci. Pretkliničke studije i klinička ispitivanja su pokazala da povremeni post ima širok spektar prednosti za mnoga zdravstvena stanja, kao što su gojaznost, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, neka maligna stanja i neurološki poremećaji. Veliki broj studija sugeriše da režimi povremenog posta mogu biti obećavajući pristup za gubitak težine i poboljšanje metaboličkog zdravlja za ljude koji mogu da tolerišu intervale bez hrane, ili jedu vrlo malo, u određenim časovima u danu ili danima u nedelji. Kod zdravih, normalne težine, ili gojaznih odraslih, malo je dokaza da su

režimi povremenih postova štetni fizički ili mentalno. Buduće studije treba da utvrde da li bi prednosti koje se vide na životinjskim modelima bile održive i pri dugogodišnjem povremenom postu kod ljudi različite starosne dobi i zdravstvenog statusa. Daljnjim razumevanjem procesa koji povezuju povremeni post sa

mnogim zdravstvenim prednostima, možda ćemo moći da razvijemo ciljane farmakološke terapije, uključujući i delovanje na mikrobiotu creva, koje oponašaju efekte povremenog posta bez potrebe da se suštinski menjaju navike u ishrani.

LITERATURA:

1. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24440038; PMCID: PMC3946160.
2. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541-2551.
3. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lPpe span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328:321-326. doi: 10.1126/science.1172539.
4. Gonidakis S, Finkel SE, Longo VD. Genome-wide screen identPPies Escherichia coli TCA-cycle-related mutants with extended chronological lPPespan dependent on acetate metabolism and the hypoxia-inducible transcription factor ArcA. *Aging Cell.* 2010;9:868-881. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00618.x.
5. Cahill GF, Jr Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.
6. Longo VD, Shadel GS, Kaeblerlein M, Kennedy B. Replicative and chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Metab.* 2012;16:18-31. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.002.
7. Sander Kersten The impact of fasting on adipose tissue metabolism *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*;2023;1868(3):159262. ISSN 1388-1981.
8. Eichhorn G, Groscolas R, Le Glaunec G, Parisel C, Arnold L, Medina P, Handrich Y. Heterothermy in growing king penguins. *Nat Commun.* 2011;2:435. doi: 10.1038/ncomms1436.
9. Skrha J, Kunesová M, Hilgertová J, Weiserová H, Krízová J, Kotlířková E. Shortterm very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res* 2005;54:33-9.
10. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:714-27.
11. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science.* 2018;362(6416):770-775.
12. Hwang, C.Y.; Choe, W.; Yoon, K.-S.; Ha, J.; Kim, S.S.; Yeo, E.-J.; Kang, I. Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients* 2022;14:4932.
13. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63-80.
14. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6216-20.
15. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lPPespan. *Ageing Res Rev* 2012;11:254-70.
16. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys *Science* 2009;325:201-4.
17. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489:318-21.
18. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 2017;8:14063.
19. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005;81:69-73.
20. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr* 2013;110:1534-47.
21. Herrington W, Lacey B, Sherliker P. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease *Circ Res.* 2016;18:535-546.
22. Chen Y, Su J, Yan Y. Intermittent fasting inhibits high-fat diet-induced atherosclerosis by ameliorating hypercholesterolemia and reducing monocyte chemoattraction *Front Pharmacol.* 2021;12:719750.
23. Wan R, Camandola S, Mattson M.P. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr.* 2003;133:1921-1929.
24. Razzak R.L., Abu-Hozappa B.M., Bamosa A.O. Assessment of enhanced endothelium-dependent vasodilation by intermittent fasting in Wistar albino rats *Indian J Physiol Pharmacol.* 2011;55:336-342.
25. Wan R, Weigand L.A., Bateman R. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability *J Neurochem.* 2014;129:573-580.
26. Ahmet I, Wan R, Mattson M.P. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats *J Card Fail.* 2010;16:843-853.
27. Shabkhizan R., Haiaty S., Moslehian M.S. The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting *Adv Nutr.* 2023;14:1211-1225.
28. Bencivenga L., De Souto Barreto P., Rolland Y. Blood pressure variability: a potential marker of aging *Ageing Res Rev.* 2022;80:101677.
29. Mualla O. et al. Risks and Benefits of Intermittent Fasting for the Aging Cardiovascular System *Canadian Journal of Cardiology.* 2024;40(8):1445-57.
30. Heilbronn L.K., Smith S.R., Martin C.K. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism *Am J Clin Nutr.* 2005;81:69-73.

31. Hoddy, K.K. Kroeger, C.M. Trepanowski, J.F. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:2524-2531.
32. Sedej, S. AbdellatPP, M. Metabolic therapy for managing heart failure with preserved ejection fraction *J Mol Cell Cardiol*. 2022;168:68-69.
33. Bartholomew, C.L. Muhlestein, J.B. Anderson, J.L. Association of periodic fasting lPPestyles with survival and incident major adverse cardiovascular events in patients undergoing cardiac catheterization *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28:1774-1781.
34. Palomar-Cros, A. · Andreeva, V.A. · Fezeu, L.K. Dietary circadian rhythms and cardiovascular disease risk in the prospective NutriNet-Santé cohort *Nat Commun*. 2023;14:7899.
35. Obermayer, A. · Tripolt, N.J. · Pferschy, P.N. Efficacy and safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-a randomized controlled trial *Diabetes Care*. 2023;46:463-468.
36. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab* 2014;20:991-1005.
37. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016;14:290.
38. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging* 2017;12:1419-28.
39. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255-60.
40. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1104-12.
41. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003;133: 1921-9.
42. Vega C.P. Is Intermittent Fasting Beneficial? <https://www.medscape.org/viewarticle/967107> (preuzeto 22.11.2024)
43. MaPPeld A, Bartolomaeus H, Löber U. et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients *Nat Commun*. 2021;12:1970.

UDK 615.2-053.9
COBISS.SR-ID 164984073

PRIDRŽAVANJE TERAPIJE LEKOVIMA KOD STARIJIH OSOBA: FAKTORI I STRATEGIJE ZA POBOLJŠANJE

Vladimir Petković (1), Jelena Horvat (1), Branislava Brestovački Svitlica (2,3)

1) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD; 2) UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD; 3) INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU DECE I OMLADINE VOJVODINE

Sažetak: Pridržavanje terapije lekovima predstavlja složen i višedimenzionalan problem u zdravstvenoj zaštiti. Analizirajući faktore koji utiču na pridržavanje terapije kod starih osoba identifikuju se tri glavne grupe: faktori povezani sa pacijentima, lekovima i okolinom. Pacijenti koji se suočavaju sa fizičkim, kognitivnim ili senzornim ograničenjima mogu imati poteškoća u pravilnom uzimanju lekova, dok nedostatak zdravstvene pismenosti može doprineti nedovoljnom razumevanju terapije. Složenost režima lečenja, nuspojave lekova i finansijski faktori takođe mogu uticati na pridržavanje terapije. Posledice nepridržavanja terapije lekovima mogu biti ozbiljne, uključujući nedovoljnu kontrolu bolesti, pogoršanje simptoma i bolesti, povećanje troškova zdravstvene zaštite i smanjenje kvaliteta života. Zbog toga su intervencije usmerene na poboljšanje pridržavanja terapije od ključnog značaja. Ove intervencije uključuju pojednostavljenje režima doziranja, upotrebu podsetnika, poboljšanu komunikaciju između pacijenta i lekara, kao i korišćenje savremenih tehnologija. Jasna i podržavajuća komunikacija između pacijenta i lekara može biti od suštinskog značaja za poboljšanje pridržavanja terapije kod starih osoba.

Ključne reči: pridržavanje terapije, starije osobe, komunikacija

UVOD

Starenje populacije predstavlja globalni fenomen koji ima značajan uticaj na zdravstvene sisteme i pružanje zdravstvene zaštite. Povećanje očekivanog trajanja života dovodi do većeg broja starijih osoba koje zahtevaju dugoročnu medicinsku terapiju radi održavanja zdravlja i kvaliteta života [1,2]. Međutim, pridržavanje propisane terapije kod starijih osoba često je problematično i može dovesti do suboptimalnih rezultata lečenja [2,3]. Pridržavanje terapije lekovima, odnosno uzimanje lekova u skladu sa propisanom dozom i rasporedom, od vitalnog je značaja za postizanje željenih zdravstvenih ishoda [4]. Istraživanja pokazuju da stariji odrasli često imaju nisku stopu pridržavanja terapiji, što može rezultovati komplikacijama, pogoršanjem bolesti i povećanim troškovima zdravstvene zaštite [5]. Stope nepridržavanja propisane terapije u literaturi se kreću od 16% do 76% kod osoba sa multimorbiditetom i starijih osoba sa kognitivnim oštećenjem u zavisnosti od dizajna studije [6,7]. Urađena je meta-analiza sa osam studija (n=8949) koje su koristile inkluzivnu definiciju multimorbiditeta za regrutovanje učesnika. Objedinjena prevalencija nepridržavanja je bila 42,6% (95% CI: 34,0-

51,3%, k=8, I²=97%, p<0,01). Ukupan raspon nepridržavanja je bio 7,0%-83,5%. Nije urađena stratifikacija ove analize prevalencije prema starosti, pa to potencijalno ograničava tumačenje ovih nalaza. Starost nije značajna korelacija u ovoj sintezi prediktora, a ranije je sugerisano da ne postoji konsenzus o starosti kao prediktoru nepridržavanja. Ipak, može biti uverljivo da su varijable različito povezane sa nepridržavanjem u različitim životnim fazama. Na primer, među analiziranim studijama, Domino i njegove kolege su prijavili niže nivoe nepridržavanja kod ljudi sa više bolesti, sa prosečnom starosti među učesnicima od 43 godine; Schuz i kolege su otkrili veće namerno nepridržavanje kod učesnika sa multiborbiditetom, sa prosečnom starošću od 73 godine. Istraživanje kako se nepridržavanje predviđa kliničkim i psihosocijalnim uticajima tokom životnog veka moglo bi da utiče na način intervencije usmerene prema životnoj dobi [6].

Rezultati su pokazali značajnu pozitivnu korelaciju između lekarske pismenosti, samoeфикаsnosti i pridržavanja lekova kod starijih odraslih osoba sa multimorbiditetom. Slični nalazi su prijavljeni u prethodnim studijama koje su uključivale grupe pacijenata, kao što su hipertenzivni pacijenti.

Konkretno, pacijenti sa nižom medicinskom pismenošću pokazali su nižu stopu pridržavanja leka. Ovo se može pripisati činjenici da niži nivo medicinske pismenosti povećava verovatnoću pogrešnog razumevanja bolesti, što posledično dovodi do nepoštovanja ponašanja u vezi sa lekovima. Stoga je od ključne važnosti da se proceni medikamentozna pismenost i da se razviju efikasne intervencije koje imaju za cilj poboljšanje medikamentozne pismenosti kod starijih odraslih osoba sa multimorbiditetom. Vredi naglasiti da je poboljšanje samoefikasnosti važna intervencija za poboljšanje pridržavanja lekova u kliničkoj nezi. Zdravstveni radnici mogu pružiti informacije o upravljanju lekovima i individualizovanom vođenju, ohrabriti i pomoći u rešavanju pojedinačnih problema i stvoriti uspešna iskustva u vezi sa primenom odgovarajućih lekova. Stariji pacijenti sa multimorbiditetom, takođe, mogu da se pridruže grupama za podršku vršnjacima kako bi podelili savete i tehnike za pridržavanje lekova sa kolegama pacijentima kako bi im pomogli da se osećaju sigurnije u upravljanju svojim lekovima. Sistematski pregled je pokazao da intervencije samoupravljanja i elektronske zdravstvene intervencije mogu biti efikasne u poboljšanju pridržavanja lekova kod starijih osoba sa multimorbiditetom [8].

Nepridržavanje propisane terapije lekovima može imati ozbiljne posledice po zdravlje svih, a posebno starijih pacijenata [4,9]. Nepravilno uzimanje ili preskakanje doza može smanjiti efikasnost lečenja i dovesti do nedovoljne kontrole bolesti [7]. Zatim, nedostatak pridržavanja terapije može dovesti do pogoršanja simptoma i bolesti, što može rezultirati komplikacijama ili neželjenim efektima bolesti i lošijim ishodima [9]. U vezi sa tim, loše pridržavanje terapiji može zahtevati dodatne medicinske intervencije, promenu lekova ili produženje trajanja terapije [4]. Pored toga, mogu se povećati troškovi zdravstvene zaštite usled potrebe za dodatnim lečenjem ili hospitalizacijom [10]. Pogoršanje zdravstvenog stanja utiče na kvalitet života pacijenta i njihovu sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Zbog svega navedenog, važno je da pacijenti, posebno stariji, prate svoju terapiju lekovima u skladu sa uputstvima lekara, kako bi se postigla optimalna kontrola bolesti i smanjile moguće komplikacije [9].

Razumevanje faktora koji utiču na pridržavanje terapije lekovima kod starih osoba

ključno je za razvoj efikasnih intervencija usmerenih na poboljšanje pridržavanja i unapređenje zdravstvenih ishoda [5,7].

Cilj ovog rada je da predstavi najvažnije faktore koji utiču na pridržavanje terapije kod starijih osoba i potencijalne strategije za poboljšanje pridržavanja terapije.

Definisanje pojmova

Nepridržavanje terapiji lekovima je složen i višedimenzionalni problem zdravstvene zaštite [5]. Pridržavanje se definiše kao stepen u kojem su pacijenti u stanju da prate preporuke za propisane tretmane [11]. Povinovanje terapiji (ili Usklađenost sa lečenjem) (*compliance*), pridržavanje (*adherence*), istrajnost, dužina uzimanja lekova bez prekida (*persistence*) i usaglašenost (*concordance*) su termini koji se koriste u vezi sa suboptimalnim uzimanjem propisane terapije lekovima [2]. Iako se često koriste kao sinonimi, pružaju različite poglede na odnos između pacijenta i zdravstvenog radnika i odgovarajućeg uzimanja lekova. Usklađenost ili komplijansa se definiše kao pacijentovo praćenje preporuka lekara, dok pridržavanje predstavlja usklađenost ponašanja s preporukama. Perzistencija (istajnost) meri dužinu vremena između prvog i poslednjeg uzimanja leka u slučajevima kada pacijent prekida uzimanje terapije relativno brzo nakon početka lečenja [2,5].

Od velikog značaja za razvoj efikasnih intervencija usmerenih na poboljšanje pridržavanja terapiji lekovima je svest o namernom i nenamernom nepridržavanju [11]. Namerno nepridržavanje se može smatrati procesom u kome pacijent aktivno odlučuje da ne koristi tretman, ili da ne sledi preporuke za lečenje [2]. Nenamerno nepridržavanje odnosi se na neplanirano ponašanje i manje je povezano sa verovanjima i nivoom spoznaje nego namerno nepridržavanje. Nenamerno pridržavanje može biti rezultat zaboravljanja i nepoznavanja tačnog načina upotrebe lekova [2].

FAKTORI KOJI UTIČU NA PRIDRŽAVANJE TERAPIJE LEKOVIMA KOD STARIH OSOBA

Postoji mnogo faktora koji mogu uticati na pridržavanje terapije lekovima kod starih osoba [1,5]. Generalno mogu se podeliti u tri velike grupe: faktori povezani sa pacijentom, faktori u vezi sa lekovima i socijalni i ekonomski faktori.

1) Faktori povezani sa pacijentom

Stariji pacijenti, posebno oni koji se suočavaju sa fizičkim, kognitivnim ili senzornim ograničenjima, mogu imati poteškoća u pravilnom uzimanju lekova [1,10,11]. Na primer, osobe sa artritisom mogu imati poteškoće sa otvaranjem bočica lekova, dok osobe sa demencijom mogu zaboraviti da uzmu lekove ili ih uzimati u pogrešnoj dozi [11].

Nedostatak razumevanja o važnosti pridržavanja terapije može dovesti do nepravilnog uzimanja lekova, kao što su preskakanje doza ili nepravilno doziranje [12]. Zatim, nedostatak razumevanja o posledicama nepridržavanja terapije može dovesti do potcenjivanja ozbiljnosti bolesti ili nedostatka svesti o potencijalnim komplikacijama [13]. Pored toga, može se povećati rizik od grešaka u uzimanju lekova, što može smanjiti efikasnost terapije i dovesti do loših zdravstvenih ishoda. Starijim osobama kod kojih postoji nedostatak razumevanja važnosti pridržavanja terapije može biti potrebna dodatna edukacija i podrška od strane zdravstvenih radnika, kako bi se poboljšalo pridržavanje terapije i postigli bolji zdravstveni ishodi [2,7]. Stariji pacijenti sa većim nivoom zdravstvene pismenosti obično su bolje informisani o svojim lekovima, razumeju važnost pravilnog uzimanja lekova i mogućih nuspojava [10]. Sposobniji su da pravilno razumeju uputstva o lekovima koje im je dao zdravstveni radnik, uključujući doziranje, način primene i vreme uzimanja leka [7]. Zatim, skloniji su postavljanju relevantnih pitanja o svojim lekovima, što može poboljšati njihovo razumevanje i smanjiti rizik od grešaka u uzimanju lekova. Pored toga, bolje procenjuju tačnost informacija o lekovima koje pronalaze na internetu ili drugim izvorima, čime se smanjuje rizik od prihvatanja netačnih ili nepouzdatih informacija [10]. Uzimajući u obzir ove faktore, poboljšanje nivoa zdravstvene pismenosti kod starijih osoba može biti ključno za unapređenje pridržavanja terapije lekovima i poboljšanje njihovog zdravlja i kvaliteta života [11].

2) Faktori u vezi sa lekovima

Složenost režima lečenja ima značajan uticaj na pridržavanje terapije kod starih osoba iz više razloga. Prvo, stariji pacijenti često imaju hronične bolesti koje zahtevaju uzimanje terapije različitim lekovima [1,12]. Sa povećanjem broja lekova, povećava se i složenost terapijskog režima, što može otežati

praćenje i uzimanje propisanih lekova u pravilnom vremenskom rasporedu [5]. Drugo, složenost režima lečenja može se manifestovati kroz različite načine primene lekova, poput oralnih tableta, kapi, injekcija, flastera. Raznolikost načina primene lekova može dodatno komplikovati pridržavanje, posebno ako pacijent nije u stanju da samostalno primeni određene oblike lekova, ili ako se javljaju neželjeni efekti kao posledica određenog načina primene [11]. Treće, različite instrukcije o uzimanju lekova, kao što su različiti rasporedi doziranja, specifični uslovi uzimanja [npr. pre jela, ili posle jela], ili zahtevi vezani za hranu [npr. uzimanje više vode] mogu dodatno otežati pridržavanje terapije [14]. Meta analiza 76 studija je pokazala da se 72% pacijenata na režimu jednom dnevno pridržavalo terapije, 69% sa režimom dva puta dnevno, 65% sa režimom tri puta dnevno, a 51% sa režimom četiri puta dnevno [15].

Prisustvo neugodnih nuspojava lekova može značajno uticati na pridržavanje terapije lekovima kod starijih osoba [7]. Neugodne nuspojave lekova mogu otežati pridržavanje terapije kod starijih osoba, smanjujući kvalitet života i motivaciju za uzimanje lekova. Strah od nuspojava može dovesti do nepridržavanja terapije, čak i ako su one retke ili blage. Osim toga, mogu samoinicijativno prekinuti terapiju ako osećaju neugodne nuspojave, što može dovesti do nedostatka efikasnosti lečenja. Stariji pacijenti sa nuspojavama mogu zahtevati podršku zdravstvenih radnika za nastavak terapije i efikasnost lečenja. Upravljanje nuspojavama lekova i pružanje podrške može biti ključno za poboljšanje pridržavanja terapije kod starijih osoba [13].

3) Socijalni i ekonomski Faktori

Socijalni faktori mogu imati značajan uticaj na pridržavanje terapije lekovima kod starih osoba [5]. Osobe koje žive same ili nemaju podršku porodice i prijatelja mogu se osećati usamljeno i depresivno, što može dovesti do nedostatka motivacije za pridržavanje terapije [7]. Ograničen pristup zdravstvenim uslugama, poput teškoća sa prevozom do lekara ili apoteka, može otežati starijim osobama da redovno preuzimaju svoje lekove. Takođe, finansijski faktori mogu biti prepreka za pravilno uzimanje lekova, jer neki lekovi mogu biti skupi ili nisu pokriveni zdravstvenim osiguranjem [1,16]. Visoki troškovi lečenja kod starih osoba mogu

ograničiti pristup određenim terapijama ili prisiliti pacijente da biraju između različitih lekova, što može uticati na pridržavanje terapije [5,16].

INTERVENCIJE USMERENE NA POBOLJŠANJE PRIDRŽAVANJA TERAPIJE LEKOVIMA

Intervencije usmerene ka nenamernom nepridržavanju uključuju pojednostavljenje režima doziranja, podsetnike, poboljšanu komunikaciju između pacijenta i lekara, individualizovan pristup svakom pacijentu i uvođenje ili poboljšanje savetovanja pacijenata [7,15,17-19].

Pokušaji povećanja adhirencije se sve više koriste savremenim tehnologijama [2,4,7]. Trenutno se internet i mobilni telefon često koriste u intervencijama za povećanje pridržavanja [19]. Sve se više koristi usluga kratkih poruka [SMS] koja podsećaju pacijente da uzimaju lekove. SMS omogućava trenutnu isporuku kratkih tekstualnih poruka pojedincima u bilo koje vreme, mesto i okruženje. Kao takvo, SMS podsećanje je jednostavan metod sa niskom nametljivošću i relativno niskom cenom [2,4]. Potsetnik (reminder) putem alarma sa telefona svaki dan u vreme uzimanja leka je takođe, efikasna intervencija.

Komunikacija između pacijenta i lekara je od najveće važnosti, posebno kada se govori o pridržavanju terapije [12,17,19]. Zdravstveni radnici nikada ne bi trebalo da pretpostavljaju da se pacijent pridržava terapije [20]. Takođe se preporučuje ispitivanje pacijenata o navikama upotrebe lekova [2]. U studiji Van Dulmena i Van Bijvena, lekarima opšte prakse su pokazani video snimci njihovih konsultacija. Nakon toga su ih pitali zašto nisu postavili određena pitanja, ili zašto su neka pitanja pacijenata ignorisana. Lekari opšte prakse su često navodili nedostatak vremena kao razlog za to, ali je postojao i element pretpostavke da se pacijent pridržava terapije [20]. Kroz jasnu komunikaciju, lekar može pružiti

detaljne informacije o važnosti terapije, njenim ciljevima, doziranju, načinu primene i mogućim nuspojavama, što može poboljšati razumevanje pacijenta i motivisati ih da se pridržavaju terapije [20]. Pored toga, efikasna komunikacija može pomoći u postavljanju realnih očekivanja u vezi sa terapijom, što može smanjiti frustracije i povećati motivaciju pacijenta za pridržavanje terapije [19]. Kroz empatičnu i podržavajuću komunikaciju, lekar može pružiti emocionalnu podršku i motivisati starije pacijente da se pridržavaju terapije čak i u slučaju nuspojava ili teškoća. Na taj način lekar omogućava pacijentima da postavljaju pitanja i izraze svoje brige ili nedoumice u vezi sa terapijom, što može doprineti boljem razumevanju i saradnji [12].

ZAKLJUČAK

Pridržavanje terapije kod svih pacijenata a posebno starih ljudi ima mnogo veći uticaj nego što se obično pretpostavlja. Osim što direktno utiče na njihovo zdravlje, pridržavanje terapije može takođe, imati značajan uticaj na njihovu emocionalnu dobrobit i socijalnu interakciju. Stariji ljudi koji se pridržavaju svojih terapijskih planova često imaju veću samostalnost i osećaj kontrole nad svojim životom, što može doprineti povećanju njihovog kvaliteta života. Pored toga, pridržavanje terapije može pomoći u održavanju stabilnih fizičkih stanja, sprečavanju komplikacija i smanjenju rizika od hitnih medicinskih intervencija. Ovo je od izuzetne važnosti kod starijih osoba, čije telo može postati sve osetljivije na promene i nedostatke u terapijskom pristupu. Razumevanje važnosti pridržavanja terapije može pomoći starijim osobama da održe aktivniji i nezavisniji stil života, što je od presudne važnosti za njihovu dobrobit. Identifikovanjem i rešavanjem specifičnih potreba ove populacije, zdravstveni radnici mogu poboljšati ishode pacijenata, smanjiti troškove zdravstvene zaštite i poboljšati ukupan kvalitet života starijih odraslih osoba.

LITERATURA:

1. Kim JS, Kim E. Subjective memory complaints and medication adherence among hypertensive Korean older adults with multimorbidity: mediating effect of depression and social support. *BMC Public Health*. 2024;24(1):585. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18061-4>
2. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:675-82. <https://doi.org/10.2147/PPAS.S29549>
3. He X, Wang X, Wang B, Zhu A. The Association Between Mild Cognitive Impairment and Medication Non-adherence Among Elderly Patients With Chronic Diseases. *Cureus*. 2023;15 (10):e47756. <https://doi.org/10.7759/cureus.47756>
4. Shin J, Jang J, Afaya A. Effectiveness of eHealth interventions targeted to improve medication adherence among older adults with mild cognitive impairment: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(11):e060590. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060590>
5. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an [updated] overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8 (1):112. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>
6. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, et al Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(9):e044987. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044987>
7. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(3):165-77. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.04.004>
8. Wang W, Luan W, Zhang Z, et al. Association between medication literacy and medication adherence and the mediating effect of self-efficacy in older people with multimorbidity. *BMC Geriatr*. 2023;23:378. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04072-0>. PMID: PMC10280829 PMID: 37337135
9. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(11):2464-2478. <https://doi.org/10.1111/bcp.14075>
10. Jia Q, Wang H, Wang L, Wang Y. Association of Health Literacy With Medication Adherence Mediated by Cognitive Function Among the Community-Based Elders With Chronic Disease in Beijing of China. *Front Public Health*. 2022;10:824778. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.824778>
11. Baby B, McKinnon A, Patterson K, et al Tools to measure barriers to medication management capacity in older adults: a scoping review. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04893-7>
12. Kvarnström K, Airaksinen M, Liira H. Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners. *BMJ Open*. 2018;8:e015332. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015332>
13. George A, K.Rajan N, Joy J. et al. Medication Adherence in Elderly: A Review Article. *JMSCR*. 2020;8(7):566-68. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v8i7.92>
14. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, Orlu M, Davis D, Rawle M. Factors associated with medication adherence in older patients: A systematic review. *Aging Med [Milton]*. 2018;1(3):254-266. <https://doi.org/10.1002/agem.2.12045>
15. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2>
16. Dusetzina SB, Besaw RJ, Whitmore CC, Mattingly TJ 2nd, Sinaiko AD, Keating NL, et al. Cost-Related Medication Nonadherence and Desire for Medication Cost Information Among Adults Aged 65 Years and Older in the US in 2022. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2314211. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.14211>
17. Jeon HO, Chae MO, Kim A. Effects of medication adherence interventions for older adults with chronic illnesses: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*. 2022;13(5):328-340. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2022.0168>
18. Pratiwi H, Kristina SA, Widayanti AW, Prabandari YS, Kusuma IY. A Systematic Review of Compensation and Technology-Mediated Strategies to Maintain Older Adults' Medication Adherence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(1):803. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010803>
19. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, Ferdinand KC, Pavlik VN, Egan BM, et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(1):e1-e14. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000203>
20. Van Dulmen S, Van Bijnen E. What makes them [not] talk about proper medication use with their patients? An analysis of the determinants of GP communication using reflective practice. *IJPCM*. 2011;1(1):27-34. <https://doi.org/10.5750/ijpcm.v1i1.4>

UDK 616.831.9-002
COBISS.SR-ID 165044745

MENINGEALNI SINDROM

Dejan Bogdanović, Jelena Miljković, Slaviša Đorđević

DOM ZDRAVLJA LEBANE, SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU ODRASLOG STANOVNIŠTVA, LEBANE

Sažetak: Meningitisi predstavljaju zapaljenje mekih moždanica mozga i kičmene moždine koji se karakterišu prisustvom polimorfonuklearnih leukocita u likvoru, a prouzrokuju ih različite bakterije, virusi, paraziti i dr. Pojam meningealnog sindroma znači da se radi o nadražaju meninga (meningizam) ili o zapaljenjskom procesu na njima (meningitis) i predstavlja indikaciju za punkciju cerebrospinalnog likvora koja jedino omogućuje razlikovanje meningizma od meningitisa. Meningizam i meningitis se ne mogu međusobno razlikovati na osnovu kliničke slike, jer nema: nijednog - znaka koji se javlja kod meningitisa, a ne i kod meningizma, i obrnuto; nema razlike u intenzitetu meningealnih simptoma kod meningitisa od onog kod meningizma; nema nijedne afekcije koja bi mogla biti praćena meningitisom, a ne bi mogla biti praćena meningizmom.

Ključne reči: meningitis, zapaljenjski proces, moždanice, meningealni sindrom

UVOD

Meningitisi predstavljaju zapaljenje mekih moždanica a redje i mozga (meningoencefaltis) koji se karakterišu prisustvom polimorfonuklearnih leukocita u likvoru, a prouzrokuju ih različite bakterije, virusi, paraziti i dr.

Pojam meningealnog sindroma znači da se radi o nadražaju meninga (meningizam) ili o zapaljenjskom procesu na njima (meningitis) i predstavlja indikaciju za punkciju cerebrospinalnog likvora koja jedino omogućuje razlikovanje meningizma od meningitisa.

Meningizam i meningitis se ne mogu međusobno razlikovati na osnovu kliničke slike, jer nema:

1. Nijednog znaka koji se javlja kod meningitisa, a ne i kod meningizma, i obrnuto,
2. Nema razlike u intenzitetu meningealnih simptoma kod meningitisa od onog kod meningizma,
3. Nema nijedne afekcije koja bi mogla biti praćena meningitisom, a ne bi mogla biti praćena meningizmom.

ETIOLOGIJA MENINGEALNOG SINDROMA

Meningitise mogu izazvati infektivni agensi, alergijske, toksične, fizičke i hemijske nokse.

1. Bakterijske meningitise izazivaju piogene klice: meningokok, pneumokok, stafilokok, streptokok, Klebsiellapneumoniae, hemofilus influenza, proteus itd.
2. Virusne meningitise izazivaju: virus poliomielitisa, ECHO, Coxackie, Armstrong, virus parotitisa, herpes zostera, influenza, mononukleoza, adenovirusi, arbo-virusi.
3. Spirohetozne i rikecijalne meningitise izazivaju leptospire, bleđa spiroheta i sve rikecije.
4. Gljivični meningitis obično izaziva Candida.
5. Parazitarni meningitis izazivaju askaride, trihinele, tenije.
6. Meningitisi izazvani hemijskim agensima nastaju usled endogenih toksina (urea) ili udisanjem otrovnih gasova [1].

Bakterijski meningitis je najčešći oblik infektivnog procesa koji pogađa CNS. Učestalost je 0,13 do 0,4, a u prevremeno rođene dece 1,36-2,5/1 000 živorođene dece. Predisponirajući faktori uključuju NN male gestacijske zrelosti, prerano prskanje vodenjaka, carski rez, kateterizaciju, i dugotrajnu rehidraciju. Meningokela i spina bifida mogu dovesti do meningitisa direktnom infekcijom meninga [2].

Šema 1. Klasifikacija izazivača meningitisa
preuzeto iz Kolar J. Neurologija. Stomatološki fakultet u Pančevu.
2021.

Klasifikacija:
Mikrobijski meningitisi Virusni meningitisi Rikecijski meningitisi Pararikecijalni meningitisi Bakterijski meningitisi Mikotični meningitisi
Konkomitirajući meningitisi Para - i postinfektivni meningitisi Postvakcinalni meningitisi
Tokso-alergični meningitisi Meningitis collateralis s. sympathica Meningitis u toku opštih infekcija Meningitis toxica (u užem smislu) Meningitis allergica
Iritativni meningitisi Meningitis posle punkcije likvora Meningitis posle introdukcije heterogenih supstanci Meningitis posle meningealnog krvavljenja Meningitis usled insolacije Meningitis usled cerebralnih ognjišta

Najčešći prouzrokovaci neonatalnog meningitisa su Gram negativne bakterije, najznačajnija je *E. coli*. Neonatalni meningitis javlja se u dva oblika, rani neonatalni meningitis izazvan je Gram pozitivnim kokama u 1/3 obolele novorođenčadi. *E. coli* može da se javi sporadično, ponekad u vidu epidemije u odeljenjima za novorođenčad [3]. Ostali prouzrokovaci uključuju *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Salmonelu*, *Pneumococcus* i *Staphylococcus*, dok su *Meningococcus* i *Listeria monocytogenes* ređe izolovani. Retko se sreću i druge bakterije kao što su *Citrobacter* i *Campylobacter* [3,4].

PATOANATOMSKE PROMENE MENINGEALNOG SINDROMA

Kod gnojnog meningitisa prisutne su promene u mekim moždanim opnama, s nakupljanjem gnojnog eksudata u subhondralnom prostoru i komorama. To dovodi do porasta intrakranijalnog pritiska i ponekad do okluzije komora, što može uzrokovati piocefalos. Gnojni eksudat se nakuplja na bazi mozga i konveksitetima, često kod pneumokoknog meningitisa. Inflamacija može zahvatiti kranijalne nerve, uzrokujući slepilo,

gluvoću ili paralize. Endotoksin meningokoka izaziva trombozu, krvarenja i perivaskularne infiltrate, što dovodi do degenerativnih promena u organima i tkivima, naročito u koži, mozgu i nadbubrežnim žlezdama. Edem mozga može nastati zbog pada pH likvora i toksičnih faktora bakterija, što uzrokuje ishemiju i poremećaj svesti. Eksudat se može organizovati, stvarajući priraslice koje mogu izazvati hidrocefalus [5].

PATOGENEZA MENINGEALNOG SINDROMA

Bakterije kao što su *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *E. coli* preživljavaju odbrambene mehanizme organizma, vezujući se za ćelije sluznice. Kapsularni polisaharid bakterija sprečava fagocitozu i omogućava im da izbegnu komplementarni sistem. Nakon što prežive u intravaskularnom prostoru, bakterije dospevaju u subarahnoidalni prostor, gde su odbrambeni mehanizmi organizma nedovoljni. Inflamacija u subarahnoidalnom prostoru dovodi do povećanja komplementa u likvoru, dok su koncentracije imunoglobulina niske, što doprinosi imunodeficijenciji tog prostora tokom bakterijskog meningitisa [5].

PATOFIZIOLOGIJA MENINGEALNOG SINDROMA

U eksperimentalno izazvanim infekcijama utvrđeno je da subkapsularne komponente bakterije (ćelijski zid i liposaharid ili endotoksin) predstavljaju značajnije determinante nego komponente koje se nalaze na površini bakterije. Na primer, u ćelijskom zidu *S. pneumoniae* nalaze se dva glavna polimera: peptidoglikan i ribitol-fosfat teihoična kiselina. Prvi dovodi do inflamacije za 24 sata, drugi za 5 časova [5].

Oštećenje hematoencefalne barijere

Hematoencefalna barijera odvaja cerebrospinalni likvor i moždano tkivo od intravaskularnog prostora, a glavna mesta su arahnoidalna membrana, epitel horioidnog pleksusa i endotel cerebralnih kapilara. Ovi kapilari predstavljaju primarno mesto oštećenja s obzirom na to da endotel ima jedinstvena ultrastrukturalna svojstva - retke plazmalemalne vezikule i kontinuirane intracelularne čvrste spojeve koji ga čine otpornim [5,6].

Interakcija između leukocita i endotelnih ćelija

Sastavni deo zapaljenjske reakcije u toku bakterijskog meningitisa je izlazak cirkulišućih leukocita, prvenstveno neutrofila, iz krvi u

cerebrospinalni likvor, što zavisi od niza interakcija između endotela i leukocita. Otpočinjanjem akutne zapaljenjske reakcije, cirkulišući leukociti bivaju aktivisani većim brojem zapaljenjskih medijatora, na primer komponentama komplementa, citokinina, bakterijskim liposaharidom, što dovodi do njihove sekvestracije u mikrocirkulaciji, delom usled smanjene plastičnosti, delom usled povećane adhezivnosti za endotel [5].

Promene intrakranijalnog pritiska i cerebralnog protoka krvi

Intrakranijalni pritisak često je povećan u toku bakterijskog meningitisa i može prouzrokovati cerebralnu hernijaciju koja ugrožava život bolesnika. U prvim satima infekcije cerebralni protok krvi povećava se za 100-200%, što uz moždani edem dovodi do intrakranijalne hipertenzije.

Sa progrediranjem infekcije protok krvi kroz mozak se smanjuje uz istovremeno povećanje intrakranijalnog pritiska i razvijanje

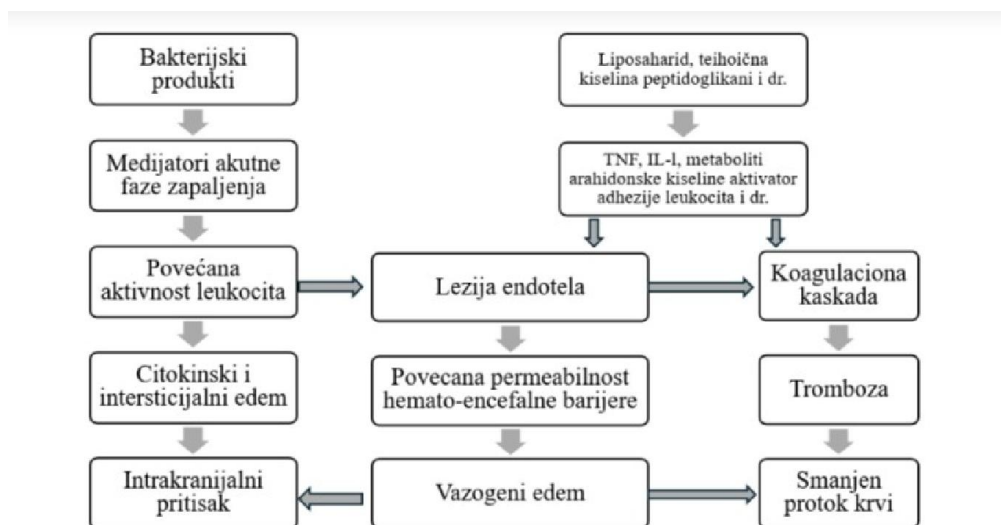
vaskulitisa. Kod približno 30% odojčadi i dece obolele od bakterijskog meningitisa protok krvi u mozak se smanjuje za 30 do 70%. Faktori koji mogu da objasne povezanost smanjenog cerebralnog krvnog protoka i nepovoljnog ishoda oboljenja su nedovoljno dopremanje energetskeg supstrata, povećani metabolički zahtevi ili neefikasno korišćenje supstrata.

Pretpostavlja se da metabolička encefalopatija nastaje posredstvom slobodnih radikala, endotoksina, prostaglandina ili drugih neurotoksina koji se oslobađaju u toku infekcije. Ovde treba spomenuti i prisustvo moždanog edema koji je u korelaciji sa stepenom proteinorahije, mada nastaje i usled hiponatremije koja se javlja usled neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona [5].

Ishod bakterijskog meningitisa zavisi od vrednosti cerebralnog perfuzionog pritiska. Najveći morbiditet i mortalit utvrđen je kod dece, kod kojih je cerebralni perfuzioni pritisak bio manji od 30-50 mmHg.

Slika 1. Patofiziologija bakterijskog meningitisa

preuzeto iz: Kolar J. Neurologija. Stomatološki fakultet u Pančevu. 2021.



KLINIČKA SLIKA

Meningitis cerebrospinalis epidemica

Kliničke manifestacije bakterijskog meningitisa u novorođenčadi nisu karakteristične

Šema 2. Simptomatologija meningitisa

preuzeto iz: Wadsworth AW, Garvey KL, Goodman DM, Landerdare DS, The Journal of Pediatrics. 2023.

Simptomatologija
Glavobolja
Znaci nadražaja spinalnih korenova Ukočenost vrata Vujićevi fenomeni: Rotacioni fenomeni nogu i pronacioni fenomeni ruku Fenomen vrata (gornji Brudzinskijev znak) Kernigov znak Kolateralni fenomen nogu (donji Brudzinskijev znak)
Znaci nadražaja bulbarnih centara Povraćanje Bradikardija Respiratorni poremećaji
Znaci nadražaja nervnog stabla na bazi mozga (bazilarni znaci) Povrede motornih nerava: III- strabizam, mioza V- trizmus VII - rizussardonicus Neuritis nervi optici Papila stagnans
Opšti nervni znaci: Vazomotorni poremećaji: pojačan dermografizam Senzitivni poremećaji: hiperestezija Senzorijelni poremećaji: fotofobija

Simptomatologija meningitisa obuhvata tri glavna sindroma: infektivni, meningealni i likvorni.

I. INFektivNI SINDROM

Početni simptomi uključuju fleksibilnost, opštu slabost i anoreksiju.

II. MENINGEALNI SINDROM

Ovaj sindrom nastaje kao posledica povećanog intrakranijalnog pritiska i razvija se brzo (1-3 dana). Kliničke manifestacije su:

Glavobolja - Intenzivna i stalna, ne popušta ni nakon uzimanja analgetika. Kod dece se javlja kao nemir, plač i stalno pomeranje glave.

Povraćanje - Nema olakšanja nakon povraćanja; naziva se "centralno povraćanje".

Napetost fontanele - Povećan intrakranijalni pritisak kod odojčadi sa nezatvorenom fontanelom.

Meningealni znaci - Ukočen vrat, znak Kerniga, Brudzinski; refleksi usled pritiska na mozak.

Pojačan senzibilitet - Fotofobija, hiperakuzija, bolna palpacija mišića.

Neurovegetativni poremećaji - Cerebralno povraćanje, bradikardija, opstipacija, izražen dermografizam.

Poremećaj svesti - Od pospanosti do kome, uzrokovan temperaturom, zapaljenjem, edemom i intrakranijalnim pritiskom.

III. LIKVORNI SINDROM

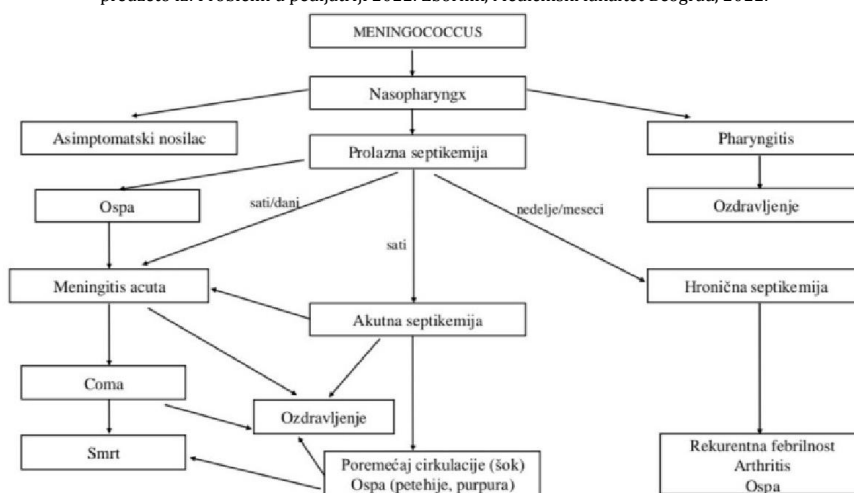
Obuhvata promene likvora koje prate akutno zapaljenje leptomeninga:

Bistar likvor - Normalan, kao kod seroznog meningitisa, sa pozitivnom Pandyjevom reakcijom.

Mutan likvor - Indikacija purulentnog meningitisa.

Slika 2. Tok meninkokokne infekcije

preuzeto iz: Problemi u pedijatriji 2022. Zbornik, Medicinski fakultet Beograd, 2022.



DIJAGNOZA MENINGEALNOG SINDROMA

Dijagnoza neonatalnog meningitisa postavlja se putem anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza, pre svega lumbalne punkcije. Analiza likvora uključuje:

- Broj leukocita u likvoru
- Diferencijacija ćelijskih elemenata
- Orijentaciono određivanje nivoa proteina pomoću Pandyjevog reagensa
- Mikroskopski pregled likvora obojenog po Gramu
- Mikroskopski pregled sedimenta likvora
- Nivo šećera u likvoru i krvi
- Kvantitativna analiza proteina u likvoru
- Kultura likvora
- Ostale laboratorijske analize uključuju:
- Pregled fundusa
- EEG

- ECHO mozga
- Koprokulturu
- Urinokulturu
- Hemokulturu
- Bris ždrela
- Krvna sliku
- Sedimentaciju eritrocita
- Jonogram
- C-reaktivni protein

Takođe se mogu koristiti: imunoelektroforeza, Latex-aglutinacija, ELISA-test, Limusin-test, i drugi. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i nalaza likvora iz lumbalne punkcije, pri čemu je likvor obično zamućen. Metod za detekciju bakterija je mikroskopski pregled sedimenta likvora obojenog po Gramu.

Tabela 1. Karakteristike normalnog likvora i likvora uzetog od bolesnika sa različitim vrstama meningitisa
preuzeto iz: Kolar J. Neurologija. Stomatološki fakultet u Pančevu. 2021.

VRSTE MENINGITISA				
Karakteristike likvora	Normalan	Bakterijski	Virusni leptospirozni	Tuberkulozni
Izgled	bistar	mutan/gnojav	Bistar opalescentan	bistar/opalescentan
Broj leukocita u mm ³	(<10)	(10-3000)	(10-1000)	(10-1000)
Uobičajen broj	0-5	>1000	<200	<200
Vrsta leukocita	limfociti	polimorfonuklear i (PMN)	limfociti (u poč. 10% PMN)	limfociti (u poč. 20-30%)
Proteini g/l	0.15-0.4	0,5-5,0+	0.5-1,0	1,0-6,0+
Glukoza u mmol/l	2.55-5.5 ili 55-60% gluk. u krvi	Veoma nizak nivo (čak i do 0)	normalan	nizak nivo
Bojenje po Gramu sedimenta	nema bakterija	+(80%)	nema bakterija	+(80%) bojenje po Ziehl-Nielson-u
Bakterijska kultura	negativna	+ (90%)	negativna	+ (85%)

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U diferencijalnoj dijagnozi bakterijskog meningitisa razmatraju se sledeće bolesti:

- Virusni meningitisi,
- TBC meningitisi,
- Leptospirozni meningitisi,
- Gljivični meningitisi,
- Parazitarni meningitisi,
- Apsces mozga,
- Tumor mozga,
- Ruptura krvnog suda,
- Febrilne konvulzije, i druge.

KOMPLIKACIJE MENINGEALNOG SINDROMA

Komplikacije meningitisa mogu uključivati:

- Subduralnu efuziju (nakupljanje tečnosti u subduralnom prostoru, što se manifestuje povišenom temperaturom, konvulzijama, somnolencijom, uznemirenošću, napetom fontanele i dr.),
- Ventrikulitis,
- Formiranje apscesa ili hidrocefalusa,
- Oštećenje kranijalnih i/ili spinalnih nerava.

PROGNOZA BAKTERIJSKOG MENINGITISA

Prognoza akutnog bakterijskog meningitisa zavisi od šest ključnih faktora: uzrasta deteta, vrste bakterije, brzine dijagnoze, stanja svesti, prisustva konvulzija i ozbiljnih mehaničkih komplikacija. Pneumokokni meningitis ima veće šanse za komplikacije i viši procenat smrtnosti (20%) u poređenju sa meningokoknim i hemofilus influenzae meningitisom (5-10%). Smrtni ishod nastaje u 40-60% slučajeva kod novorođenčadi, dok neurološke posledice (hidrocefalus, konvulzije, psihomotorna retardacija i dr.) registruju se kod 31-56% preživele dece.

VIRUSNI MENINGITIS ETIOLOGIJA

Virusni meningitis najčešće izazivaju enterovirusi (ECHO i Coxsackie virusi), mumps-virus, a ređe i virusi poput limfocitarnog horiomeningitisa (LCM), herpes virusa, adenovirusa, citomegalovirusa, Epstein-Barrovog virusa, Herpes-zoster virusa, virusa influenze, morbila, rubeole i arbovirusa. U našoj zemlji, najčešći uzročnici su enterovirusi i virus parotitisa. Virusni meningitisi čine 60-70% svih meningitisa. Enterovirusi se prenose fekalno-oralnim putem, obično tokom letnjih meseci i najčešće pogađaju decu do 10 godina. Mumps-virus se prenosi kapljično, izazivajući epidemije svaka 3-4 godine, najčešće kod dece između 5-12 godina. Virus limfocitarnog horiomeningitisa se javlja sporadično, uglavnom u zimskim mesecima, i prenosi se od glodara. Takođe, postoje hronični serozni meningitisi koje izazivaju osim virusa i bleđa treponema, mikoze, paraziti i neoplazme.

PATOGENEZA I PATOANATOMSKE PROMENE

Enterovirusi dospevaju do meninge putem viremije, dok virus parotitisa ulazi u organizam preko nazofaringealne sluzokože, a zatim se širi krvotokom do CNS-a. Patohistološke promene na organima nisu dobro poznate zbog povoljne prognoze virusnog meningitisa.

KLINIČKA SLIKA VIRUSNOG MENINGITISA

Simptomi su često lakši nego kod bakterijskog meningitisa, a period inkubacije zavisi od vrste virusa. Početak bolesti može biti nagao i karakterišu ga glavobolja, jeza, malaksalost, bolovi u trbuhu, nogama i leđima, povraćanje i povišena temperatura. Meningealni simptomi poput ukočenog vrata i pozitivnog

Kernigovog znaka su prisutni, ali nisu tako izraženi kao kod bakterijskog meningitisa. Uz to, kod enterovirusnog meningitisa mogu se javiti limfadenitis, faringitis, konjunktivitis i osip kod dece do 3 godine. Mumps-meningitis je obično udružen sa parotitisom. U retkim slučajevima, konvulzije ili meningoencefalitis mogu nastati tokom virusnog meningitisa. Oporavak je obično potpun, ali simptomi mogu potrajati nekoliko nedelja.

DIJAGNOZA VIRUSNOG MENINGITISA

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, epidemioloških podataka i analiza likvora. Likvor je bistar, a broj leukocita u njemu varira od 100 do 1000 po mm³, dok su šećer i povišeni proteini prisutni. Specifičan nalaz može biti prisutnost limfocita u likvoru. Za etiološku dijagnozu, koristi se izolacija virusa iz likvora, brisa ždrela ili stolice, ili porast titra antitela. U perifernoj krvi može se primetiti leukocitoza sa limfocitozom.

TERAPIJA VIRUSNOG MENINGITISA

Terapija je uglavnom simptomatska i uključuje analgetike, antipiretike, antiemetike i infuzije. Osnovni terapijski postupci uključuju:

Unos tečnosti: Početni unos tečnosti treba biti 800-1000 ml/m² telesne površine, a zatim se postepeno povećava. U slučaju niskih nivoa natrijuma, primenjuju se diuretici i natrijum hlorid.

Lečenje intrakranijalne hipertenzije: Uključuje opšte i specifične mere, kao što je podizanje glave za 30°, primena manitola (0,5-2,0 g/kg) za smanjenje pritiska.

Lečenje konvulzija: Diazepam (0,25-0,5 mg/kg i.v.) koristi se za prekidanje konvulzija, uz fenitoin ili fenobarbiton za antikonvulzivni efekat.

PERIOD ODOJČETA, MALOG DETETA, PREDŠKOLSKOG I ŠKOLSKOG DETETA

Etiologija i patogeneza

Purulentni meningitis kod dece ovog uzrasta obično izazivaju *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), i *Haemophilus influenzae*. Ređi uzročnici uključuju *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella* i druge bakterije. Meningitis može nastati direktnim širenjem bakterija iz susednih inflamiranih žarišta, kao što su otitis, sinuzitis ili otoantritis.

Meningokok najčešće ulazi u organizam kapljičnim putem kroz nazofarinks, gde može

ostati latentan ili izazvati nasofaringitis, koji nakon nekoliko nedelja spontano nestaje. U nekim slučajevima, meningokok prelazi u krvotok i izaziva bakterijemiju, koja može preći u meningitis prolaskom kroz hematoencefalnu barijeru.

Klinička slika

- **Odojčad:** Meningitis može početi naglo, sa konvulzijama ili komom, iako češće počinje postepeno. Dete postaje febrilno, bezvoljno, plačljivo, odbija da sisa, povraća, ima proliv, a često dolazi do dehidracije. Ukočenost vrata može biti blaga, dok je hipotonija česta, uz padanje glave unazad. Najvažniji znak je "napeta fontanela", što je pokazatelj povećanog intrakranijalnog pritiska. Takođe, mogu se primetiti vazomotorni poremećaji kao što su bledilo i crvenilo lica, otok slezine, otok zglobova i petehije.
- **Predškolska i školska deca:** Meningitis počinje naglo, sa visokom temperaturom (39-40°C), glavoboljom i povraćanjem. Glavobolja postaje nesnosna i pojačava se pokretima glave. Povraćanje je učestalo, a bolesnik se žali na malaksalost, bolove u mišićima i zglobovima. Kako bolest napreduje, pojavljuju se meningealni simptomi: ukočenost vrata, povećana osetljivost na svetlost (fotofobija), hiperakuzija, razdražljivost, a sve to uz prisutnost refleksa, kao što su Kernigov i Brudzinski. U nekim slučajevima, može doći do somnolencije, sopora ili komatoznog stanja. Takođe, može biti prisutna bradikardija, dermatografizam i pojačani tetivni refleksi. Ukoliko se stanje pogorša, mogu se javiti paralize kranijalnih živaca ili Babinski znak. U 20-30% slučajeva javlja se febrilni herpes, što ima dijagnostički značaj u epidemičnim meningitisima.

Dijagnoza i lečenje meningitisa u ovom uzrastu zavise od tačne identifikacije uzročnika i brzog početka terapije.

TERAPIJA ODOJČETA OD 29 DO 60 DANA ŽIVOTA

Zbog nepredvidljivosti uzročnika bakterijskog meningitisa kod odojčadi ovog uzrasta, lečenje treba početi sa trokomponentnom terapijom, pre nego što se

identifikuje uzročnik. Preporučena kombinacija lekova uključuje:

1. Ampicilin - za kontrolu infekcija izazvanih *Listeria monocytogenes* i *Streptococcus agalactiae*.
2. Amikacin - zbog njegove efikasnosti protiv gram-negativnih bakterija.
3. Hloramfenikol - koji pokriva mnoge bakterije, uključujući *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*.

Ova kombinacija obezbeđuje širok spektar zaštite dok se ne ustanovi konkretan uzročnik.

Terapija odojčeta starijeg od 2 meseca, predškolske i školske dece

Za decu stariju od 2 meseca, najčešće se koristi kombinacija penicilina i hloramfenikola, dok su novi cefalosporini indicirani u slučajevima gde su utvrđene otpornosti bakterija (posebno na *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*).

1. Benzil penicilin G: 400.000 IU/kg ili 10.000.000 IU/m dnevno, podeljeno u 8-12 doza ili kontinuirano putem infuzije.
2. Hloramfenikol sukcinat: 2,5 g/m² dnevno, podeljeno u 4-6 doza.

TERAPIJA GNOJNOG MENINGITISA

Lečenje gnojnog meningitisa zahteva hitnu primenu antibiotika i simptomatsku terapiju. Antibiotička terapija treba da počne odmah nakon uzimanja uzoraka krvi i likvora.

- **Meningokokni meningitis:** Lek izbora je **Penicilin G**, primenjuje se intravenski u infuzijama, u dozi od 300.000 IU/kg/dan podeljeno u 6 doza tokom 7 dana. Ako postoji rezistencija ili preosetljivost na penicilin, koriste se **cefalosporini treće generacije** (npr. cefotaksim) ili **hloramfenikol**.
- **Haemophilus influenzae:** Prednost u lečenju gnojnog meningitisa izazvanog *H. influenzae* ima **hloramfenikol**, koji se može koristiti samostalno ili u kombinaciji sa ampicilinom, u dozama od 300-400 mg/kg/dan, podeljeno u 4-6 doza, tokom 10-14 dana.
- **Gram-negativne bakterije:** Za lečenje meningitisa izazvanih gram-negativnim bakterijama, bolje efekte daju **cefalosporini II generacije** nego aminoglikozidi ili ampicilin.

Simptomatska terapija uključuje:

- Nadoknadu tečnosti i elektrolita infuzijama soli i šećera.

- Korekciju acidobaznog statusa.
- Antikonvulzivne lekove za sprečavanje konvulzija.
- Lekove za smanjenje intrakranijalnog pritiska i edema (manitol, diuretici).
- Smanjenje zapaljenske reakcije meninges.

Kortikosteroidi mogu biti indicirani samo u selektivnim slučajevima, kao što su teški oblici pneumokoknog meningitisa ili fulminantni oblik meningokokne sepse sa endotoksičnim šokom. Komplikacije kao što su subduralne efuzije zahtevaju neurološki tretman, uključujući

evakuaciju tečnosti. Na kraju lečenja obavezna je lumbalna punkcija za proveru stanja likvora. Ako se u likvoru nalazi mali broj limfocita, normalan nivo šećera i belančevina, te sterilna kultura, lečenje se smatra završenim.

Prevenција

Profilaktička primena antibiotika je indicirana za decu koja su bila u bliskom kontaktu sa obolelim ili u slučaju epidemije, naročito u kolektivnim ustanovama poput obdaništa. Preporučena doza:

Rifampicin: 20 mg/kg/dan ili **ampicilin** 50 mg/kg/dan, u trajanju od 4 dana.

Tabela 2. Antibiotici koji se najčešće koriste u lečenju neonatalnog meningitisa

preuzeto iz: Kolar J. Neurologija. Stomatološki fakultet u Pančevu. 2021.

Naziv leka	T.M.	<2000	T.M.	>2000
	Uzrast od 0-7 dana	7 dana	0-7 dana	7 dana
Amikacin	15mg/kg (2)	15-22,5mg/kg (2)	20mg/kg (2)	30mg/kg (3)
Gentamicin	5mg/kg (2)	7,5mg/kg (3)	5mg/kg (2)	7,5mg/kg (3)
Ampicilin	100mg/kg (2)	150mg/kg (3)	150mg/kg (2)	200mg/kg (4)
Penicilin G	100.000ij/kg (2)	150.000ij/kg (3)	150.000ij/kg (3)	200.000ij/kg (4)
Cefotaksim	100mg/kg (2)	150mg/kg (3)	100mg/kg (2)	150mg/kg (3)
Meticilin	100mg/kg (2)	159mg/kg (2)	150mg/kg (3)	200mg/kg (4)
Hloramfenikol	25mg/kg (2)	25-59mg/kg (2)	25mg/kg (1)	50mg/kg (2)

ZAKLJUČAK

Na osnovu iznetih činjenica i podataka možemo zaključiti sledeće:

- Gnojni meningitis je oboljenje koje je rasprostranjeno u celom svetu, a javlja se sporadično, osim ako je uzrokovano meningokokom kada može da se javi i endemično i epidemično.
- Epidemije obično izaziva meningokok grupe A, a javljaju se najčešće, krajem zime i početkom proleća.
- Izvor infekcije je češće zdravi kliconoša (u opštoj populaciji oko 10% zdravih kliconoša, a među osobama koje su bile u kontaktu sa obolelim od meningalnog meningitisa taj procenat je viši i iznosi 25%), a ređe bolesnik.

- Virusni meningitis I serozni meningitis su obično bolest školske dece i mladih osoba.
- Tuberkulozni meningitis se najčešće završava smrću ako se zakasni sa lečenjem.
- Rezultati kliničkih studija pokazali su da rana adjuvantna terapija deksametazonom značajno smanjuje učestalost neuroloških sekvela kod obolele dece.
- Kao terapija najčešće se primenjuje penicilin, zatim cefalosporini treće generacije, ili chloraphenicol.
- Smrtni ishod nastaje u 40 do 60% obolele novorođenčadi dok se neurološke sekvele registruju u 31 do 56% preživele dece.

LITERATURA:

1. Problemi u pedijatriji 2022. Zbornik, Medicinski fakultet Beograd, 2022; 52:76-93.
2. Wadsworth AW, Garvey KL, Goodman DM, Landerdare DS, The Journal of Pediatrics. 2023; 254-260.e1.
3. Kolar J. Neurologija. Stomatološki fakultet u Pančevu. 2021; 10:110-2.
4. Kostić V. Neurology for Medical Students. 2024; 7:120-43.
5. Problemi u pedijatriji 2023. Zbornik, Medicinski fakultet Beograd, 2023; 70:93-110.
6. Božić M. Infektivne bolesti, Naučna knjiga Beograd, 2021; 10:68/13.
7. Ropper A.H, Samuels M.A, Klein J.P., Prasad S. Principles of neurology 12e. Adams and Victor's. 2023.
8. Bašić-Kes V. Hitna stanja u neurologiji. Medicinska – Naklada 2024.

UDK 616.127-005.8
COBISS.SR-ID 165048841

INFARKT MIOKARDA SA NEOPSTRUKTIVNOM KORONARNOM BOLEŠĆU (MINOCA) - PRIKAZ SLUČAJA

Danijela Ćirić

OPŠTA MEDICINA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ZAJEČAR

Sažetak: Uvod: Akutni koronarni sindrom tipa infarkta miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA) predstavlja infarkt miokarda bez stenoze koronarne arterije ili sa stenozom manjom od 50%. **Cilj rada** je ukazivanje na MINOCA-u kao relativno nov entitet u kardiologiji, na značaj rane dijagnoze i pravovremenog lečenja, kao i primena primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti uz modifikaciju faktora rizika za iste. **Prikaz slučaja:** pacijent ženskog pola starosti 60 godina dolazi zbog bola u grudima po tipu stezanja i pritiska. Fizikalni nalaz uredan, dok na elektrokardiografskom zapisu registrujemo depresije ST segmenta u odvodima V4-V6 od 0,5 mm do 1 mm. Lečena po protokolu za infarkt miokarda bez perzistentne ST elevacije (NSTEMI). Odmah urađena koronarografija koja je bila uredna. Lečenje je nastavljeno medikalnom terapijom. **Zaključak:** MINOCA obuhvata heterogenu grupu pacijenata koji imaju infarkt miokarda, ali nemaju značajnu opstrukciju koronarne arterije na angiogramu. Naša pacijentkinja je imala tipičnu sliku infarkta bez ST elevacije i uvedena je medikalna terapija zbog redukcije kardiovaskularnog rizika za nove događaje i uticaj na povoljne ishode. Predloženo je pacijentkinji da se redovno kontroliše i upućena je na magnetnu rezonancu srca ispitivanje koje bi po algoritmu za MINOCA-u rasvetlilo uzrok infarkta.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda bez perzistentne ST elevacije (NSTEMI), prevencija, infarkt miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću MINOCA, tretman, prevencija

UVOD

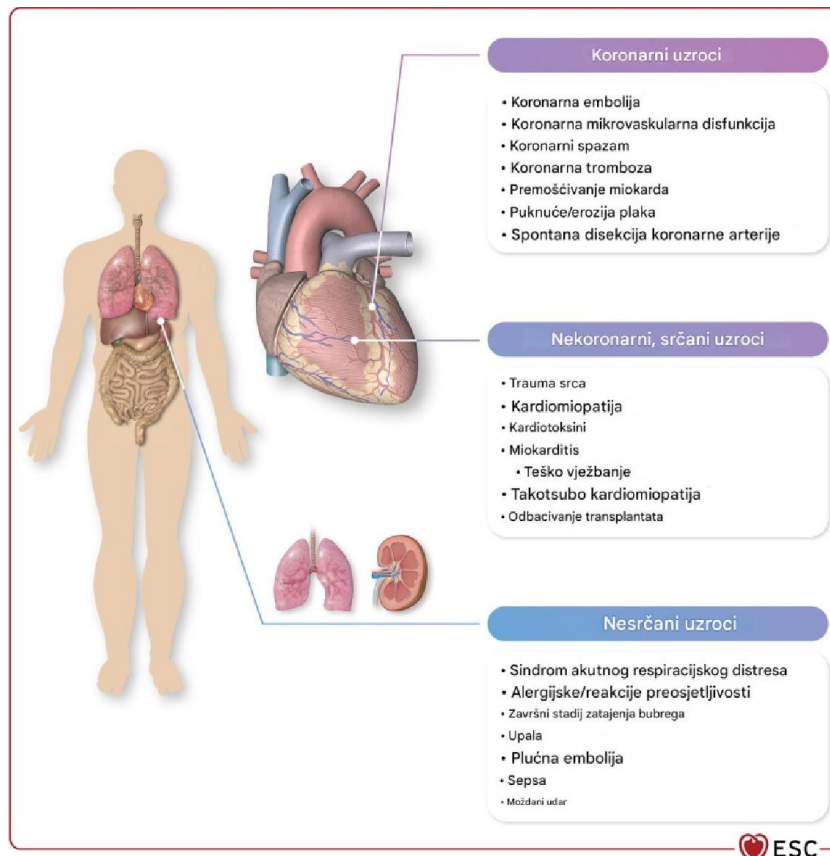
Akutni koronarni sindrom (AKS) u Srbiji činio je 48,3% svih smrtnih ishoda od ishemijskih bolesti srca u 2022. godini. Prema podacima populacionog registra za AKS, u Srbiji je u 2022. godini dijagnoza akutnog koronarnog sindroma postavljena kod 19701 slučaja. Tokom 2022. godine od ovog sindroma u Srbiji su umrle 4564 osobe. Infarkt miokarda sa neokluzivnim koronarnim arterijama (MINOCA) odnosi se na kliničku situaciju u kojoj pacijent ima simptome koji upućuju na akutni koronarni sindrom (AKS), uz povišene vrednosti troponina, ali pri koronarografiji nema značajne opstrukcije koronarnih arterija (definisano kao stenozu <50% u bilo kojoj velikoj epikardnoj arteriji). Objavljena prevalencija MINOCA značajno varira u različitim studijama, krećući se od približno 1% do 14% pacijenata sa AKS-om koji su podvrgnuti angiografiji [1].

Akutni koronarni sindrom može da se ispolji kao nestabilna angina pectoris, akutni

infarkt miokarda sa ili bez ST elevacije ili de novo blok leve grane Hissovog snopa i kao iznenadna srčana smrt [2,3]. Definicija akutnog infarkta miokarda (IM) podrazumeva nekrozu kardiomiocita uz kliničku sliku u skladu sa akutnom ishemijom miokarda. Akutno oštećenje miokarda, povezano sa rastom i/ili padom vrednosti visoko senzitivnog troponina (hs-cTnI) i uzrokovano ishemijom miokarda, označava se kao akutni infarkt miokarda. Ako kod pacijenata postoje tegobe i novonastale elevacije ST segmenta u dva susedna odvoda ili novonastali blok grane govorimo o IM sa ST elevacijom (STEMI). Nasuprot tome, ukoliko nema uočenih perzistentnih elevacija ST segmenta govorimo o IM bez ST elevacije (NSTEMI) [4,5,6].

MINOCA se može smatrati ZAJEDNIČKIM terminom koji obuhvata heterogenu grupu osnovnih uzroka: koronarnih i nekoronarnih koji mogu biti srčani i vansrčani poremećaji (Slika 1.).

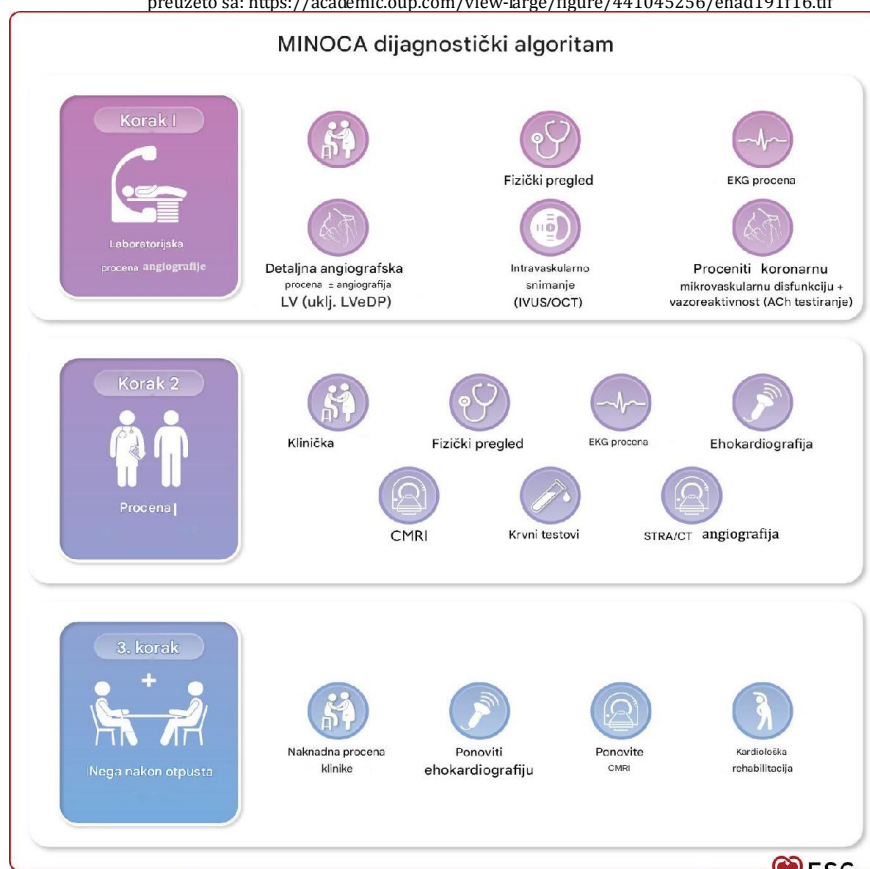
Slika 1. MINOCA - zajednički termin koji obuhvata heterogenu grupu koronarnih i nekoronarnih uzroka.
preuzeto sa: <https://academic.oup.com/view-large/figure/441045253/ehad191f15.tif>



Kada dijagnoza nije jasno uspostavljena nakon koronarografije, MINOCA predstavlja radnu, a ne konačnu dijagnozu. Ključno je da kliničari sprovedu dodatne procene i ispitivanja kako bi identifikovali osnovni uzrok MINOCA, što će omogućiti postavljanje konačne dijagnoze i adekvatno lečenje pacijenata. Neuspeh u identifikaciji osnovnog uzroka MINOCA može dovesti do neodgovarajuće ili neadekvatne terapije [1]. Ako se osnovni uzrok MINOCA ne

može utvrditi samo primenom invazivne koronarografije (ICA), sledi procene mikrovaskularne funkcije i reaktivnosti koronarnih arterija, kao i intravaskularnog imidžinga. Pojam „funkcionalna koronarografija“ odnosi se na kombinaciju standardne koronarografije sa dodatnim testovima (npr. testiranje disfunkcije koronarne mikrocirkulacije i vazoreaktivnosti) (Slika 2.).

Slika 2. MINOCA dijagnostički algoritam. Evaluacija pacijenata sa radnom dijagnozom MINOCA
 preuzeto sa: <https://academic.oup.com/view-large/figure/441045256/ehad191f16.tif>



Ukoliko se osnovni uzrok MINOCA ne može utvrditi funkcionalnom koronarografijom, preporučuje se neinvazivno snimanje (npr. ehokardiografija, CMR, CT angiografija, CT srca), u skladu sa kliničkom indikacijom. Magnetna rezonanca srca (CMR) je jedan od ključnih dijagnostičkih alata za određivanje osnovnog

uzroka MINOCA [7–11]. CMR može identifikovati osnovni uzrok kod čak 87% pacijenata sa radnom dijagnozom MINOCA i treba ga obaviti što je pre moguće nakon prijema pacijenta, idealno tokom inicijalne hospitalizacije [12] (Tabela 1.).

Tabela 1. Preporuke za infarkt miokarda sa neokluzivnim koronarnim artetijama (MINOCA)

preuzeto sa: <https://academic.oup.com/view-large/441045259>

Preporuke	Klasa preporuke	Nivo dokaza
Kod pacijenata sa radnom dijagnozom MINOCA, preporučuje se CMR snimanje nakon invazivne angiografije ako konačna dijagnoza nije jasna.	I	B
Lečenje MINOCA u skladu sa konačno utvrđenom osnovnom dijagnozom je preporučeno, u skladu sa odgovarajućim vodičima specifičnim za bolest	I	B
Kod svih pacijenata sa početnom radnom dijagnozom MINOCA, preporučuje se primena dijagnostičkog algoritma radi utvrđivanja konačne dijagnoze.	I	C

© ESC 2023

CMR – kardijalna magnetna rezonanca; **MINOCA** – infarkt miokarda sa neokluzivnim koronarnim arterijama.

a Klasa preporuke.

b Nivo dokaza.

Utvrđivanje osnovnog uzroka MINOCA omogućava započinjanje odgovarajuće terapije u skladu sa konačnom dijagnozom. Sekundarna preventivna terapija treba da se razmotri kod pacijenata sa dokazima koronarne aterosklerotske bolesti i za kontrolu faktora rizika.

Lečenje Takotsubo sindroma nije zasnovano na prospektivnim randomizovanim kontrolisanim studijama, te se terapija uglavnom zasniva na suportivnoj i empirijskoj strategiji [13,14]. Lečenje pacijenata sa miokarditisom se izvodi prema preporukama radne grupe za bolesti miokarda Evropskog udruženja kardiologa (ESC) [15,16].

Ishemija bez infarkta sa neokluzivnim koronarnim arterijama (INOCA) je opisana u kontekstu hroničnih koronarnih sindroma (CCS)[17,18].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent ženskog pola starosti 60 godina dolazi zbog bola u grudima u vidu stezanja i pritiska u mirovanju. Navodi da je dan pre

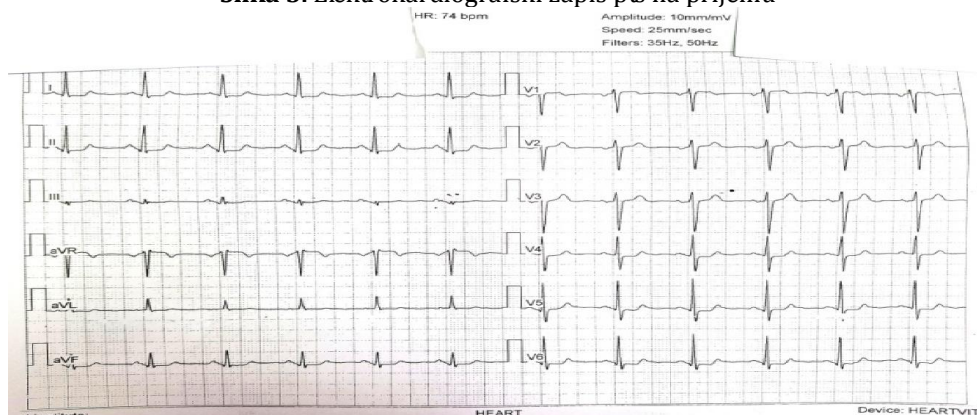
javljanja lekaru osetila bolove u grudima po tipu stezanja i pritiska. Bolovi se javljaju na napor, najčešće kad ide uzbrdo, traju duže od pola sata, šire se kroz levu polovinu grudnog koša, smanjuju se na prestanak napora što odgovara slici nestabilne angine pektoris. Ranije bila bez sličnih tegoba.

Porodična anamneza bila je uredna. Iz lične anamneze saznajemo da se leči od arterijske hipertenzije, dislipidemije i nije pušač.

Fizikalni pregled: inspekcijom je utvrđeno da je pacijentkinja svesna, orjentisana, pokretna, srednje osteomuskularne građe i uhranjenosti, afebrilna, eupnoična, eukardična. Odaje utisak srednje teškog bolesnika. Auskultatorni nalaz na srcu i plućima je uredan. Krvni pritisak 160/90 mmHg. Srčana frekvenca 75/min.

Na elektrokardiografskom zapisu registrujemo sinusni ritam, normogram, srčana frekvenca je 75/min, sa depresijom ST segmenta u anterolateralnim odvodima V4-V6 od 0,5 do 1mm (Slika 3).

Slika 3. Elektrokardiografski zapis pts na prijemu



Primljena pod slikom akutnog koronarnog sindroma tipa nestabilne angine i u toku hospitalizacije prvi srčani biomarker troponin **hs-cTnI 4,3 ng/l**, bio je normalan. Sutradan je ponovljen **hs-cTnI 79,2 ng/l** ali dolazi do porasta za oko 20 puta od prve vrednosti a 7 puta više od gornje granice referentne rednosti (referentna vrednost 0,0-11,6 ng/l), što daje definitivnu dijagnozu infarkta miokarda bez ST elevacije.

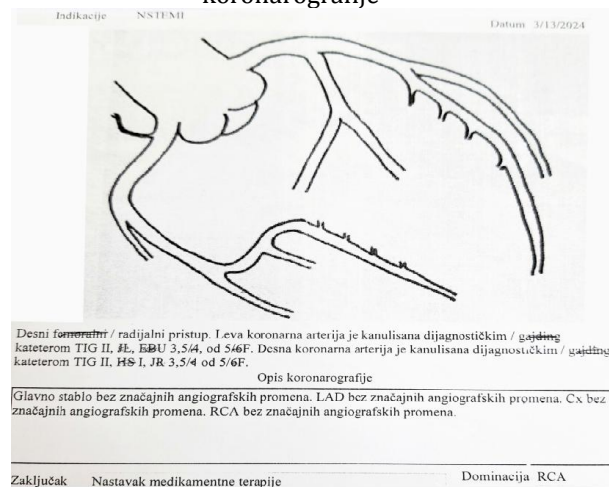
Laboratorijski je obrađena:

analiza	rezultat	komentar
glikemija	4,6 mmol/l	normalna
kreatinin	74,7 umol/l	normalan
holesterol	8,1 mmol/l	povišen
trigliceridi	1,3 mmol/l	normalni
CRP	4,4 mg/l	normalan
AST	45 IU/l	lako povišen
ALT	23 IU/l	normalan
CK	150 IU/l	normalan
LDH	921 IU/l	povišen
kompletna krvna slika u granicama referentnih vrednosti		
BNP	17 pg/l	Normalan (ref. vr. 0,0-100,0 pg/l)

Lečena po protokolu za NSTEMI. U terapiji uveden niskomolekularni heparin, dvostruka antitrombocitna terapija (DAPT), beta blokator nebivolol; ace inhibitor, blokator kalcijumskih kanala, diuretik i inhibitor protonске pumpe, nitroglicerín po potrebi.

Po kriterijumima za NSTEMI i velikog porasta vrednosti serumskog troponina urađena koronarografija koja je bila uredna, glavno stablo, LAD, Cx, RCA bez značajnih angiografskih promena (Slika 4).

Slika 4. Izveštaj sa koronarografije



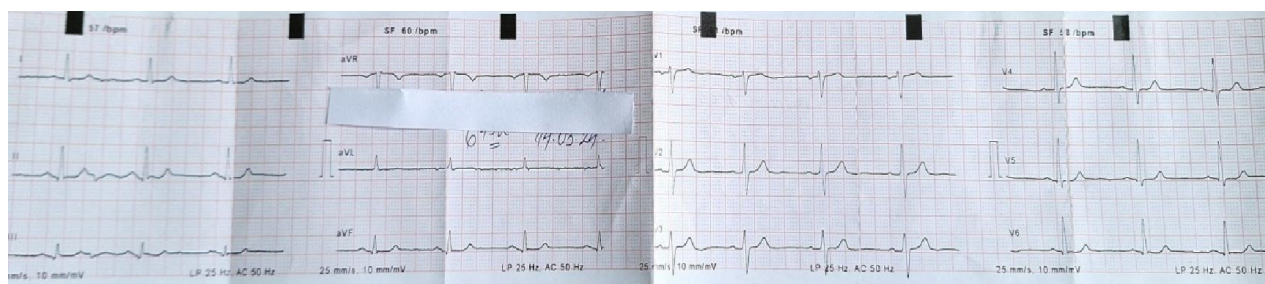
S obzirom da nema značajnih stenoza, nastavljena je medikalna i medikamentozna terapija. U daljem toku hospitalizacije radi otkrivanja uzroka MINOCA-e, urađena je ehokardiografija: koncentrična hipertrofija zidova leve komore, sa normalnom sistolnom funkcijom, ejecciona frakcija je EF=60%, bez jasnih segmentnih ispada u kontraktilnosti što isključuje veliki infarkt a ide u prilog subendokardnog infarkta u prisustvu hipertrofije miokarda.

U daljem toku stabilna, kardijalno kompenzovana. Predlaže se dalje ispitivanje

definitivnog uzroka neokluzivnog infarkta po algoritmu za MINOCA-u: stres eho test i magnetna rezonanca srca (CMRI) a u slučaju pogoršanja tegoba u daljem toku funkcionalna koronarografija sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) i optičkom koherentnom tomografijom (OCT) kao i testovima mikrovaskularne disfunkcije i koronarnog vazospazma [1].

Na otpustu, pacijentkinja bez bolova u grudima, normalna vrednost krvnog pritiska 130/90 mmHg, sa normalizovanim EKG zapisom EKG: sinusni ritam, normogram, sf 70/min, bez ST-T promena (Slika 5).

Slika 5. EKG pts na otpustu



Terapija na otpustu: DAPT, beta blokator nebivolol; ace inhibitor, blokator kalcijumskih kanala i diuretik kao fiksna kombinacija, inhibitor protonске pumpe i nitroglicerín po potrebi.

DISKUSIJA

Prema četvrtoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda postoji više podtipova infarkta

miokarda. Postoji grupa pacijenata sa IM bez angiografski opstruktivne CAD (bez stenoze prečnika 50% i više, u velikom epikardnom sudu), a za ovaj entitet usvojen je termin infarkt miokarda bez opstrukcije koronarne arterije (MINOCA). Prevalenca se procenjuje na 6-8% [4], ali je heterogena pa varira od 1% do 14% pacijenata sa AKS-om [1]. Minoca je češća kod žena, kao i kod pacijenata koji se prezentuju kao

NSTEMI [4]. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze MINOCA su:

1. *Kriterijumi za dijagnozu akutnog infarkta miokarda*

a) Pozitivni srčani biomarkeri (po mogućnosti srčani troponin)

b) Klinički dokazi za infarkt miokarda, uključujući: simptome ishemije, nove ili pretpostavljene nove značajne ST-T promene ili novi blok leve grane Hisovog snopa (LBBB), razvoj patoloških Q zubaca, dokaz imidžing metodom novonastalog gubitka vijabilnosti miokarda i poremećaj regionalne pokretljivosti zida, identifikacija koronarnog tromba na angiografiji ili autopsiji,

2. *Odsustvo opstrukcije koronarnih arterija,*

3. *Odsustvo jasnog kliničkog uzroka za AMI prezentaciju [19,20].*

Uzroci porasta troponina, kao najsenzitivnijih markera, mogu biti različiti i svrstani na koronarne i nekoronarne uzroke. Koronarni uzroci su: vazospastična angina, koronarna mikrovaskularna disfunkcija, ruptura/erozija aterosklerotskog plaka, spontana koronarna tromboza ili embolija, previđena opstruktivna CAD. Nekoronarni uzroci mogu biti kardijalni poremećaji: Miokarditis, Takotsubo kardiomiopatija, druge kardiomiopatije (dilatativna, hipertrofična) i nekoronarni poremećaji kao što su embolija pluća, bubrežna insuficijencija i sepsa [21,22]. Neophodan je individualni pristup u terapiji.

Naša pacijentkinja se javila sa novonastalim bolom u grudima, uočenim plitkim ST depresijama na EKG zapisu. Hospitalizovana je u jedinici intenzivne nege, lečena po protokolu za non STEMI akutni koronarni sindrom. Urađena je koronarografija nakon koje je shvaćena kao MINOCA. Sve vreme je bez ponovljenih stenokardija i bez dinamičkih

elektrokardiografskih promena. Opuštena je sa predlogom mera higijensko-dijetetskog režima i medikamentoznom terapijom. Urađena je edukacija pacijenata o značaju održavanja idealnog indeksa telesne mase, pravilnoj ishrani bogatoj voćem i povrćem, značaju svakodnevne umerene fizičke aktivnosti, postizanju ciljnih vrednosti krvnog pritiska i holesterola.

ZAKLJUČAK

Infarkt miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA) predstavlja relativno nov entitet u kardiologiji i obuhvata heterogenu grupu pacijenata koji nemaju značajnu opstrukciju koronarne arterije na angiogramu. Cilj rada je ukazivanje na MINOCA-u kao relativno nov entitet u kardiologiji, na značaj rane dijagnoze i pravovremenog lečenja, kao i primena primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti uz modifikaciju faktora rizika za iste. Prikazana pacijentkinja je na osnovu simptoma stenokardije i depresije ST segmenta na EKG shvaćena kao klasični akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST elevacije a uz jako povišene vrednosti troponina, kao infarkt miokarda sa verovatnom teškom koronarnom stenozom ili okluzijom. Međutim, uredan nalaz na koronarografiji je uvrstio u relativno ređu grupu MINOCA. Pacijentkinja je lečena po protokolu za akutni koronarni sindrom i u daljem toku hospitalizacije nije bilo komplikacija. Opuštena je na dalje kućno lečenje uz medikamentoznu terapiju, uključujući dvojni anti-trombotičnu terapiju i savet o merama higijensko-dijetetskog režima, u cilju modifikacije faktora rizika. Predloženo je pacijentkinji da se redovno kontroliše i upućena je na magnetnu rezonancu srca ispitivanje koje bi po algoritmu za MINOCA-u rasvetlilo uzrok infarkta.

LITERATURA:

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2023; 44 (38): 3720–3826. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191.
2. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *B M J* 2003;326:259-1261. DOI: 10.1136/bmj.326.7401.1259.
3. Miljuš D, Mickovski Katalina N, Bozic Z. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji, 2022. Institut za javno zdravlje dr Milan Jovanović Batut. 2022. dostupno na: <http://www.batut.org.rs/index.php>
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J*. 2019;40:237–69. Doi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000617>
5. Hinić, S. Akutni koronarni sindrom bez perzistentne elevacije ST segmenta - šta su NAM donele nove preporuke. *Galenika Medical Journal* 2022;1(1):105-110. DOI: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/2812-8575/2022/2812-85752201105H.pdf>

6. Čolaković G, Bogunović S, Anđelić S, Čolaković N. Zbrinjavanje pacijenata sa AKS u GZZHMP Beograd. Naučni časopis urgentne medicine - Halo 194, 2018;24(2):93-101.
7. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29:2651–2659.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn433>
8. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277–286.
<https://doi.org/10.1001/jama.2011.992>
9. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–3176.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
10. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800–1811.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.013>
11. Reynolds HR, Maehara , Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation* 2021;143:624–640.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052008>
12. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1146–1152.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jev289>
13. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.
<https://doi.org/10.1002/ehf.424>
14. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047–2062.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>
16. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648,2648a-2648d.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
17. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–2855.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
18. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504–3520.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
19. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. On behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy: ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*, 2017;38(3):143-153. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw149
20. Emiš-Vandlik N, isar: MINOCA. NČ UM Halo 194. 2019; 25(3):165-172. DOI:
<https://doi.org/10.5937/Halo1903165E>
21. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404–411.
DOI:10.1093/eurheartj/ehq456
22. Parwani P, Kang N, Safaeipour M, Mamas M, Wei J, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients with MINOCA. 2023;25(6):561-570.
doi:10.1007/s11886-023-01874-x.

UDK 616.14-005.6
UDK 616.289-002-06
COBISS.SR-ID 165068809

TROMBOZA CEREBRALNIH VENSKIH SINUSA KAO KOMPLIKACIJA MASTOIDITISA - PRIKAZ SLUČAJA SA PREGLEDOM LITERATURE

Andela Vujić Radić (1), Ana Miljković (2,3), Đorđe Radić (1)

1) DOM ZDRAVLJA SREMSKA MITROVICA, SLUŽBA OPŠTE MEDICINE, SREMSKA MITROVICA; 2) KATEDRA ZA OPŠTU MEDICINE I GERIJATRIJU, MEDICINSKI FAKULTET U NOVOM SADU; 3) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD, ODELJENJE OPŠTE MEDICINE, NOVI SAD

Sažetak: Uvod: Mastoiditis je zapaljenje mastoidnog dela temporalne kosti tj. mastoidnih vazdušnih ćelija. Najčešće, mastoiditis nastaje kao komplikacija upale srednjeg uha. Mastoiditis je klinička dijagnoza. Centralno mesto u terapiji mastoiditisa zauzimaju antibiotici. Tromboza cerebralnih venskih sinusa je retka intrakranijalna komplikacija akutnog mastoiditisa. **Prikaz slučaja:** Pacijent starosti 49 godina javio se na pregled zbog zujanja u levom uhu, vrtoglavice praćene mučninom i povraćanjem i ukočenosti leve polovine vrata. Načinjen je opšti klinički i neurološki pregled koji su u tom momentu bili uredni. Otoskopski nalaz oba uha je takođe bio uredan. Pacijent je bio afebrilan. Ordinirana je simptomatska terapija: Analgetici, miorelaksansi, Betahistin uz kompleks vitamina B. Nakon dva dana se ponovo javlja na pregled sa pogoršanjem opisanih tegoba, osećajem punoće i bolom u levom uhu i kao i povremenim curenjem sadržaja iz istog uha. Prisutan je i izrazito jak bol i ukočenost u levoj polovini vrata. Zbog izražene bolnosti klinički pregled je bio ograničen: inspekcijom se uočilo postojanje otoka retroaurikularno u predelu levog mastoida i leve polovine vrata te je pacijent hitno upućen na konsultativni pregled otorinolaringologu i neurologu u regionalnoj bolnici koji indikuju hitan nativni CT endokranijuma kao i laboratorijske analize. Indikovano je CT endokranijuma sa kontrastom koji je potvrdio postojanje tromboze venskih sinusa uz postojanje zapaljenja mastoidnih šupljina levostrano. Indikovana je i urađena radikalna trepanacija temporalne kosti/mastoidektomija levo. U toku hospitalizacije je ordinirana parenteralna antibiotska, antikoagulantna i suportivna terapija. Na primenjenu terapiju pacijent se subjektivno bolje osećao, a kontrolni klinički, laboratorijski i CT nalazi su ukazivali na regresiju inflamatornog procesa. **Zaključak:** Kod pacijenata sa bolom u uhu, kao najčešćim znakom upale srednjeg ili spoljašnjeg uha, važno je da se prilikom pregleda uoči i postojanje tipičnih znakova retroaurikularne inflamacije (otok, crvenilo i retroaurikularna osetljivost) kao odraz postojanja mastoiditisa zbog činjenice da je mastoiditis druga najčešća komplikacija akutnog otitisa srednjeg uha. Pravovremena dijagnoza i adekvatan tretman mastoiditisa smanjuje rizik za nastanak njegove komplikacije kao što je tromboza cerebralnih venskih sinusa.

Ključne reči: otitis media, cerebralne vene, otalgija.

UVOD

Mastoiditis je zapaljenje mastoidnog dela temporalne kosti tj. mastoidnih vazdušnih ćelija. Kako su deca podložnija infekcijama srednjeg uha, oni su pod povećanim rizikom od razvoja akutnog mastoiditisa u poređenju sa odraslima. Najčešće, *akutni mastoiditis* je komplikacija akutne upale srednjeg uha. Subakutne infekcije srednjeg uha uzrokuju *subakutni mastoiditis*. Iako retki, drugi uzroci mastoiditisa dovode do infekcije samo mastoidnih vazdušnih ćelija, koja se naziva *početni mastoiditis*.

Mastoiditis se dakle može podeliti u tri kategorije na osnovu mehanizma infekcije:

- **Početni mastoiditis:** podrazumeva infekciju samo mastoidnih vazdušnih ćelija bez širenja u šupljinu srednjeg uva.
- **Akutni mastoiditis** (najčešća forma): infekcija epitelnih sluznica sa erozijom kroz koštane septacije mastoidnih vazdušnih ćelija. Ova erozija može napredovati do formiranja intrakavitnog apscesa, koji se može proširiti dalje na susedne strukture.
- **Subakutni mastoiditis:** nastaje nakon perzistentne infekcije srednjeg uha ili ponavljajućih epizoda akutne upale srednjeg uha sa neadekvatnom

antimikrobnom terapijom što dovodi do uporne infekcije i erozije koštanih septacija između mastoidnih vazdušnih ćelija [1].

Sa pojavom antibiotika, razvoj akutnog mastoiditisa i progresija do opasnih posledica je malo verovatan. Međutim, ako se ne leči, mastoiditis može dovesti do po život opasnih posledica, uključujući meningitis, intrakranijalni apsces i trombozu venskog sinusa [2].

Najčešći patogen u mastoiditisu je *Streptococcus pneumoniae*. Drugi uobičajeni patogeni uključuju *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes* i *Haemophilus influenzae*. Faktori rizika za mastoiditis su starost mlađa od dve godine, imunokompromitovano stanje, rekurentni akutni otitis srednjeg uha ili nepotpuna pneumatizacija mastoidnog procesa [3].

Kod odraslih, najčešći simptomi mastoiditisa su otalgija, otoreja i gubitak sluha, a obično su prisutni i tipični retoaurikularni znaci mastoiditisa (tj. otok, eritem, osetljivost retroaurikularne regije).

Otoskopskim pregledom će se otkriti ispušćenje zadnjeg gornjeg zida spoljašnjeg slušnog kanala i ispušćenje i gnoj iza bubne opne. Često bubna opna može biti perforirana sa drenažom purulentnog sadržaja. Normalna bubna opna obično, ali ne uvek, isključuje akutni mastoiditis [4].

Mastoiditis je klinička dijagnoza. Laboratorija i radiološke imidžing metode se koriste kao dodatak kada nismo sigurni u dijagnozu ili kada se razmatraju komplikacije akutnog mastoiditisa. Laboratorijske analize koje treba raditi uključuju KKS sa leukocitarnom formulom, sedimentaciju eritrocita i CRP. Najčešće će se videti povećan broj leukocita i povišeni markeri inflamacije (SE, CRP). Radiološka procena akutnog mastoiditisa koristi CT i MR snimanje [5].

Centralno mesto u terapiji mastoiditisa zauzimaju antibiotici. Dodatne invazivne terapijske mere koje uključuju miringotomiju, timpanostomiju i mastoidektomiju, mogu biti indikovane u zavisnosti od težine infekcije [5].

Komplikacije mastoiditisa nastaju širenjem infekcije put spolja prema periferiji ili put unutra prema mozgu. U zavisnosti od toga, javljaju se **ekstrakranijalne komplikacije** koje uključuju subperiostalni apsces, paraliza facijalnog nerva, labirintitis, petrozni apicitis i Bezold-ov apsces i **intrakranijalne**

komplikacije u vidu meningitisa, intrakranijalnih apscesa i tromboze cerebralnih venskih sinusa [6,7]. Ovi pacijenti će često imati klinički nalaz u vidu napada, nihalne rigidnosti, glavobolje i izmenjenog mentalnog statusa.

Tromboza cerebralnih venskih sinusa (TCVS) je retka komplikacija akutnog mastoiditisa sa opadanjem incidencije u postantibiotskoj eri [8]. Sastoji se od delimične ili potpune okluzije sinusa ili cerebralne vene. Najraniji opis datira iz prve polovine 19. veka. Od tada postaje sve više priznata zbog široko rasprostranjene dostupnosti naprednih tehnika snimanja, kao što su CT venografija, MR venografija i digitalna subtrakciona angiografija [9]. Najčešća mesta okluzije su transversalni sinusi (44-73%), gornji sagitalni sinus (39-62%), sigmoidni sinus (40-47%), duboki venski sistem (10,9%) i kortikalne vene (3,7-17,1%) [10]. Klinička prezentacija TCVS-a je promenljiva. Glavobolja je obično najčešći simptom (88,8%), a slede napadi (39,3%) i pareza (37,2%). Takođe se može pojaviti sa drugim fokalnim neurološkim deficitima ili izmenjenim mentalnim statusom. Intrakranijalno krvarenje se javlja kod 30-40% pacijenata [11].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 49 godina javio se na pregled u ambulantu opšte prakse zbog zujanja u levom uhu unazad 7 dana, vrtoglavice praćene mučninom i povraćanjem u jednom navratu kao i ukočenosti leve polovine vrata. Uvidom u zdravstveni karton dolazi se do podatka da je u više navrata lečio upalu levog srednjeg uha u poslednjih godinu dana. Boluje od arterijske hipertenzije koju dobro kontroliše redovnom antihipertenzivnom terapijom. Ne boluje od drugih bolesti.

Načinjen je opšti klinički i neurološki pregled koji su u tom momentu bili uredni. Otoskopski nalaz oba uha je takođe bio uredan. Pacijent je bio afebrilan. Ordinirana je simptomatska terapija: Analgetici, miorelaksansi, Betahistin uz kompleks vitamina B.

Nakon dva dana se ponovo javlja na pregled sa pogoršanjem opisanih tegoba, osećajem punoće i bolom u levom uhu i kao i povremenim curenjem sadržaja iz istog uha. Prisutan je i izrazito jak bol i ukočenost u levoj polovini vrata. Zbog izražene bolnosti i nesaradnje pacijenta klinički pregled je bio ograničen (inspekcijom se uočilo postojanje otoka u predelu levog mastoida i leve polovine

vrata), te je pacijent hitno upućen na konsultativni pregled otorinolaringologu i neurologu u regionalnoj bolnici koji indikuju hitan nativni CT endokranijuma kao i laboratorijske analize (CRP 224,5, Leukociti 15, Trombociti 41, Eritrociti 3,6, Hemoglobin 120 g/l, Hematokrit 0,33 L/L). Na CT nalazu se opisuju inkluzije gasa koje se prate u predelu jugularnog kanala i lumena jugularne vene levo što ukazuje na trombozu venskog sinusa. Sa iste strane mastoidne ćelije i unutrašnje uho su ispunjeni hipodenznim, najverovatnije inflamatornim sadržajem kod mastoiditisa.

Pacijent je istog dana transportovan u Urgentni centar UKCV gde su ponovljene laboratorijske analize (CRP 231,6 mg/l, PCT 135,58 ng/ml, Leukociti 9,47, Eritrociti 3,7, Hemoglobin 119 g/l, Hematokrit 0,34 L/L, Trombociti 42) i ponovo urađen CT endokranijuma sa kontrastom. Uočava se kompletna opacifikacija mastoidnih šupljina sa leve strane, u prvom redu zapaljenske etiologije. Postkontrastno se na odloženim studijama sigmoidni sinus uz pomenute koštane strukture ne opacifikuje za razliku od kontralateralnog, sa vidnim gasnim partikulama unutar istog-tromboza levog venskog sinusa. U kontinuitetu sa levom sigmoidnim sinusom uočava se i parcijalno tromboziran i levi transversalni sinus sa vidnim gasnim partikulama.

Indikovano je hitan prijem na Kliniku za ORL i hirurgiju glave i vrata. Kliničkim pregledom prilikom prijema se konstatuje da je mastoid levo, manje otečen i bolan na palpaciju. Otomikroskopski levo spoljašnji ušni kanal je bio ispunjen većom količinom purulentnog sadržaja koji se ispira, koža zvukovoda bez promena. Pretimpanalno prisutne beličaste naslage. Bubna opna sa naglašenom vaskularizacijom, razlivenog svetlosnog refleksa. Načinjena je i paracenteza gde se dobija oskudan purulentni sadržaj. Indikovana je i urađena radikalna trepanacija temporalne kosti/mastoidektomija levo, a odstranjeni operativni materijal je poslat na patohistološku verifikaciju sa nalazom: *Inflammatio phlegmonosopurulenta acuta mucosae*. U pregledanom materijalu se nalazio i holesteatomski debrisi. Intraoperativno je uzet i bris purulentnog sadržaja gde je izolovan *Actinomyces* spp. U toku hospitalizacije ordinirana parenteralna antibiotska, antikoagulantna (LMWH) i suportivna terapija. Redovno su praćeni laboratorijski parametri i ponavljani nalazi CT endokranijuma nativno i sa

kontrastom. Na primenjenu terapiju pacijent se subjektivno bolje osećao, a kontrolni klinički, laboratorijski i CT nalazi su ukazivali na regresiju inflamatornog procesa te je po završenoj hospitalizaciji savetovana dalja terapija oralnim antibioticima i primena LMWH sa prevođenjem – preklapanjem sa oralnim antikoagulantima (Acenokumarol) oko 5 dana da se postigne PT/in rod 2,0 do 3,0 uz kontrolnu INR u terapijskom opsegu. Na kontrolnim pregledima u narednih 6 meseci od hospitalizacije pacijent se osećao dobro uz uredne kliničke i laboratorijske nalaze.

DISKUSIJA

S obzirom da se pacijenti sa bolom u uhu kao najčešćim znakom upale srednjeg ili spoljašnjeg uha vrlo često prvo jave na pregled kod izabranog lekara opšte prakse ili kod dežurnog lekara u službi hitne pomoći, važno je da se prilikom pregleda uoči i postojanje tipičnih znakova retroaurikularne inflamacije (otok, crvenilo i retroaurikularna osetljivost) kao odraz postojanja mastoiditisa.

Ovo je važno zbog činjenice da je mastoiditis druga najčešća komplikacija akutnog otitisa srednjeg uha posle perforacije membrane bubne opne, a pravovremena dijagnoza i adekvatan tretman mastoiditisa smanjuje rizik za nastanak njegovih komplikacija koje mogu biti fatalne.

Palma (Palma) i dr. su u retrospektivnoj studiji na 62 pacijenta sa mastoiditisom izneli podatke da je od ukupnog broja pacijenata, kod 48,4% bilo tipičnih retroaurikularnih znakova inflamacije kao i ispupčenje zadnje-gornjeg zida spoljašnjeg slušnog kanala. Kod 51,6% pacijenata nisu uočeni znaci retroaurikularne zapaljenja, pa je dijagnoza zasnovana na CT nalazima. Tipični znaci retro-aurikularne inflamacije su uočeni u 53,4% slučajeva kod mastoiditisa nastalog u sklopu akutne upale srednjeg uha, a u 36,8% slučajeva mastoiditisa kod subakutne upale srednjeg uha. Od ukupnog broja pacijenata, 50% je imalo temperaturu na prijemu, a 21% je imalo temperaturu 38 °C [12]. Ova studija govori u prilog tome da se kod značajnog broja pacijenata i pored pažljivog kliničkog pregleda, može vrlo lako prevideti mastoiditis.

Ako pacijent ima kliničke znake i simptome akutnog mastoiditisa, trebalo bi da se uputi na hitan konsultativni pregled otorinolaringologu, jer će ovaj pacijent

verovatno biti primljen u bolnicu zbog ordiniranja parenteralnih antibiotika, miringotomije, postavljanja cevi za timpanostomiju i moguće mastoidektomije. Za pacijente koji se javljaju zbog čestih epizoda akutnog otitisa ili hroničnog otitisa srednjeg uha koji su inače stabilni i nemaju znake za mastoiditis, preporučuje se ambulantni pregled otorinolaringologa radi konsultacija u vezi sa rizikom i prevencijom od mastoiditisa [13].

Većina pacijenata sa nekomplikovanim akutnim mastoiditisom rešava simptome konzervativnim merama, uključujući antibiotike, kortikosteroide i miringotomiju (incizija bubne opne, paracenteza), bez potrebe za mastoidektomijom. Ključno je pratiti pacijente koji se leče zbog akutnog mastoiditisa, posebno u prvih 48 sati. U slučajevima kada se klinički status pacijenta ne promeni ili pogorša od prijema, tada je indikovana mastoidektomija [14].

Česte debate među lekarima u vezi sa lečenjem upale srednjeg uha su primena antibiotika kao i posledice nelečenih infekcija. Kao što je pomenuto, otitis srednjeg uha može napredovati u mastoiditis, koji može imati fatalne komplikacije. Mnogi slučajevi upale srednjeg uha su virusni, međutim pacijentima se ordiniraju antibiotici. Iz perspektive lekara, izuzetno je teško reći na osnovu fizičkog pregleda da li je infekcija pacijenta bakterijska ili virusna. Istorija pacijenta može pomoći u dijagnozi, ali je i dalje to veliki izazov. Ovo može dovesti do preteranog propisivanja antibiotika i zloupotrebe, što može dovesti do otpornih infekcija. Sa druge strane, lekar mora uzeti u obzir posledice infekcije ako se ne leči. Na kraju, da bi se poboljšao ishod pacijenata, lekar mora da uzme detaljnu anamnezu, adekvatan fizikalni pregled, konsultuje ORL specijalistu u nejasnim slučajevima, jer nešto tako jednostavno kao što je infekcija uha može na kraju dovesti do letalnog ishoda. Konačno, da bi se poboljšali rezultati zdravstvenog sistema u celini, trebalo bi da se sprovedu dalje studije i da se dodatno razmotri ambulantno lečenje nekomplikovanog akutnog mastoiditisa. Izbegavanje prijema u bolnicu sprečava jatrogene komplikacije, povećava zadovoljstvo pacijenata i smanjuje troškove zdravstvene zaštite [13].

TCVS je redak oblik venske tromboembolije (VTE) u odrasloj populaciji, sa incidencom od 3-4/1.000.000 i većom dominacijom kod žena sa odnosom 3:1 u

poređenju sa muškarcima [15]. Akutni otitis i mastoiditis su glavni faktori rizika za TCVS zbog širenja infekcije iz malih venula koje dreniraju mastoidnu šupljinu u sigmoidni sinus i izazivaju direktno širenje inflamatornog procesa. Ovo dalje dovodi do okluzije cerebralnih vena i duralnih venskih sinusa, što uzrokuje kašnjenje u apsorpciji cerebrospinalne tečnosti, što zauzvrat izaziva povišen venski pritisak čime se povećava intrakranijalni pritisak poznat i kao intrakranijalna hipertenzija [16]. Ostali faktori rizika koje treba imati na umu uključuju oralne kontraceptive, puerperijum i povrede glave ili direktne povrede tokom neurohirurških procedura. Žene na oralnim kontraceptivima i pacijenti sa aktivnim karcinomom su u protrombotičnom stanju, što dodatno povećava rizik od tromboze cerebralnog sinusa [17].

Kliničke manifestacije TCVS mogu varirati, pri čemu 30% može da se pojavi akutno u roku od 48 sati od blokade, 50% prisutno na subakutni način u roku od 48 sati do 30 dana, a 20% može da se pojavi bilo kada od 30 dana do šest meseci [15]. Ipsilateralna glavobolja je bila prisutna kod skoro 90% odraslih pacijenata za koje je utvrđeno da imaju TCVS [15,17]. Osim glavobolje, oni sa TCVS mogu imati edem i osetljivost na mastoidnom procesu poznatom kao Griesingerov znak, mučninu, povraćanje, izmenjen mentalni status, napade, fokalni motorni deficit, diplopiju i otalgiju [15-17]. Postoje izveštaji u kojima 13,2% pacijenata ima vizuelni deficit verovatno zbog edema papile usled povećanog intrakranijalnog pritiska [15,16,18]. Oftalmoplegija se takođe može javiti usled paralize okulomotornih, abducenskih ili trohlearnih nerava sa udruženom osetljivošću oka [15-17]. Ako se ne leči, povećana intrakranijalna hipertenzija može dovesti do komplikacija opasnih po život, kao što su trajno slepilo, epileptični status, koma i smrt od cerebralne hernije [17].

Kada je klinička sumnja velika, konačna dijagnoza je neophodna neuroimidžingom. MRI mozga u kombinaciji sa MR venografijom (MRV) je najosetljiviji i najbolji modalitet za [17,19]. Kompjuterska tomografska venografija (CTV) i MRV imaju osetljivost od 95% [15].

Zanimljivo je da postoji studija u literaturi koja opisuje upotrebu ultrazvuka u identifikaciji komplikacija mastoiditisa. U populaciji pacijenata od 10, ultrazvuk je mogao da identifikuje komplikacije u 9 slučajeva. Trenutno, CT skeniranje je standard nege;

međutim, imajući u vidu obećavajuće rezultate ove studije, treba razmotriti dalje istraživačke napore usmerene na korišćenje ultrazvuka za identifikaciju komplikacija mastoiditisa; ovo je posebno važno za pedijatrijsku populaciju jer može sprečiti nepotrebno izlaganje zračenju CT skeniranja. Čak i ako ultrazvuk služi samo kao dodatak skriningu pacijenata koji će na kraju dobiti CT skeniranje, korist je ogromna za pedijatrijsku populaciju i ukupne troškove zdravstvene zaštite [20].

Kada se postavi dijagnoza TCVS, imperativ je započeti antikoagulaciju (AC) heparinom. U meta-analizi je pokazano da je početak heparina povezan sa apsolutnim smanjenjem mortaliteta od 13% [15,17]. Najčešće se koriste nefrakcionisani heparin (UFH) ili heparin niske molekularne težine (LMWH); međutim, zbog praktičnih prednosti, LMWH se preporučuje u odnosu na UFH [15]. Nema dovoljno dokaza o upotrebi novijih antikoagulanasa. Kod osoba sa prolaznim faktorima rizika kao što su infekcija, trauma ili trudnoća, trajanje AC može biti tri meseca ili tri do šest meseci [15]. Kod onih sa predisponirajućim protrombotičkim stanjima kao što je aktivni kancer, trajanje je duže, oko šest do 12 meseci [15]. Endovaskularna tromboliza za brzu rekanalizaciju i dekompresivnu kraniotomiju mogu se primeniti u teškim slučajevima opasnim po život koji ne

reaguju na medicinsku antikoagulansnu terapiju [15].

Istorijski se smatralo da TCVS ima visoku stopu mortaliteta zbog komplikacija opasnih po život. Međutim, sa novim tehnološkim napretkom u neuroimadžingu i ranom lečenju, stope mortaliteta su postale manje od 3% [16]. Prognoza kod TCVS-a je prilično povoljna.

Preter (Preter) i dr. retrospektivno je pogledao dugoročne ishode kod 77 pacijenata kojima je dijagnostikovao TCVS. On izveštava da 85% pacijenata koji su patili od TCVS nije imalo dugotrajne neurološke posledice tokom praćenja nakon 77,8 meseci. Takođe je otkrio da je 14,5% onih koji su imali neurološka oštećenja patilo od napadaja, kognitivnih i fokalnih neuroloških deficita [21].

ZAKLJUČAK

Kod pacijenata sa bolom u uhu, kao najčešćim znakom upale srednjeg ili spoljašnjeg uha, važno je da se prilikom pregleda uoči i postojanje tipičnih znakova retroaurikularne inflamacije (otok, crvenilo i retroaurikularna osetljivost) kao odraz postojanja mastoiditisa zbog činjenice da je mastoiditis druga najčešća komplikacija akutnog otitisa srednjeg uha. Pravovremena dijagnoza i adekvatan tretman mastoiditisa smanjuje rizik za nastanak njegove komplikacije kao što je tromboza cerebralnih venskih sinusa.

LITERATURA:

1. Cassano P, Ciprandi G, Passali D. Acute mastoiditis in children. *Acta Biomed.* 2020;91(1-S):54-59.
2. Sahi D, Nguyen H, Callender KD. Mastoiditis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809712.
3. Mansour T, Yehudai N, Tobia A, Shihada R, Brodsky A, Khnifies R, Barzilai R, Srugo I, Luntz M. Acute mastoiditis: 20 years of experience with a uniform management protocol. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;125:187-191.
4. Hogan CJ, Tadi P. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct 31, 2022. Ear Examination.
5. Siddiq S, Grainger J. The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(4):193-7.
6. Mantsopoulos K, Wurm J, Iro H, Zenk J. Role of ultrasonography in the detection of a subperiosteal abscess secondary to mastoiditis in pediatric patients. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(6):1612-5.
7. Mustafa A, Toçi B, Thaçi H, Gjikoili B, Baftiu N. Acute Mastoiditis Complicated with Concomitant Bezold's Abscess and Lateral Sinus Thrombosis. *Case Rep Otolaryngol.* 2018;2018:8702532.
8. Rickles FR, Levine MN. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in thromboembolism. *Haemostasis.* 1998;28:43-49.
9. Silvis SM, Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-565.
10. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DV. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol.* 2020;20(5):356-367. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415.
11. Zhang S, Zhao H, Li H, You C, Hui X. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors. *J Neurosurg.* 2016;127(4):709-715. doi: 10.3171/2016.8.JNS161112
12. Palma, S., Bovo, R., Benatti, A., Aimoni, C., Rosignoli, M., Libanore, M., & Martini, A. (2014). Mastoiditis in adults: a 19-year retrospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014;271(5): 925-931.
13. Sahi D, Nguyen H, Callender KD. Mastoiditis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809712.
14. Loh R, Phua M, Shaw CL. Management of paediatric acute mastoiditis: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018;132(2):96-104.
15. Alvis-Miranda HR, Castellar-Leones SM, Alcalá-Cerra G, Moscote-Salazar LR. J Cerebral sinus venous thrombosis. *Neurosci Rural Pract.* 2013;4:427-438.
16. Bianchini C, Aimoni C, Ceruti S, Grasso D, Martini A. Lateral sinus thrombosis as a complication of acute mastoiditis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28:30-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533553>.
17. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352:1791-1798.
18. Prasad S, Liu GT, Abend NS, Ichord RN. Images in paediatrics: sinovenous thrombosis due to mastoiditis. *Arch Dis Child.* 2007;9:749.
19. Ferro J, Canhao P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:523.
20. Mantsopoulos K, Wurm J, Iro H, Zenk J. Role of ultrasonography in the detection of a subperiosteal abscess secondary to mastoiditis in pediatric patients. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(6):1612-5.
21. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Boussier MG. Stroke.. et al. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis: follow-up of 77 patients; 1996;27:243-246.

UDK 61:929 Stejić J.
COBISS.SR-ID 165069833

DOKTOR JOVAN STEJIĆ- PRVI SRPSKI DOKTOR MEDICINE

Dijana Piljić (1), Jelena Horvat (2)

1) DOM ZDRAVLJA NOVI BEČEJ, NOVI BEČEJ; 2) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD, NOVI SAD

SAŽETAK: Doktor Jovan Stejić rođen je u Aradu 24. novembra 1803. godine. Bio je prvi Srbin sa zvanjem doktora medicine koji je radio u obnovljenoj Srbiji. On je bio tvorac srpske medicinske terminologije, prvi srpski antropolog i načelnik saniteta Kneževine Srbije, glavni sekretar Državnog Sovjeta, borac za reformu srpskog jezika i pravopisa, veliki prosvetitelj i borac za prava pojedinca i građanina. Takođe je bio jedan od utemeljivača Društva srpske slovesnosti i Srpske akademije nauka i književnosti. Njegov dolazak u Srbiju kao ličnog lekara kneza Miloša Obrenovića označava početak rada organizovane zdravstvene službe. On uspeva da u Srbiju donese napredne ideje po uzoru na zemlju u kojoj je studirao. Pripadao je prvoj generaciji srpske stvaralačke inteligencije koja je svoje znanje i trud uložila u kulturno prosvetćivanje Srba i izgradnju moderne srpske države u 19. veku. Neke od poruka koja su nosila njegova dela su o prirodnim pravima, pravu slobode i jednakosti, o pravu časti i dobrog imena, i o pravu imanja i stečenog dobra. Njegov stav je bio da država treba da bude organizovana po zakonu i da je zakon za sve jednak. Govorio je o slobodi i pravu ljudi da iskažu svoje mišljenje. Značajno se isticala i vaspitna uloga namenjena mlađim generacijama. U mnogo čemu prvi, svojim književnim radom pokušao je da ukaže na osnove moralnih vrednosti i na jasnu i mirnu savest i time postavio osnove lekarske etike. Knjiga, koju je još kao student preveo i dopunio prema potrebama srpskog naroda „Makroviotika ili nauka o produženiju života čovečeskog“ bila je prva medicinska knjiga u Srbiji. Prevođeci ovu knjigu, započeo je pionirski rad na srpskoj medicinskoj terminologiji. Doktor Stejić je umro od tuberkuloze 1853. godine u Beogradu. Iza sebe je ostavio sina Pavla Stejića, čuvenog beogradskog hirurga. Doktor Jovan Stejić se istakao raznovrsnim kulturnim, zdravstvenim i društvenim radom, kao lekar, književnik, veliki naučnik i prosvetitelj.

Ključne reči: Jovan Stejić, prvi srpski doktor medicine, prva srpska medicinska knjiga

UVOD

Doktor Jovan Stejić, rodnom iz Arada, bio je prvi srpski doktor medicine u obnovljenoj Srbiji u 19. veku. Medicinsko obrazovanje stekao je u Pešti i Beču. Iz Harzbuške monarhije je došao u obnovljenu Srbiju da radi kao lični lekar kneza Miloša Obrenovića. Njegov dolazak označava početak organizovane zdravstvene zaštite. Bio je tvorac srpske medicinske terminologije, prvi srpski antropolog, glavni sekretar Državnog sovjeta, borac za reformu srpskog jezika i pravopisa. Doktor Jovan Stejić bio je zajedno sa doktorom Karlom Pacekom osnivač srpskog saniteta. Jedan je od utemeljivača Društva srpske slovesnosti i Srpske akademije nauka i književnosti. Postavio je temelje medicinske etike, kao i trasfuzije. Knjiga, koju je preveo i dopunio prema potrebama srpskog naroda „Makroviotika ili nauka o produženiju života čovečeskog“ bila je prva medicinska knjiga u Srbiji, a prevođeci je, započeo je pionirski rad na srpskoj medicinskoj terminologiji. Kao književnik, kroz svoja dela

borio se za prava građana. Kako su mu uzor bile Kantove ideje propovedao je moralnost, skromnost, marljivost i osećanje dužnosti i tako vaspitno delovao na mlađe generacije. Doktor Jovan Stejić uspeva da u Srbiju uvede moderne i napredne ideje po uzoru na zdravstvo zemlje u kojoj je studirao. Doktor Jovan pripadao je prvoj generaciji srpske stvaralačke inteligencije koji je svoje znanje i trud uložila u kulturno prosvetćivanje Srba. Cilj ovog rada jeste istraživanje života, obrazovanja, karijere i doprinosa medicini prvog doktora medicine u obnovljenoj Srbiji, doktora Jovana Stejića.

BIOGRAFIJA

Doktor Jovan Stejić rođen je u Aradu 24. novembra 1803. godine. Osnovno obrazovanje završio je u Aradu, a nakon što je dobio stipendiju Save Tekelije, školovao se u Segedinu gde je završio srednje obrazovanje i počeo da studira filozofiju. Medicinski fakultet je studirao u Pešti, a doktorirao je u Beču 1829. godine.

Slika 1. Doktor Jovan Stejićpreuzeto sa: <https://www.sanu.ac.rs/clan/stejic-jovan/>

Srbiji je u to vreme nedostajao obrazovni kadar, pa ga je Jevrem Obrenović 1828. godine stipendirao, da bi 1829. godine počeo da radi u službi u Šapcu. Od 1830. godine do 1832. godine odlazi u Kragujevac nakon što ga je knez Miloš Obrenović predložio za svog ličnog lekara i vaspitača svojih sinova Milana i Mihajla. Knez Miloš je doktora Jovana cenio i kao lekara i kao savetnika. Godine 1832. došlo je do sukoba između kneza Miloša i doktora Stejića. Jedan od razloga je što nije dozvolio knezu da pre štampanja, u tek otvorenoj Državnoj štampariji, pregleda rukopis njegove knjige „Sabor istine i nauke“, zbog čega se knez razljutio i zaustavio štampanje. U knjizi je pisao o prirodnim pravima, pravu slobode i jednakosti, o pravu časti i dobrog imena, o pravu imanja i stečenog dobra. Njegov stav je bio da država treba da bude organizovana po zakonu i da je zakon za sve jednak. Govorio je o slobodi i pravu ljudi da iskažu svoje mišljenje, o reformama pravopisa Vuka Karadžića i delimično neslaganje sa istim. Nakon štampanja prvog originalnog spisa, doktor Jovan odstupio je od novoprihvaćenog Vukovog pravopisa. Zbog ovog sukoba je napustio Srbiju 1832. godine i prešao u Zemun gde se osam godina bavio privatnom lekarskom praksom. Povremeno je dolazio da pomaže dr Kunibertu u lečenju Miloševe porodice. Godine 1833. preporučio je da se uvede obavezan praktičan staž za mlade lekare. Dok je živio u Zemunu, 1837. godine bio je saradnik Tirolovog kalendara „Uranije“. U Srbiju se vraća 1840. godine. Postavljen je za šefa građanskog saniteta i tada pokreće inicijativu za

otvaranje prve bolnice za duševne bolesnike. Izradio je i prvi pravilnik o sahranjivanju. Glavni sekretar Državnog saveta je postao 1841. godine. Jedan je od osnivača Društva srpske slovesnosti 1842. godine od koga je 1862. godine nastalo Srpsko učeno društvo, a kasnije Srpska kraljevska akademija i na kraju Srpska akademija nauke i umetnosti. Septembra 1842. godine vlada ga je otpustila iz državne službe, ali mu je dozvoljeno da kao privatni lekar ostane u Beogradu. Po drugi put ponovo postaje šef građanskog saniteta 1843. godine. Tada je naredio da se sprovodi vakcinacija dece protiv velikih boginja, izdao je uputstvo za sprečavanje dizenterije i organizovao borbu protiv sifilisa. Za glavnog sekretara Državnog sovjeta postavljen je 25. juna 1845. godine. Pokrenuo je inicijativu da se uvede evidencija i da se spašavaju istorijski dokumenti i spomenici srpske istorije. Ovu dužnost obavljao je sve do smrti 1853. godine.

Pored medicine, dr Jovan se bavio i književnošću, a postao je i član nemačkog prosvetiteljskog pokreta. Kao književnik, kroz svoja dela borio se za prava građana. Pisao je o prirodnim pravima, pravu slobode i jednakosti, o pravu časti i dobrog imena, o pravu imanja i stečenog dobra. Njegov stav je bio da država treba da bude organizovana po zakonu i da je zakon za sve jednak. Govorio je o slobodi i pravu ljudi da iskažu svoje mišljenje, ali i o reformama pravopisa Vuka Karadžića. Kako su mu uzor bile Kantove ideje propovedao je moralnost, skromnost, marljivost i osećanje dužnosti i tako vaspitno delovao na mlađe generacije. Preveo je sa nemačkog jezika knjigu „Makroviotika, ili

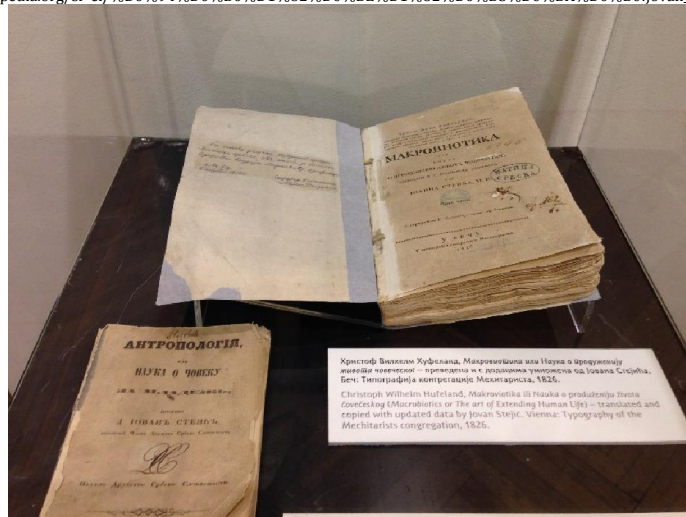
nauka o produženju života čovečeskog“ koja je štampana 1826. godine u Beču. Ova knjiga smatra se njegovim najznačajnijim delom. Knjiga je posrbljen prevod u vidu udžbenika, enciklopedijskog priručnika nemačkog kliničara Johana Petera Huferlanda. U knjizi „Makroviotika“ Jovan Stejić je razmatrao šta bi se desilo da kada bi se u telo starca ubrizgala krv mladića. Knjiga se smatra pretečom priče o transfuziji, koja je krenula da se primenjuje tek tokom Prvog svetskog rata. U njoj je na srpskom jeziku prvi put pomenuta higijena polnih odnosa.

Knjigu je posvetio Savi Tekeliji, svom dobrotvoru.

Književni rada doktora Jovana Stejića na polju telesne i duhovne higijene može se upoznati kroz neke od naslova: „Umotvorine različitosti“, „Šta treba jesti i piti“, „O državi iz Veberovog Demokrita“, „Evropa iz državnog rečnika Roteke i Velkera“, „Kritika na Vukov prevod iz Novog zaveta“, „Antropologija ili nauka o čoveku“, „Predlog za Srpski rečnik i Srpsku gramatiku“, „Zabave za razum i srce“, „Makroviotika ili nauka produženju života čovečeskog“.

Slika 2. Knjiga: „Makroviotika“ doktor Jovan Stejić

preuzeto sa: https://sr.m.wikipedia.org/sr-el/%D0%94%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B0%Jovan_Steji%C4%87_MD.IMG_2057.jpg



Često je sarađivao u „Glasniku“ DSS i jedno vreme je bio njegov glavni urednik. Takođe je sarađivao u listovima „Dnevnik“ i „Srpski narodni list“. Od objavljenih dela ističu se „Makroviotika ili nauka o produženju života čovekova“ (1826. godine, Beč). To je posrbljen prevod u vidu udžbenika, enciklopedijskog priručnika nemačkog kliničara Johana Petera Huferlanda. U njemu je na srpskom jeziku prvi put pomenuta higijena polnih odnosa, ideja o tranfuziji krvi. „Pijanstvo“ (1827. godine) je slikovit prikaz uzroka i posledica, kao i prikaz lečenja alkoholočara. „Zabava za razum i srce“ su zbirke tekstova sa zdravstvenim porukama, u pet kniga (Beč 1828. godine, Budim 1831. godine, Zemun 1834. godine, Budim 1836. godine i Novi Sad 1839. godine). Treća knjiga su prevodi tekstova drugih autora pod naslovom „Mudra izrečenija iz raznih pisaca“, a četvrta koja nosi naslov „Ogledi umne nauke“ je pisana

za široku publiku. „Antropologija ili nauka o čoveku za mladež“ je objavljena 1850. godine. U „Srpskom pravopisu“ iz 1852. godine je izrazio svoje mišljenje u vezi sa potrebom prihvatanja novih termina i izraza u različitim oblastima nauke, a „Predlog za srpski rječnik i srpsku gramatiku“ (1853. godine) je objavio kao potpredsednik Društva srpske slovesnosti i predstavlja nastavak polemike, započete 1832. godine povodom Vukove reforme pravopisa.

Do danas nije poznato njegovo bračno stanje, ali se zna da je imao porodicu i da se njegov sin zvao Pavle Stejić, poznati beogradski hirurg. Doktor Jovan je svoj porodični dom osnovao u centru Beograda, u Makedonskoj ulici, 1845. godine u kojoj je živeo sa porodicom. Doktor Jovan Stejić umro je u Beogradu 21. novembra 1853. godine od tuberkuloze i sahranjen je na tadašnjem groblju kod crkve Svetog Marka.

ZAKLJUČAK

Doktor Javan Stejić bio je značajna ličnost srpske kulture i medicinske istorije. Smatrao se najuglednijim intelektualcem u formiranju kulture, a posebno medicinske istorije našeg naroda. Začetnik je preventivne medicinske zaštite na srpskim prostorima i jedan od osnivača građanskog saniteta. Bio je

lekar, autor mnogobrojnih članaka i drugih spisa iz književnosti, posebno medicinske i zdravstveno prosvetne, prevodilac, politički i kulturni radnik. Najznačajnija zasluga doktora Stejića je ta što je on tvorac naše medicinske književnosti i naše medicinske terminologije, kao i osnivač naše civilne zdravstvene službe.

LITERATURA:

1. Ružić Z. Nedeljković R, et al. Istorija zdravstvene kulture Kragujevca i njen uticaj na savremenu zdravstvenu zaštitu ovog područja. Med Čas 1998; 1-2:40-9.
2. Mihajlović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji. Srp Arh Celok Lek 1937; 128-43
3. Stanijević V. Šabac i Podrinje u istoriji srpske medicine u devetnaestom veku . Srp Arh Celok Lek 1958;399-403.
4. Pavlović B. Život i delo srpskih naučnika, SANU, Beograd 2008;1-24.
5. Arhiva Muzeja zdravstvene kulture. Kragujevac. Klinički centar Kragujevac, 2012.
6. Stefanović N.N., Jedna kuća, jedna priča, Manastir u centru grada. (Politika online 25.12.2010.).
7. Petruševski A.B. Srpski lekari-književnici 19. veka. Vojnosanit Pregl 2012; 69(8): 730-734.
8. Bataković D.B, Pogovor, u Dr. Bartolomeo Kunibert, Srpski ustanak i prva vladavina Miloša Obrenovića 1804.-1850., Knjiga II, Prosveta, Beograd 1988;311-328.

UDK 5/61:929 Пенроуз Ч. Б.
COBISS.SR-ID 165072649

ČARLS BINGAM PENROUZ - VIZIJA ZA BUDUĆNOST

Srdan Petković (1), Goran Krstić (2), Milan Jovanović (1,3)

KLINIKA ZA OPŠTU HIRURGIJU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD, SRBIJA; (2) ODELJENJE ZA INTERNE BOLESTI, VOJNA BOLNICA NIŠ, NIŠ, SRBIJA; (3) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET ODBRANE, BEOGRAD, SRBIJA

SAŽETAK: Čarls Bingam Penrouz (1862-1925) je poznati američki hirurg i fizičar koji je svoje mesto u istoriji hirurgije obezbedio pronalaskom drena koji je dobio ime po njemu. Penrouz je pohađao koledž Harvard, na kojem je maturirao sa 19 godina sa najvišim priznanjima iz fizike. Sa 22 godine, postao je doktor medicine na Univerzitetu u Pensilvaniji. Nakon toga radio je kao ambulantni hirurg, učestvovao u različitim istraživanjima i vodio medicinsku praksu specijalizovanu za ginekologiju. Godine 1887. osnovao je u Filadelfiji prvu bolnicu koja se bavi isključivo ginekološkim problemima. Zbog zasluga iz ove oblasti 1893. godine, dodeljena mu je titula profesora ginekologije na Univerzitetu u Pensilvaniji. Krajem 19. veka dominantno se bavio hirurškom drenažom i edukacijom hirurga iz ove oblasti, pokušavajući da ih ohrabri da češće koriste ovu proceduru. On je opisao gumeni dren koji se koristio za drenažu trbušne duplje, sve do polovine 20. veka. Dobio je ime po njemu – Penrouzov dren. Vrlo mlad oboleo je od tuberkuloze, a zbog proširenog oblika ove bolesti sa 38 godina morao je da se povuče iz lekarske prakse. Bio je oženjen i otac troje dece. Preminuo je u vozu u blizini Vašingtona, 28. februara 1925. godine, u svojoj 64. godini.

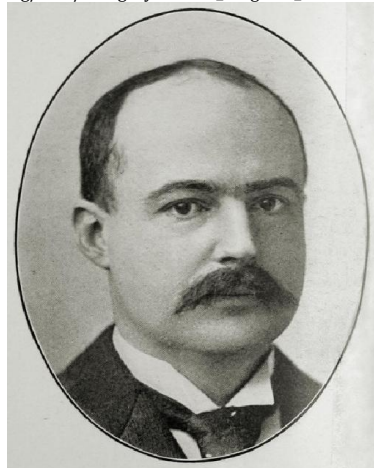
Ključne reči: Čarls Bingam Penrouz, hirurg, dren

U istoriji medicine su postojale široko primenjivane terapije koje izgledaju gotovo smešno s obzirom na savremeno znanje o fiziologiji i medicinskoj praksi, ali u isto vreme igraju važnu ulogu u obrazovanju lekara. Prošlost nam daje lekciju za sadašnjost i pravac za budućnost. Međutim, pri tome uporno moramo vršiti kritičko ispitivanje prošlosti. Još uvek nemamo sve odgovore, ali možemo

potvrditi da su odgovori prisutni. Ali jedan cilj je uvek važan - verujte u sebe i svoje ideje. I to je ono što definiše izuzetne ljude. Jedan od izuzetnih lekara koji je verovao u sebe i svoje ideje bio je Čarls Bingam Penrouz, otac moderne hirurške drenaže. Iz tog razloga je ovaj članak napisan u znak sećanja na otkriće drena nazvanog po njemu.

Slika 1. Čarls Bingam Penrouz

preuzeto sa: https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Charles_Bingham_Penrose#/media/File:CharlesBinghamPenrose.jpg/2



Čarls Bingam Penrouz, hirurg, fizičar, prirodnjak, avanturista, rođen je u Filadelfiji 1. februara 1862. godine. Čarlov otac, Ričard Alen Fulerton Penrouz stariji, bio je lekar, profesor akušerstva na Univerzitetu u Pensilvaniji, dok Čarlova majka, Sara Hana Boies Penrouz, potiče iz Merilenda i usvojena je od strane bogatog bostonskog trgovca. Ubrzo nakon udaje za Ričarda, Sara se isključila iz visokog društva i fokusirala se na obrazovanje svojih sedam sinova. Ričard Alen Fulerton Penrouz poticao je iz ugledne filadelfijske porodice. Jedan brat je bio senator Sjedinjenih Država, a drugi predsednik Nacionalne akademije nauka [1,2].

Čarls se u početku školovao kod privatnih učitelja, tutora. Blizina rekama Delaver i Šuilkil takođe je omogućila Penrouzu da uživa u pecanju, klizanju i plivanju. Njegova prva škola bila je Episkopska Akademija koja se nalazila na Njutnovom Trgu u Pensilvaniji i koju je završio sa najvišim ocenama [2].

Penrouz je pohađao koledž Harvard, na kojem je maturirao sa 19 godina, sa diplomom AB i najvišim priznanjima iz fizike, dva meseca nakon što mu je majka umrla od tuberkuloze. Ubrzo nakon toga, njegovi članci o magnetizmu i elektricitetu su se pojavili u naučnim časopisima [1]. Godine 1882, Penrouz je objavio svoj važan rad „Odnos između površinske energije i termoelektričnosti“ gde je naveo da se termodinamička jednačina može dobiti na

potpuno drugačiji način, ukoliko se energija termoelektrične struje posmatra kao deo energije koji se nalazi na različitoj površini [3].

Upisao je medicinski fakultet Univerziteta u Pensilvaniji, istovremeno nastavljajući studije matematike i fizike na Univerzitetu Harvard kao doktorant. Ovakav način studiranja je dozvoljen od strane Univerzitetskog saveta pod uslovom da Penrouz provede u svakom semestru po 2 meseca na Harvardu. U proleće 1884. godine, u dobi od 22 godine, dobio je diplomu doktora medicine na Univerzitetu u Pensilvaniji i doktora filozofije (PhD) iz fizike na Univerzitetu Harvard. Njegova doktorska teza iz fizike nosila je naslov „Matematička teorija termoelektričnosti i odnos termoelektričnosti i površinske energije“ [2,4].

Nakon što je završio doktorat iz fizike, Penrouz se posvetio radu u medicini. Bio je stalni lekar i ambulantni hirurg u bolnici u Pensilvaniji od 1885. do 1886. i u Filadelfijskom dispanzeru od 1888. do 1893. godine [2]. Dok je bio specijalizant, Penrouz je učestvovao u istraživanju diuretičkih efekata ubrizganog kokaina. Članak „Zapažanja o diuretičkom uticaju kokaina“ objavljen je u lokalnom medicinskom časopisu pod nazivom „The College and Clinical Record“ i rezultat je sugerisao da je diuretička primena ubrizganog kokaina očigledna [5].

Slika 2. Penrouz kao profesor ginekologije Univerziteta u Pensilvaniji

preuzeto sa: <https://www.findagrave.com/memorial/16166622/flower>



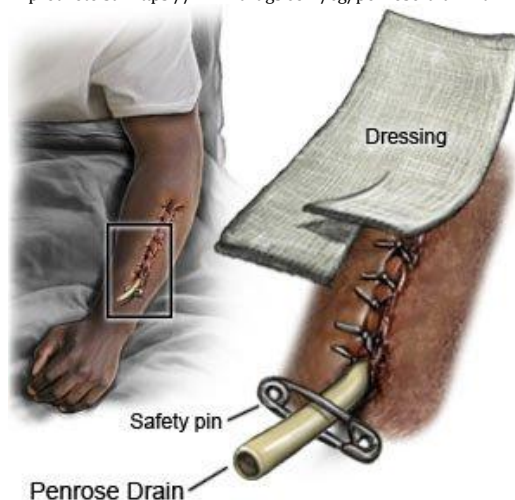
Kao lekar Penrouz je vodio medicinsku praksu specijalizovanu za ginekologiju. To ga je dovelo do toga da 1887. godine uspostavi „Gynecean“ bolnicu, prvu medicinsku ustanovu u Filadelfiji koja se bavi isključivo ginekološkim problemima. Nakon što je 1891. godine oboleo od tuberkuloze, Penrouz je na neko vreme napustio svoju medicinsku praksu i preselio se u Vajoming radi oporavka. Tamo se u potpunosti posvetio fizičkoj aktivnosti: ujutro je kopao krampom i lopatom, a popodne jahao konje. Početkom sledeće godine zdravstveno stanje mu se značajno poboljšalo. Vrativši se u Filadelfiju 1893, dodeljena mu je titula profesora ginekologije na Univerzitetu u Pensilvaniji. Kolege su Penrouza smatrale veštím, kompetentnim hirurgom [1,6].

Godine 1889. Penrouz je Američkom medicinskom udruženju predstavio svoje stavove u odbrani drenaže u abdominalnoj hirurgiji. U kasnom 19. veku, hirurzi su bili podeljeni oko

toga da li drenažne cevi u abdominalnoj hirurgiji treba koristiti retko ili često. U to vreme većina hirurških drenova je bila napravljena od staklenih cevi ili gaze. Ove vrste drenova mogu oštetiti okolno tkivo ili urasti u njega, što dovodi do infekcije. Takođe, oštećenje creva se često dešavalo prilikom uklanjanja drenova [7]. Penrouz je priznao da se mnogi hirurzi plaše upotrebe drenažnih cevi i objasnio kako su, uz pravilno rukovanje i pažljivo čišćenje, takvi strahovi bili neosnovani. On je opisao gumeni dren koji je ubačen direktno kroz ranu u trbušnu duplju, formirajući kanal kroz koji izlazi krv i druge tečnosti iz trbuha. U svojoj knjizi „Udžbenik ženskih bolesti“ objavljenj 1897. godine, on ilustruje dren napravljen od cevaste gumene folije i punjen gazom. Njegov čuveni savet hirurzima je „Kada ste u nedoumici, drenirajte!“ [1,2].

Slika 3. Princip rada Penrouzovog drena

preuzeto sa: <https://www.drugs.com/cg/penrose-drain.html>



Zanimljiva činjenica je da je prvi gumeni dren Penrouz dizajnirao od kondoma sa odsečenim vrhom. Druga činjenica je da je Penrouzov dren postao dominantna metoda hirurške drenaže, sve do uvođenja Jackson-Pratt (aspiracione) drenaže 50-ih godina XX veka [8].

Penrouzov fizički izgled i impresivan stas izjednačili su se sa njegovom intelektualnom i profesionalnom besprekornosti. U leto 1882. godine, sa 20 godina, jahao je konjem od Filadelfije do Nijagarinih vodopada i nazad, sa 28 godina je preplivao 15 milja (24 km) u okeanu za

5 sati [1]. Nekoliko godina kasnije, dok je lovio u Montani, Penrouz je ustrelio mladunče srebrnog medveda (grizlija), a nakon što je to otkrila majka mladunčeta, je teško ranila Čarlsa. Penrouz je sebi spasio život pucajući tokom borbe u vrat medveda koji ga je napao [9].

Iako je bio jedan od sedmoro braće, Penrouz je jedini od njih imao decu. Oženio se Katarin Dreksel 1892. Čerku po imenu Sara su dobili 1896. godine, a četiri godine kasnije i sina po imenu Čarls, ali je dete umrlo 1901. Godine.

Bojs Penrouz, njihovo treće dete, postao je pisac i istoričar [2,10].

Zbog proširenog oblika plućne tuberkuloze, 1899. godine sa 38 godina, povukao se iz lekarske prakse do kraja svog života. Ponekad je putovao na Zapad, nadajući se da će ga vazduh, nadmorska visina, sunčeva svetlost i vežbanje izlečiti [9].

Poslednjih godina života Čarls je bio lošeg zdravstvenog stanja. Zimu 1924/25. godine proveo je u Južnoj Karolini pokušavajući da se oporavi od tuberkuloze. Penrouz je planirao da se vrati vozom u Filadelfiju u poseti rodbini u pratnji dve medicinske sestre i rođake Sare. Pronađen je mrtav u svom kupeu u blizini Vašingtona, 28. februara 1925. godine, u svojoj 64. godini. Sumnjalo se da je srčani udar uzrok smrti [9].

Slika 4. Porodična grobnica Čarlsa Bingama Penrouza

preuzeto sa: <https://www.findagrave.com/memorial/16166622/charles-bingham-penrose>



Sahranjen je na groblju Laurel Hill u Filadelfiji. Najveći deo bogatstva ostavio je svojoj deci, a 100.000 dolara je ostavio medicinskoj sestri koja se brinula o njemu do smrti [1].

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA:

1. Sharon R. The Person Behind the Name- Charles Bingham Penrose Plastic and Reconstructive Surgery 1982;70(3):397-399.
2. Powell J. Charles Bingham, MD (1862-1925), Journal of Pelvic Surgery 2002;8(3):129-130.
3. Penrose C.B. Relation between Superficial Energy and Thermo-Electricity, Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences, 1885;20:417-434.
4. Harvard Physics PhD Theses, 1873-1953. Harvard University. 2020.
5. Da Costa, J.M.; Penrose, C.B. Observations on the diuretic influence of cocaine. The College and Clinical Record. 1886;7(7):131.
6. Davis J. W. Wyoming Range War: The Infamous Invasion of Johnson County. University of Oklahoma Press. 2012;132-135.
7. Baskett T.F. Eponyms and Names in Obstetrics and Gynaecology. Cambridge University Press. 2019;316.
8. Giakoumis M. Use of drains in foot and ankle surgery. The Podiatry Institute. 2012;51;253-5. (Retrieved April 17, 2017.)
9. Emerson Brown C. Charles Bingham Penrose Journal of Mammalogy, 1925;6(3):203-205.
10. Biddle N. Wainwright Boies Penrose, 1902-1976 The Pennsylvania Magazine of History and Biography 1976;100(3):390-394.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik

objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. 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 a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuerskim 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 veb sajtu, ICMJE: www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima a ime mesto proizvođača treba navesti u obliku zagrada.

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji (osim u vidu nereceniranih sažetaka u zbornicima radova).

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: www.tmg.org.rs), skeniranim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju, uobičajeno dva recenzenta. Zbornici radova u suplementima se ne recenziraju.

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

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvaćen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu www.tmg.org.rs i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za **Timočki medicinski glasnik samo za prvog autora, koja iznosi šest hiljada dinara (6000 RSD) na tekući račun. (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).**

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, počevši od volumena 45, dvojezično, na srpskom (ćirilica ili latinica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: [paunkovic_tiroidea_originalni.doc](#)).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. **Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i jpg.

VRSTE RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno 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 rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. **Sastavni delovi rada su: a) uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda), **b) prikaz bolesnika, c) diskusija i d) zaključak.** Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavlje metodologija i rezultati rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, 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 objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta.** Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja, da li je rad i kako

publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

OBIM RADOVA. Celokupni rukopis rada koji čine: naslovna strana, sažetak, tekst rada, spisak literature, svi prilozi odnosno nazivi za njih i legenda (tabele, grafikoni, slike, sheme, crteži) mora iznositi za originalni rad, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5000 reči a za prikaz bolesnika, preliminarno i kratko saopštenje, rad za praksu i edukativni članak do 3000 reči; ostali radovi mogu imati najviše 1500 reči.

Video radovi mogu trajati 5-7 minuta i biti u formatu avi, mp4 (flv). U prvom kadru filma mora se navesti: u nadnaslovu Timočki medicinski glasnik, naslov rada, imena i prezimena i srednje slovo svih autora rada (ne filma), godina izrade. U drugom kadru mora biti usnimljen tekst rada u vidu sažetka do 350 reči. U poslednjem kadru filma navesti imena tehničkog osoblja (režija, snimatelj, svetlo ton, fotografija i drugo). Uz video radove dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisanu od tehničkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

ETIČKA SAGLASNOST. Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

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

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu

opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA. Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO Submission Letter kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa”. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

PLAGIJARIZAM. Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveru na plagijarizam/autoplajarizam preko SCIndex Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

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

DECIMALNI BROJEVI. U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

JEDINICE MERA. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u

stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.

Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti kao poslednji pasus Uvoda), Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada;

Obavezno je dostaviti:

predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr);

ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;

punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju.

SAŽETAK (abstrakt)

Sledi sažetak NA SRPSKOM I ENGLESKOM jeziku (najbolje do 350 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Za prikaze bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: Uvod (u poslednjoj rečenici navesti cilj), Prikaz bolesnika, Zaključak;

segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

U sažetku 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 i engleskom jeziku (key words). Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na veb sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

UVOD

Sledeći deo rada je **UVOD** (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim **ciljem članka** u posebnom paragrafu na kraju uvoda.

MATERIJAL I METODE RADA (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i **GENERIČKA IMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH REAGENASA**.

TIP ISTRAŽIVANJA Transverzalni, longitudinalni, koje su relevantne dijagnostičke metode korišćene, odnosno kako je meren efekat terapije kohortna studija, **DEFINICIJA FORMIRANJA** kontrolne grupe statističkih metoda koje su korišćene.

KLINIČKA istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarski broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

REZULTATE (sa istoimenim **BOLDIRANIM** pod-naslovom) prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate.

ZAKLJUČAK (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele,

grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. 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:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

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.

Monografija na internetu:

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>

PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).

Uz rukopis obavezno priložiti obrazac koji su potpisali svi autori, a koji sadrži: 1) izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, 2) izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva, i 3) kontakt podatke svih autora u radu (adrese, imejl adrese, telefone itd.). Blanko obrazac treba preuzeti sa internet-stranice časopisa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

NAPOMENA: Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite na:

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik, Zdravstveni centar Zaječar, Pedijatrijska služba, Rasadnička bb, 19000 Zaječar
Ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac 16
19000 Zaječar
Telefoni: 063402396, 019432333
tmglasnik@gmail.com
<http://www.tmg.org.rs/>

