

MEDICINSKI ŽURNAL MEDICAL JOURNAL

KLINIČKI CENTAR UNIVERZITETA SARAJEVO - INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ



SADRŽAJ - CONTENTS

VOLUMEN/VOLUME 15 - BROJ/NUMBER 1-2 2009

NAUČNI ČLANCI/ORIGINAL ARTICLE

IDENTIFICATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN
PATHOHISTOLOGICAL REPORTS AFTER RADICAL
PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER 5
Mustafa Hiroš, Mirsad Selimović, Hajrudin Spahović, Sabina Sadović

INDIKACIJE ZA UVOĐENJE TERAPIJE INZULINSKOM PUMPOM KOD
DJECE I OMLADINE SA TIP 1 DIABETES MELLITUSOM
INDICATIONS FOR INTRODUCING INSULIN PUMP
THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH
DIABETES MELLITUS TYPE 1 10
Snježana Hasanbegović

HIPERTENZIJA KAO FAKTOR RIZIKA ZA MOŽDANI
UDAR KOD DIJABETIČARA
HYPERTENSION AS A STROKE RISK FACTOR IN DIABETICS 15
Salem Alajbegović, Azra Alajbegović

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE I TRETMAN OPSTRUKCIJE
URINARNOG TRAKTA
EPIDEMIOLOGICAL PATTERNS AND TREATMENT OF URINARY
TRACT OBSTRUCTION 18
Dželaludin Junuzović, Senad Bajramović

ANALIZA USPJEŠNOSTI TRETMANA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROS-
TATE NAKON OTVORENE PROSTATEKTOMIJE I
TRANSURETRALNE RESEKCIJE PROSTATE
SUCCESS ANALYSIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TRET-
MENT AFTER OPEN PROSTATECTOMY AND
TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE 23
Snježana Miličević

ANALIZA SLUČAJEVA HERPES ZOSTERA U
AMBULANTNO-POLIKLINIČKOM ODJELU DERMATOLOŠKE KLINIKE
KCU SARAJEVO U 2007. GODINI
ANALYSES OF CASES OF HERPES ZOSTER IN OUTPATIENT
DEPARTMENT OF CLINIC OF DERMATOLOGY ON UNIVERSITY
CLINICAL CENTER SARAJEVO IN 2007. 29
Tanja Knor, Tarik Zulović

THE ROLE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME 34
Zelija Velija-Ašimi, Belma Aščić-Buturović, Senad Pešto

ZNAČAJ ANALIZE HEMOKULTURA KOD OBOLJELIH OD BRUCELOZE
IMPORTANCE OF BLOOD CULTURE EXAMINATION IN
HUMAN BRUCELLOSIS 36
Maida Šiširak, Mirsada Hukić

STRUČNI ČLANCI/PROFESSIONAL ARTICLE

UDRUŽENI ETIOLOŠKI FAKTORI DJEČIJE
CEREBRALNE PARALIZE
COMBINED ETIOLOGICAL FACTORS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY 40
Emira Švraka

MEDICINSKI ŽURNAL

Izdavač - Publisher
KLINIČKI CENTAR UNIVERZITETA U
SARAJEVU I INSTITUT ZA
NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ
Bolnička 25, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Za izdavača
Faris Gavrankapetanović, generalni direktor KCUS

Uredništvo - Editorial board

Dilić Mirza
glavni i odgovorni urednik - editor in chief

Dinarević Senka, Dizdarević Kemal
Durić Amira, Gerc Vjekoslav, Heljić Bećir
Jadrić-Winterhalter Mira, Kučukalić Abdulah
Lincender Lidija, Mehić Bakir, Obralić Nermina
Oruč Lilijana, Radović Svjetlana, Rašić Senija
Koprivica Jelena, Redžić Amira
Žutić Hasan, generalni sekretar

Izdavački savjet

Publisher's Advisory Board

Gavrankapetanović Ismet, predsjednik
Dalagija Faruk, Dizdarević Jadranka
Durić Osman, Gribajčević Mehmed
Haračić Midhat, Kosorić Dragan,
Loga Slobodan, Puvračić Zlatko,
Selak Ivan, Šišić Fuad, Trninić Slobodan,
Kudumović Mensura

Lektor za engleski jezik

English language revision

Bičakčić Vera

Lektor za bosanski jezik

Bosnian language revision

Bogunić Zineta

Svi radovi i korespondencija se upućuju na adresu:
All paper works and correspondence should be
addressed to:

Bolnička 25, 71000 Sarajevo
Glavni urednik - Editor in chief
Tel: 442-807

Tehnički sekretar - Technical Secretary
Tel: 668-415, 266-650, lok. 7884, 7264,
Fax: 668-415

E-mail: institutnir@bih.net.ba

Štampa - Printed by

BLICDRUK Sarajevo
Štampano u 250 primjeraka
Printed in 250 samples

Tehnički urednik - Technical editor

Blicdru studio

Za štampariju - for press

Muhamed Hrović

MEDICINSKI ŽURNAL

izlazi četiri puta godišnje

MEDICAL JOURNAL

Is published four times a year

Žiro račun - bank account

129-101-10000878-52 Central Profit Banka DD

Sarajevo, Klinički centar Univerziteta

(za Medicinski žurnal - Institut za NIR)

ISSN 1512-5866

www.kcus.ba

EBSCO Publishing (EP) USA

www.ebscohost.com



SIDEROPENIČNA ANEMIJA KOD ADOLESCENATA U SARAJEVU SIDEROPENIC ANAEMIA IN ADOLESCENTS IN SARAJEVO	44
Aida Medanhodžić, Jasmina Berbić-Fazlagić, Nermina Klepuh, Amra Hodžić	

NEUROFIZIOLOŠKI PARAMETRI NERVUSA MEDIANUSA I NERVUSA ULNARISA KOD PACIJENATA SA PROMIJENJENOM KRIVULJOM INZULINEMIJE NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MEDIAN AND ULNAR NERVES IN PATIENTS WITH INSULINEMIC CURVE CHANGES	48
Merita Tirić-Čampara, Emir Tupković	

PREGLEDNI ČLANCI/REVIEW ARTICLE

ANALGEZIJA U POSTOPERATIVNOM PERIODU ANALGESIA IN POSTOPERATIVE PERIOD	54
Meldijana Omerbegović	

INTERDISCIPLINARNI ASPEKTI DIABETES MELLITUSA I SAVREMENI SISTEMI ZA CILJANU DOSTAVU LIJEKOVA INTERDISCIPLINARY ASPECTS OF DIABETES MELLITUS AND NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS	64
Amira Dedić, Bećir Heljić, Amira Redžić, Edina Vranić, Zelija Veljija-Ašimi	

EDUKATIVNI ČLANAK/EDUCATION ARTICLE

“FACE-TO FACE” - ALTERNATIVNA METODA OROTRAHEALNE INTUBACIJE KOD TRAUMATIZOVANIH PACIJENATA FACE-TO-FACE – ALTERNATIVE METHODS FOR OROTRACHEAL INTUBATION IN TRAUMATIZED PATIENTS	69
Slađana Anđelić	

PRIKAZ SLUČAJA/CASE REPORT

LEVOSIMENDAN U TERAPIJI HRONIČNE SRČANE SLABOSTI LEVOSIMENDAN IN A THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE	74
Šekib Sokolović, Bukša Marko	

ERITROPOETIN U LIJEČENJU MIJELODISPLASTIČNOG SINDROMA (LOW GRADE MDS) ERITROPOETIN (NEO RECORMON) IN TREATMENT OF MYELODISPLASTIC SYNDROMA (LOW GRADE MDS)	77
Aida Medanhodžić	

PRIKAZ KNJIGE/BOOK REVIEW

RIJETKE PLUĆNE BOLESTI / Žarko Šantić	81
Prikaz dao: Mirko Grujić	

URGENTNA UROLOGIJA: dijagnoza i tretman / Dželaludin Junuzović	82
Prikaz dao: Faris Gavrankapetanović	

INFORMACIJE/INFORMATION	84
--------------------------------------	----

UPUTSTVA AUTORIMA MEDICINSKOG ŽURNALA	85
--	----

IDENTIFICATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATHOHISTOLOGICAL REPORTS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER

Mustafa Hiroš*, Mirsad Selimović, Hajrudin Spahović, Sabina Sadović

Urologic Clinic, Clinical Center University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Corresponding author

ABSTRACT

The objective of the present study was to analyze the pathological findings of radical prostatectomy specimens diagnosed on positive core prostate biopsy in systematic transrectal ultrasonography (TRUS)-guided biopsies with a Gleason score ≤ 7 and PSA level $<10\text{ng/ml}$. Between January 2003 and March 2007, 89 patients were diagnosed having prostate cancer based on positive biopsy core with a Gleason score ≤ 7 . In this study, 89 patients who underwent radical prostatectomy without any neoadjuvant therapies were enrolled, and the pathological findings of their radical prostatectomy specimens were evaluated. We have evaluated in all PSA values, surgical margins, lymph node dissemination, Gleason score and grade and perineuronal invasion as prognostic factor in prostate specimens after radical prostatectomy. The clinical stage of the 26 patients was pT1, in 39 patients pT2, in 23 patients pT3 and 1 patients pT4, PSA values $>10\text{ng/ml}$, Gleason grade 1-3, score 3-9, perineuronal invasion 33 patients, positive lymph node dissemination 15 patients, positive margins 18 patients. From 13 patients 2 underwent radiation therapy, 3 radiation therapy + hormonal therapy, 8 patients hormonal therapy. Conclusions: The prognosis of patients who were diagnosed with positive core prostate biopsy with a Gleason score ≤ 7 and PSA $<10\text{ng/ml}$ is generally favorable. Gleason score, capsular invasion, blood PSA, stage and perineuronal invasions are the best markers of progression in organ confined disease. Other biological markers are less important. In advanced disease Gleason score and perineuronal invasion can be used as predictors of progression.

Key words: Prostate cancer, radical prostatectomy, pathohistological reports, prognostic factors

INTRODUCTION

Prostate cancer is the most common malignant tumor in men and the second most common cause of cancer death. Approximately 75% of men over 50 years old are

screened for prostate cancer (PCA) through assessment of the prostate specific antigen (PSA) and digital rectal examination of the prostate. This means there has been an increase in early detection of PCA with higher likelihood of prostate-confined disease, and lower chances of disease recurrence following treatment, thus reducing mortality. However, there are controversies about the cost-benefit relationship in PSA screening as well as on the best time for indicating prostate biopsies in suspected cases. This becomes even more relevant at a PSA range of from 2.5 to 4 ng/mL (1,2). While this is usually considered normal, it can nevertheless predict detectable cancer. In order to stimulate this debate, recently Thompson et al. identified PCA in 23.9 % of males with PSA between 2 and 3 ng/mL and 26.9% of males with PSA between 3 and 4 ng/mL. Due to the heterogeneous features of PCA and the difficulties for predicting its evolution, this study is intended to assess individuals with low-risk PCA (defined as Gleason score 2-7 upon biopsy) and PSA $>10\text{ng/ml}$, who underwent radical prostatectomy, and their post-operative clinical and pathohistological outcomes in relation to the initial PSA levels, Gleason score that led to the diagnosis. There is evidence showing that a Gleason grading of prostate adenocarcinoma is one of the most powerful predictors of biological behavior and one of the most influential factors used to determine treatment for prostate cancer. The Gleason grading system is the most commonly used grading system for prostate cancer in the United States and is gaining worldwide acceptance (3,4). There are several unique aspects of the Gleason grading system including the fact that is solely based on the architectural pattern and that cytological features are not factored in. The aim of the current study report was to compare the Gleason score on needle biopsy to the Gleason score in the correspondent surgical specimen and to correlate the Gleason score in the surgical specimen with the variables: preoperative serum PSA, tumor extent, positive surgical margins, extraprostatic extension (pT3a and/or pT3b), lymph node dissemination and perineuronal invasion as prognostic factor in prostate specimens after radical prostatectomy.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study from January 2003 to March 2007 in which the medical records, including the pathology reports, of 89 consecutive patients who underwent radical retro pubic prostatectomy with bilateral pelvic iliac lymphadenectomies following diagnosis of prostate cancer by TRUS-guided prostate biopsy were reviewed. Patients ranged in age from 46 to 80 years (median 63,0 yr) and in PSA from 2 ng/mL to 10 ng/mL (median 6.00 ng/mL). All patients had clinically organ confined disease on the preoperative evaluation. All patients had at least 12 cores in 4 zone biopsies; 3 cores (apex, middle and base) from each of the 4 zones (right peripheral, right transitional, left peripheral and left transitional) were taken. All biopsies were performed using the 18-gauge, 25 mm long core needle biopsy under ultrasound guidance, with a Siemens sonoline G40 ultrasound machine and a 7,5MHz endorectal transducer. Prior to biopsy, all patients received appropriate antibiotic coverage and selected patients had bowel preparation. Biopsy evaluation included Gleason score, lateral location, number of positive cores and the amount of cancer within each positive core in 10% increments. All patients had retropubic, nerve sparing (when appropriate) radical prostatectomy. In selecting the group, we excluded cases that had received neoadjuvant or adjuvant hormone therapy and adjuvant radiotherapy, as well as cases presenting Gleason scores higher than 7 on biopsy. Pathological examination was performed by experienced pathologists without consensus interpretations and without revision of the Gleason score based on surgical findings. The surgical specimens were processed in a standard manner, including serial sectioning of the gland and sampling of each representative portion. Pathological evaluation focused on Gleason score, laterality, percentage of tumor and positive margins. Staging evaluation consisted of history, physical examination (DRE), serum PSA, TRUS needle biopsy and in some case computed tomography and bone scan. Clinical staging was defined based on the American Joint Committee on Cancer classification, and histological grades according to Gleason scores. The specimens of RP were submitted to histological study. Perineuronal invasion (PNI) is defined as the presence of prostate cancer tracking along or around a nerve within the perineural space. Although the finding of PNI on pathologic analysis of a radical prostatectomy specimen has no significance, the importance for treatment planning of PNI found on prostate needle biopsy has been a source of considerable debate. Since PNI is a major mechanism of prostate cancer extension from prostate parenchyma to periprostatic soft tissue, PNI extensive enough to be sampled on needle biopsy may signal an increased likelihood of extraprostatic extension of cancer or, ultimately, of cancer recurrence. Patients were examined at month, 3 postoperatively, and then every 6 months for 2 years and annually thereafter. At every

follow up, digital rectal examination was performed and serum PSA measured. Disease recurrence was defined as a serum PSA of 0.4 ng/mL or greater (cut-off level). And in that cases we have done imaging tests (chest radiography, bone scintigraphy, abdominal tomography) were repeated every year.

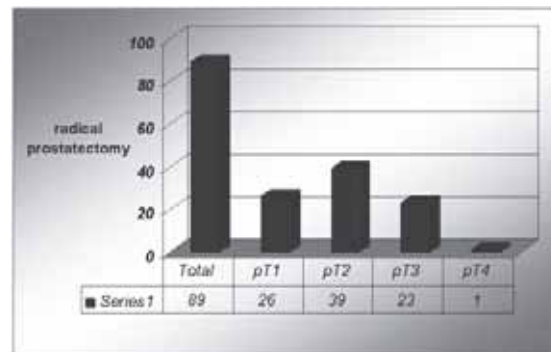
For statistical analyse were preformed SPSS program. All calculations were performed on a personal computer.

RESULTS

89 patients with prostate cancer diagnosed on positive core TRUS-prostate biopsy and PSA <10ng/ml underwent radical retropubic prostatectomy with bilateral pelvic iliac lymphadenectomies. The mean age was 63,0 years (range 48-80 years). Patients underwent radical retropubic prostatectomy on biopsy positive Gleason score ≤ 7 (the most prevalent 58.6%, Gleason histological pattern was 4+3=7) and PSA level 2-10 ng/ml.

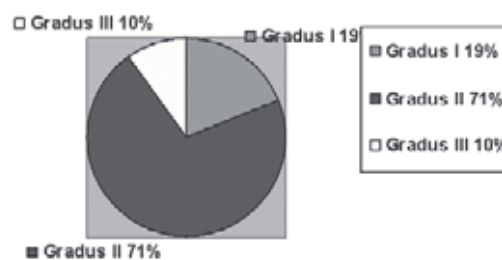
Pathological reports after radical retropubic prostatectomy showed clinical stages: 26 patients were pT1 (29,21%), in 39 patients pT2 (43,82%), in 23 patients pT3 (25,84%) and 1 patient pT4 (1,123%). The pT2, which is of $p < 0,01$ significances compared to pT1 and significances of $p < 0,05$ compared to pT3. (Figure 1.)

Figure 1. Pathohistological reports after radical prostatectomy



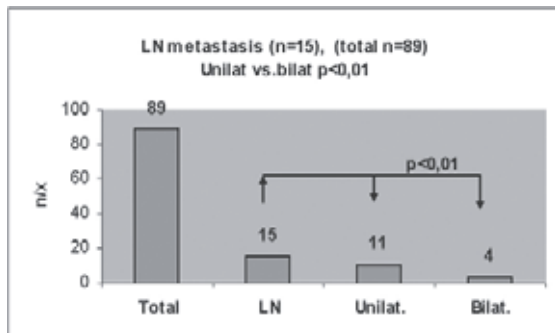
PSA level was 2-10ng/ml (median 6ng/ml), Gleason grade: grI (19%), grII (71%), grIII (10%), Gleason score from 2-9. Gleason grade grII, which is of $p < 0,01$ significances compared to grI (Figure 2.).

Figure 2. Gleason grade (Gr: I, II, III)



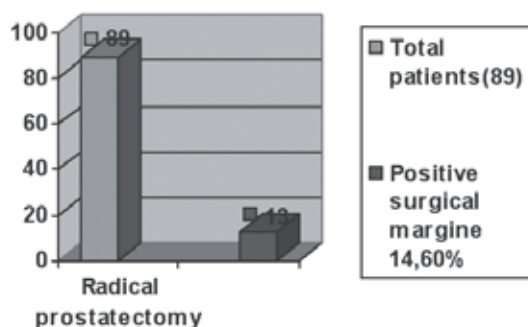
We evaluated distant lymph node metastasis of 89 patients, positive had 15 patients (16,85%). Bilateral lymph node metastasis had 4 patients (26,6%) and 11 patients unilateral lymph node metastasis (right or left side).(Figure3.)

Figure 3. Lymph node (LN) metastasis bilateral and unilateral (right or left side)



Perineuronal invasion had 33 patients (37.07%). We also evaluated positive (SM) surgical margins, 13 patients had positive surgical margin (14,60%). From 13 patients, 2 underwent radiation therapy, 3 radiation therapy + hormonal therapy, 8 patients hormonal therapy. (Figure4.)

Figure 4. Positive surgical margins (SM), 13 patients (14,60%)



DISCUSSION

In our study, from January 2003 to March 2007, we evaluated 89 consecutive patients who underwent radical retropubic prostatectomy following diagnosis of prostate cancer by TRUS-guided prostate biopsy. Prostate cancer is the most common malignant tumor in men and the second most common cause of cancer death. There is extensive literature on many aspects of this disease, but relatively little has been written on the diagnosis, grading and prognostic value of prostate cancer diagnosed in core needle biopsies. Ongoing evaluation of the currently available diagnostic and prognostic tools is crucial. Studies have shown that biopsy grading, when compared with matched surgical grades, suffers from significant rate of under grading, ranging from 27% to 57% (5,6,7). In line with this, our study shows an upgrading in median

Gleason score from 6 to 7. This discordance is related to the fact that prostate cancer is multifocal, with a heterogeneous population of tumor cells. This may result in sampling an area that is overrepresented with high-grade disease or, conversely, overrepresented with low-grade disease, compared with the histological grade of the resected prostate. Similarly, because prostate cancer is multifocal, the surgical specimen often shows bilateral disease. Whenever it is misinterpreted as unilateral on the biopsy specimen, it would be secondary to a lateral small volume of cancer that was not adequately sampled and missed by the needle. Hence, reasons for grade discrepancies between biopsies and surgical specimens include biases in pathological interpretation and sampling effects (8). In conclusion, this study shows that in 77,78% of the cases, TRUS-guided biopsies predicted unilateral disease when bilateral disease existed. An unilateral positive biopsy does not predict unilateral disease. However, a unilateral positive biopsy correlates, with statistical significance, with a negative surgical margin, probably because a unilateral positivity reflects a small volume disease and organ confinement. PSA level did not seem to affect laterality of disease or surgical margin in patients undergoing radical prostatectomy.

Finally, a well-differentiated tumor in the biopsy core is a poor predictor of a well-differentiated tumor or of organ confined disease in the surgical specimen. However, a high Gleason score on the biopsy is usually associated with disease outside the prostate and of a poorly differentiated tumor in the surgical specimen. There have been several studies correlating core biopsy and radical prostatectomy Gleason grade. Bostwick found for Gleason score an exact correlation in 35% of cases, in 40% of the cases the score was higher, and in 25% was lower in the surgical specimen (9,10). Spires et al. found an exact agreement between biopsy and excision in 58%, higher grade in 37.5% and lower grade in 4.5% of the cases (9,10). Steinberg et al. at the Johns Hopkins Hospital found an exact agreement of 58%.(10,11) In our study the exact agreement of Gleason score was 47.1%. Gleason score was higher (underestimated on the biopsies) in 40.6% of cases and lower (overestimated on the biopsies) in 12.3% of cases.

Table 1. Prognostic pathohistological factors in the surgical specimen

-PSA level 2-10ng/ml
-Gleason grade: grI (19%); grII (71%); grIII (10%);
-Gleason score from 2-9
-Bilateral lymph node metastasis had 4 patients (26,6%) and 11 patients unilateral lymph node metastasis (right or left side)
-Perineuronal invasion had 33 patients (37.07%)
-positive (SM) surgical margins, 13 patients (14,60%)

Bilateral lymph node metastasis had 4 patients (26, 6%) and 11 patient unilateral lymph node metastasis (right or left side). Perineuronal invasion had 33 patients (37.07%). We also evaluated positive (SM) surgical margins, 13 patients had positive surgical margin (14,60%) in their specimens (Table 1.). A positive SM defined as the extension of cancer to the surface of the removed specimen generally indicates incomplete resection. The cause of a positive SM is multifactorial, and includes clinical and pathological features of cancer as well as inadequate surgical skill or careless incision. From those 13 patients 2 underwent radiation therapy, 3 radiation therapy + hormonal th, 8 patients hormonal therapy.

CONCLUSION

The prognosis of patients who were diagnosed with positive core prostate biopsy with a Gleason score ≤ 7 and PSA < 10 ng/ml is generally favorable. Gleason score, capsular invasion, blood PSA, stage, and perineuronal invasions are the best markers of progression in organ confined disease. Other biological markers are less important. In advanced disease Gleason score and perineuronal invasion can be used as predictors of progression.

REFERENCE

1. Spires SE, Cibull ML, Wood DP, et al. Gleason histological grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:705-708.
2. Kronz JD, Milord R, Wilentz R, et al. Lesions missed on prostate biopsies in cases sent in for consultation. *Prostate* 2003;54:310-314.
2. Steinberg DM, Sauvegeot BS, Piantadosi S, et al. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21:566-576.
3. Catalona W, Stein A, Fair W. Grading errors in prostatic needle biopsies relation to the accuracy of predicting lymph node metastasis. *J Urol* 1982;127:919-927.
4. Hutter RVP, Montie JE, Busch C, et al. Workgroup 3. Current prognostic factors and their relevance to staging. *Cancer* 1996;78:369-371.
5. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996;78(2):350-356.
6. Gonzalzo ML, Bastian P, Mangold L, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2006;67:115-119.
7. Montie JE. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996;78:341-344.
8. Kronz JD, Milord R, Wilentz R, et al. Lesions missed on prostate biopsies in cases sent in for consultation. *Prostate* 2003;54:310-314.
9. Cooner WH. Prostate cancer detection in a clinical urologic practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *J Urol* 1990;142:1011-1017.
10. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, et al. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy results of the prospective European Prostate Cancer Detection Study. *Prostate* 2001;47:111-117.
11. Mazzucchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R: Evaluation of Prognostic Factors in Radical Prostatectomy Specimens with Cancer. *Urol Int* 2002;68:209-215.

Adress:

Doc. dr. Mustafa Hiroš, Urologic Clinic,
Clinical Center University of Sarajevo,
Bolnička 25, 71000 Sarajevo
Bosnia and Herzegovina
Tel.: ++387 33 297130, E-mail: m.hiros@bih.net.ba

INDIKACIJE ZA UVOĐENJE TERAPIJE INZULINSKOM PUMPOM KOD DJECE I OMLADINE SA TIPOM 1 DIABETES MELLITUSA

INDICATIONS FOR INTRODUCING INSULIN PUMP THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Sniježana Hasanbegović*

Pedijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Pediatric Clinic, Clinical Centre University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

* Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Cilj rada je prikazati indikacije za uključivanje terapije insulinskom pumpom (IP) kod djece i omladine sa tipom 1 diabetes mellitusom (T1DM) na Pedijatrijskoj klinici Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

U studiju su uključeni svi pacijenti sa T1DM kod kojih je plasirana IP u periodu od 01.03.2005. do 01.09.2008. godine. Indikacije za odabir pacijenata su bile: medicinske i ne medicinske. Medicinske su: loša metabolička kontrola T1DM ($HbA_{1c} > 8,0\%$); značajno povišen titar autoantitijela na insulin ($> 15,0$), rana dob početka T1DM (< 7 godina), dužina trajanja T1DM (≥ 5 godina) i pridružene bolesti. Nemedicinske indikacije su bile: motiviranost za terapiju IP, T1DM kod najbližih srodnika i loš kvalitet života na dosadašnjoj terapiji. Pacijenti su za uključivanje IP morali zadovoljiti najmanje po 1 indikaciju iz svake grupe.

IP je plasirana kod 39 pacijenata (M 24/Ž 19), prosječne dobi 12,3 godina (5-18). 59,0 % (23) pacijenata je imalo $HbA_{1c} > 8\%$, 28 (71,8 %) pacijenata su imali značajno povišen titar autoantitijela na insulin. 17 (43,6 %) djece su dobili T1DM prije navršenih 7 godina, a 29 (74,4%) pacijenata je u momentu uključivanja IP imao T1DM 5 ili više godina. 11 (28,2 %) djece je imalo druge pridružene bolesti. Svi pacijenti (100 %) su bili motivirani za uvođenje IP i svi su imali loš kvalitet života na dosadašnjoj terapiji. Kod 8 (20,5 %) djece najbliži srodnik je imao T1DM.

Zaključak: Vodeće indikacije za IP uključivanje su bile značajno povišen nivo antiinsulinskih antitijela, motivacija i loš kvalitet života. Svi pacijenti su zadovoljili najmanje 4 indikacije. Smatramo da će ovi pacijenti na terapiji IP postići značajno bolju metaboličku kontrolu i bolji kvalitet života, te tako izbjeći ili bar odložiti hronične mikrovaskularne komplikacije T1DM.

Ključne riječi: Diabetes mellitus TIP1, terapija, djeca, omladina, inzulinska pumpa

ABSTRACT

Aim of study was to present indications for introducing insulin pump therapy (IP) in children and youth with Diabetes mellitus TYPE 1 (T1DM) at Pediatric Clinic Clinical Centre University of Sarajevo.

Patients and methods: All patients with IP therapy introduced between March 3, 2005 and September 1, 2008. were enrolled in this study. Indications for patients' selection were medical and others. Medical indications were bad metabolic control of T1DM ($HbA_{1c} > 8,0\%$), significantly elevated insulin autoantibodies ($> 15,0$), early age of T1DM beginning (< 7 years), duration of T1DM (≥ 5 godina) and associated diseases.

Other indications were motivation for IP therapy, T1DM in closest relative and bad life quality during previous treatment. Patients had to satisfy at least one indication from each group.

IP was introduced in 39 patients (M 24/F 15), mean age of 12,3 years (5-18). 59,0 % (23) of patients had $HbA_{1c} > 8\%$, 28 (71,8 %) patients had significantly elevated insulin autoantibodies. In 17 (43,6 %) children T1DM started before age of 7, and in the moment of IP therapy introduction 29 (74,4%) of all patients had diabetes for at least five years. 11 children (28,2%) had associated diseases. All patients (100 %) were motivated for IP therapy and all of them had bad life quality during previous treatment. In 8 (20,5 %) children closest relative had T1DM. Conclusion: Leading indications for IP introducing were significantly elevated insulin autoantibodies, motivation and bad life quality. All patients satisfy at least 4 indications. We consider that these patients will attain significantly better metabolic control and better life quality on IP therapy, so they will escape or postpone chronic microvascular complications of T1DM.

Key words: Diabetes mellitus TIP1, therapy, children, adolescents, insulin pump

UVOD

Terapija TIP 1 dijabetes mellitusa (T1DM) djece i mladih je veoma kompleksna zbog doživotnog trajanje bolesti i dinamičnosti metabolizma i psihe u periodu odrastanja (1). Osnovni cilj tretmana T1 DM je dugoročno postići dobru metaboličku kontrolu te izbjeći ili bar odložiti hronične mikrovaskularne komplikacije (2).

DCCT i EDIC studije su dokazale da je dugoročno dobra metabolička kontrola dijabetesa najvažniji uvjet za dug i kvalitetan život ovih pacijenata. Čak i kraći periodi loše kontroliranog dijabetesa (< 5 godina) u vrijeme puberteta i adolescencije iniciraju razvoj hroničnih komplikacija bolesti (3). Akutne komplikacije dijabetesa kao što su opetovane hipoglikemije i ketoacidoze u doba djetinjstva i mladosti, također, ostavljaju ireverzibilne posljedice u neurokognitivnom i metaboličkom funkcioniranju (4). Zato je primjena svih terapijskih sredstava kojima će se postići dobra metabolička regulacija T1DM posebno u periodu djetinjstva i mladosti opravdana (5).

Inzulinska pumpa (IP) je poslije otkrića inzulina najveće dostignuće u terapiji T1DM. U posljednjih 20 godina je prošla transformaciju od komplicirane, ogromne aparature do visokosofisticiranog uređaja veličine mobitela. Njeno funkcioniranje je najbližnje fiziološkoj sekreciji insulina. Zbog toga broj korisnika inzulinske pumpe gledano u svjetskim razmjerima, kako u pedijatrijskoj populaciji, tako i kod svih pacijenata sa dijabetesom veoma brzo raste (6).

Indikacije za uvođenje terapije inzulinskom pumpom su prije desetak godina bile uske i odnosile su se samo na loše regulirane pacijente sa akutnim i hroničnim komplikacijama, uz specijalne indikacije za pedijatrijske pacijente, adolecentne, aktivne sportaše. Prema savremenim indikacijama vodećih svjetskih udruga za pedijatrijski i adolescentni diabetes, svi pedijatrijski pacijenti sa T1DM su potencijalni kandidati za terapiju inzulinskom pumpom bez obzira na dob. Inzulinska pumpa se uvodi u terapiju kod pacijenata: sa čestim hipoglikemijama; sa velikim fluktuacijama glikemije neovisno o HbA1c; sa suboptimalnom metaboličkom kontrolom diabetesa za dob djeteta; sa mikrovaskularnim i rizikom za makrovaskularne komplikacije; sa dobrom metaboličkom kontrolom diabetesa uz loš kvalitet života zbog inzulino terapije. Suradnja pacijenta i roditelja sa Timom za inzulinske pumpe te motivacija za ovu vrstu terapije T1DM su presudni za početak terapije inzulinskom pumpom (7, 8, 9).

CILJ RADA

Terapija inzulinskom pumpom je uvedena prvi put u Federaciji na Pedijatrijskoj klinici Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u februaru 2005. godine. Cilj rada je prikazati

medicinske i nemedicinske indikacije za uključivanje terapije inzulinskom pumpom kod T1DM pacijenata na Pedijatrijskoj klinici Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

PACIJENTI I METODE

U studiju su uključeni svi pacijenti Pedijatrijske klinike sa dijagnosticiranim T1DM 1 kod kojih je uključena terapija inzulinskom pumpom u periodu od 01.03.2005. do 01.09.2008. godine. Dob pacijenata uključenih u studiju je do navršene 18 godina u momentu uključivanja terapije inzulinskim pumpama.

Indikacije za odabir pacijenata za uključivanje terapije inzulinskom pumpom bile su: medicinske i nemedicinske.

Medicinske indikacije su:

- loša metabolička kontrola T1DM (HbA1c>8,0%);
- značajno povišen titar autoantitijela na inzulini (>15,0);
- rana dob početka T1DM (<7 godina);
- uz dijabetes pridružene bolesti.

Nemedicinske indikacije su bile:

- motiviranost za terapiju;
- T1DM kod najbližih srodnika;
- loš kvalitet života na dosadašnjoj terapiji.

Pacijenti su za uključivanje terapije inzulinskom pumpom morali zadovoljiti najmanje po 2 indikacije iz svake grupe.

REZULTATI

Ukupan broj djece koja su analizirana u ovoj studiji prikazan je prema dobnoj i spolnoj strukturi pacijenata u vrijeme plasiranja inzulinske pumpe na tabeli 1.

Tabela 1. Dobna i spolna struktura pacijenata

Dobna grupa	Dječaci	Djevojčice	Ukupno
	N (%)	N (%)	N (%)
1-7	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (5,2)
8-14	15(38,5)	9 (23,1)	24 (61,5)
15-18	8 (20,5)	5(12,8)	13 (33,3)
Ukupno	24 (61,5)	15(38,5)	39 (100)

Na tabeli 1 prikazana je dobna i spolna struktura pacijenata u vrijeme plasiranja inzulinske pumpe

Od ukupno 39 pacijenata, dječaka je bilo 24, odnosno 61,5%, a djevojčica 15, odnosno 38,5%.

Dobna grupa 1-7 godina zastupljena je sa 5,2%, dobna grupa 8-14 godina sa 61,5%, a dobna grupa 15-18 godina zastupljena je sa 33,3%.

Tabela 2. Dobna i spolna struktura pacijenata u vrijeme plasiranja

	DOB (u godinama)		
	Dječaci (n=24)	Djevojčice (n=15)	Ukupno (n=39)
Rang	5-18	7-16	5-18
Prosječna dob (Srednja vrijednost)	12,3	12,4	12,3
Standardna devijacija	3,5	2,8	3,2

Na tabeli 2 prikazana je spolna struktura i prosječna dob pacijenata u vrijeme plasiranja inzulinske pumpe. Prosječna dob dječaka u momentu uključenja terapije inzulinskom pumpom bila je $12,3 \pm 3,5$, a prosječna dob djevojčica $12,4 \pm 2,8$.

Na tabeli 3 prikazani su podaci o procentualnoj zastupljenosti medicinskih indikacija za plasiranje inzulinske pumpe kod ispitivanih pacijenata.

Tabela 3. Medicinske indikacije za plasiranje inzulinske pumpe

Medicinske indikacije	Pacijenti sa indikacijama		Pacijenti bez indikacija		Ukupno	
	Br.	Procentat (%)	Br.	Procentat (%)	Br.	Procentat (%)
Loša metabolička kontrola T1DM (HbA1c>8,0%)	23	59,0	16	41,0	39	100,0
Značajno povišen titar autoantitijela na inzulin (>15,0)	28	71,8	11	28,2	39	100,0
Rana dob početka T1DM (<7 GODINA)	17	43,6	22	56,4	39	100,0
Dužina trajanja T1DM (≥5 GODINA)	29	74,4	10	25,6	39	100,0
Pridružene bolesti	11	28,2	28	71,8	39	100,0

Loša metabolička kontrola (HbA1c>8,0%) kao indikacija za uključivanje terapije inzulinskom pumpom je bila prisutna kod 23 (59,0%) pacijenta, a značajno povišen titar antiinzulinskih antitijela (>15,0) imalo je 28 (71,8%) pacijenata.

T1DM je počeo u dobi < 7 godina kod 17 (43,6%) pacijenata. Kod 29 (74,4%) pacijenata T1 DM je u momentu uključenja terapije inzulinskom pumpom trajao 5 ili više godina. T1 DM pridružene bolesti je imalo 11 (28,2%) pacijenata.

Procentualna zastupljenost nemedicinskih indikacija za plasiranje insulinske pumpe kod ispitivanih pacijenata prikazana je u tabeli 4. Najčešće medicinske indikacije su bile: dužina trajanja T1DM ≥5 godina kod 74,4% pacijenata i značajno povišen titar antiinzulinskih antitijela (>15,0) kod 71,8%.

Tabela 4. Nemedicinske indikacije za plasiranje inzulinske pumpe

Nemedicinske indikacije	Pacijenti sa indikacijama		Pacijenti bez indikacija		Ukupno	
	Br.	Procentat (%)	Br.	Procentat (%)	Br.	Procentat (%)
Motiviranost za terapiju insulinskim pumpama	39	100,0	0	0	39	100,0
T1DM kod bližih srodnika	8	20,5	31	79,5	39	100,0
Loš kvalitet života na dosadašnjoj terapiji	39	100,0	0	0	39	100,0

Tabela 4 prikazuje zastupljenost nemedicinskih indikacija kod pacijenata kojima je plasirana inzulinska pumpa. Svih 39 (100%) pacijenata su bili motivirani za uključivanje terapije inzulinskom pumpom te su se izjasnili o lošem kvalitetu života na dosadašnjoj terapiji. Kod 8 (20,5%) pacijenata neko od bližih srodnika ima T1DM.

DISKUSIJA

Terapija inzulinskom pumpom je uspješno uvedena kod 39 djece i omladine sa TIP 1 DM dobi do 18 godina koji su pacijenti Pedijatrijske klinike Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

Ovaj broj predstavlja petinu od svih pedijatrijskih pacijenata sa TIP 1 DM iz Kantona Sarajevo koji se liječe na Pedijatrijskoj klinici u Sarajevu, dok je udio pacijenata sa inzulinskom pumpom u odnosu na sve pacijente Dijabetološkog savjetovaništa Pedijatrijske klinike 15%. Podaci sa klinika iz Švedske i Slovenije pokazuju da je udio pacijenata na terapiji pumpom od 12 – 60% od ukupnog broja tretiranih na ovim klinikama (10,11).

Nivo HbA1c je bio veći od 8% kod 59% pacijenata što ukazuje da loša metabolička kontrola nije bila vodeća indikacija za terapiju IP (12). Velika varijabilnost glikemije uz hipoglikemije može rezultirati i zadovoljavajućim nivoom HbA1c, a realno život pacijenta i njegove porodice je veoma nekvalitetan (13,14).

Autoantitijela na inzulin u značajno povišenom titru (>15,0) je imalo 71,8% pacijenata. Nema mnogo podataka u aktuelnoj literaturi o autoantitijelima na inzulin kao indikaciji za terapiju inzulinskom pumpom. Autoantitijela na inzulin u velikom titru ometaju brzu resorpciju i djelovanje supkutano apliciranog inzulina. Kontinuirani dotok inzulina malih količina monomernog inzulinskog brzodjelujućeg analoga inzulina iz spremnika inzulinske pumpe je velika pogodnost za ovakve pacijente jer je resorpcija inzulina veoma brza, pa praktično nema vremena za djelovanje autoantitijela na inzulin (15,16).

Dijabetes sve češće počinje kod djece u dobi ispod 7 godina što je vezano sa većom nestabilnošću glikemija i većom incidencom akutnih i hroničnih komplikacija u odnosu na doživotno trajanje bolesti. Od ukupog broja

pacijenata njih 43,6 % je dobilo TIP 1 DM u ovakvoj ranoj dobi. Nivo metaboličke regulacije T1 DM se značajno pogoršava kod pacijenata sa dužim trajanjem bolesti, te je svaka vrsta terapije koja omogućava bolju regulaciju dijabetesa kod ovih pacijenata od velikog značaja (17, 18). Dijabetesu pridružene bolesti od kojih su najčešće: autoimuni tireoiditis (Hashimoto), bronhalna astma i operirane urođene anomalije bubrega i izvodnog sistema, također su činioci koji dugoročno otežavaju dobru regulaciju T1 DM, a kao indikacija za uvođenje terapije IP bile su prisutne 28,2 % pacijenata (19). Svi naši pacijenti (100%) su nakon psihološke procjene prije plasiranja pumpe ispoljili visoku motivaciju za uključanje u program terapije dijabetesa IP u cilju postizanja glikemije što bliže normalnoj. 100% (39) pacijenata su se izjasnili da im je život sa dijabetesom veoma nekvalitetan, te da se nadaju da će im život nakon plasiranja inzulinske pumpe biti kvalitetniji, zbog veće fleksibilnosti obroka i značajno manjeg broja uboda. Savremene studije Wit-a i sar. u populaciji djece i omladine dijabetičara TIP 1, potenciraju motivaciju i želju za kvalitetnijim životom kao vodeće indikacije za terapiju IP (20).

Dijabetes TIP 1 kod jednog roditelja ili brata/sestre je ne medicinska indikacija koju je zadovoljilo 20,5 % pacijenata. Prisustvo T1DM kod 2 ili više članova uže porodice ukazuje na veliko genetsko opterećenje, te značajno ekonomski i psihološki opterećuje porodicu (21).

ZAKLJUČAK

Nakon analize svih relevantnih literaturnih podataka koji se odnose na indikacije za uvođenje terapije inzulinskim pumpama, a u skladu sa problemima u terapiji djece i omladine sa TIP 1 DM sa kojima se srećemo, tim za inzulinske pumpe Pedijatrijske klinike Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu je napravio vlastite originalne indikacije. Smatramo da će odabir pacijenata za uvođenje terapije IP na osnovu naših indikacija biti adekvatan za postizanje boljih rezultata metaboličke kontrole dijabetesa uz poboljšanje kvaliteta života djece i omladine sa TIP 1 DM.

LITERATURA

- Kordonouri O, Schutz W, Meyer N, Aschemeier B, Kracht T, Danne T. Type 1 diabetes in children and adolescents-new strategies in management and treatment. *Med Monatsschr Pharm* 2008; 31(6):200-206.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L. et al. American Diabetes Association: Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212.
- DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342:381-389.
- Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006;7 (supp 4):32-38.
- Deeb LC. Diabetes Technology During the Past 30 Years: A Lot of Changes and Mostly for the Better. *Diabetes Spectr* 2008; 21(2):78-83.
- Skyler JS. Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice. *Clinical Diabetes* 2007; 25:50-56.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1653-1662.
- Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. et al. Insulin Pump Therapy in Youth With Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study. *Pediatrics* 2006 ; 117:2156-2131.
- Kapellen TM. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24(8): 836-842.
- Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CS II) treatment in school children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006;7 (suppl 4):20-24.
- Hanas R, Adolffson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk for hypoglycaemia. *Pediatr Diabetes* 2006;7(1):25-31.
- Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R. et al. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9(5): 421-428.
- Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Holzum M, Parton E, Kicher J. Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007;9(4):339-347.
- Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. et al. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes* 2008;9(4 Pt 1):291-296.
- Holmberg H. Antibody response to insulin in children and adolescents with newly diagnosed Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(7):792-797.
- Hasanbegovic S. High level of antiinsulin antibodies-indication for insulin pump therapy? *Pediatr Diabetes* 2006;7(Suppl 5):78.
- Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:876-884.
- Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics* 2006;117 (6): 2132-2137.
- Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1111-1117.
- Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ. et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31(8):1521-1526.
- Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346(22):1685-1691.

Adresa:

Mr. med. sci. dr. Snježana Hasanbegović
Pedijatrijska klinika ,
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Tel: ++387 (33) 297 000

HIPERTENZIJA KAO FAKTOR RIZIKA ZA MOŽDANI UDAR KOD DIJABETIČARA

HYPERTENSION AS A STROKE RISK FACTOR IN DIABETICS

Salem Alajbegović^{1*}, Azra Alajbegović²

¹Kantonalna bolnica Zenica, Crkvice 33, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina
Cantonal Hospital Zenica, Crkvice 33, 72000 Zenica, Bosnia and Herzegovina

²Neurološka klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Neurologic Clinic, Clinical Center University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

* Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Diabetes mellitus je neovisan uvjetno promjenljiv faktor rizika za nastanak moždanog udara ishemičnog i hemoragičnog tipa sam ili udružen sa drugim promjenljivim i nepromjenljivim faktorima rizika. Hipertenzija je najčešći i najmoćniji uvjetno promjenljiv faktor rizika za moždani udar. Dijabetes i hipertenzija povećavaju rizik od nastanka moždanog udara za 10 puta: hipertenzija 6 puta, 4 puta dijabetes. Cilj rada je sagledati ulogu hipertenzije kod dijabetične populacije u nastanku moždanog udara, te utvrditi korelaciju dijabetesa i hipertenzije u nastanku moždanoga udara. Materijal za naš rad su bolesnici sa moždanim udarom i dijabetesom koji su zbog različitih tipova moždanog udara liječeni na Neurološkoj klinici KCU u Sarajevu tokom 2002.godine. U ispitivanom periodu liječena su 1584 bolesnika na Neurološkoj klinici KCU u Sarajevu. Devedeset šest bolesnika je imalo dijabetes tip 1 ili tip 2 (6,1%). Spolna distribucija ispitivanoga uzorka je: 55,2% žena i 44,8% muškaraca. Tip 1 dijabetesa je imalo 11 (11,5%) pacijenata, tip 2 85 bolesnika (88,5%). Ishemični moždani udar je bio značajno češći: 77:7 u odnosu na hemoragijski. Osamdeset pacijenata (83%) je imalo hipertenziju duže od 10 godina: 31,3% od 11-20 godina, 25% od 21.-30. godina, 11,3% od 31-40 godina, 8,8% preko 40 godina. Polovina pacijenata sa hipertenzijom se redovno liječi. Najčešće primjenjivan antihipertenziv je lizinopril kod 30 bolesnika. Dokazana je statistički značajna korelacija dijabetesa i hipertenzije na našem materijalu. Možemo zaključiti da je na našem materijalu hipertenzija udružena sa dijabetesom značajno prisutna kao faktor rizika za nastanak moždanog udara, znatno češće ishemijskog karaktera u odnosu na hemoragijski moždani udar.

Ključne riječi: hipertenzija, dijabetes, faktor rizika za CVI

ABSTRACT

Diabetes mellitus is an independent conditionally changeable risk factor for the occurrence of brain stroke of ischemic and hemorrhagic type, alone or combined with other changeable and constant risk factors. Hypertension is the most common and most powerful conditionally changeable risk factor for cerebral stroke. Diabetes and hypertension increase the risk for the occurrence of stroke by 10 times: hypertension 6 times and diabetes 4 times.

The aim of this paper is to identify the role of hypertension among population with Diabetes in the occurrence of brain stroke, and to determine the correlation of diabetes and hypertension in the occurrence of brain stroke.

Material for our work includes patients with stroke and diabetes which are due to various types of stroke treated at the Neurology Clinic of Clinical Center of Sarajevo University during 2002. During the tested period 1584 patients were treated at the Neurology Clinic CCU Sarajevo. Ninety six patients had diabetes type 1 or type 2 (6.1%). Gender distribution of the tasted sample is: 55.2% women and 44.8% males. Type 1 diabetes had 11 (11.5%) patients, type 2, 85 patients (88.5%). Ischemic stroke was significantly more common: 77:7 in comparison to hemorrhagic one. Eighty patients (83%) had hypertension for more than 10 years: 31.3% 11-20 years, 25% 21-30 years, 11.3% 31-40 years, and 8.8% more than 40 years. Half of the patients with hypertension are regularly treated. Usually applied antihypertension medication is lizinopril at 30 cases. Statistically significant correlation of diabetes and hypertension has been proven in our material. We can conclude that within our sample hypertension associated with diabetes present a significant risk factor for the occurrence of stroke, significantly more often of ischemic type compared to the hemorrhagic stroke.

Key words: hypertension, diabetes, stroke risk factors

UVOD

Moždani udar ili cerebrovaskularni insult je akutni poremećaj moždane cirkulacije sa prolaznom ili trajnom moždanom disfunkcijom. U 80% slučajeva moždani udari su rezultat cerebralne ishemije, a oko 15% rezultat je hemoragije koja je nastala zbog slabosti stijenki cerebralnih krvnih žila i/ili povišenog krvnog pritiska. Faktori rizika za CVI dijele se na nepromjenjive, uvjetno promjenjive i promjenjive faktore rizika. Prisutnost jednog ili više faktora rizika povećava vjerovatnost moždanog udara jer su oni kumulativni. Šećerna bolest prisutna je kod 10-30% pacijenata sa moždanim udarom. Šećerna bolest je moćan faktor rizika za nastanak moždanog udara zbog makro i mikrovaskularnih komplikacija koje se javljaju u toku trajanja diabetesa. Hipertenzija je česta kod dijabetične populacije. Grupa za cerebrovaskularne bolesti Svjetske zdravstvene organizacije odredila je jasne atribute rizika za cerebrovaskularni insult gdje hipertenzija zauzima 49,3% rizika. Dijabetes je, također, definiran kao značajan promjenljivi faktor rizika za nastanak moždanog udara (1). Prema epidemiološkoj studiji Kanela kod bolesnika sa cerebrovaskularnom bolešću dijabetes je četiri puta češći nego u općoj populaciji (1,2). Dijabetična populacija ima povećanu osjetljivost prema arteriosklerozii/aterosklerozii, hipertenziji, aterosklozom, riziko-faktoru, debljini, abnormalnim krvnim lipidima. Kontrolne studije o moždanom udaru i prospektivne epidemiološke studije o dijabetesu izvještavaju povećanje rizika za cerebrovaskularnu bolest kod dijabetične populacije sa 1,8-3,0. O ulozi glukoznog statusa u nastanku cerebrovaskularne bolesti (normalan, oslabljena tolerancija na glukozu, ili dijabetes) postoje tvrdnje da promjene metabolizma šećera imaju značajnu ulogu u nastanku cerebrovaskularne bolesti, sa značajnim udjelom u nastajanju ishemičnih cerebrovaskularnih insulta koji su kod dijabetične populacije dvostruko češći nego kod nedijabetične populacije. Prema saopćenjima Framinghamske studije kod dijabetičara je prisutna preinzulinemija uz povećanje inzulinske rezistencije. Povećanje inzulinske rezistencije je udruženo sa povećanjem ateroskleroze na karotidama, poremećajem statusa glukoze, promjenama nivoa inzulina, te se tako udružuje sa drugim velikim kardiovaskularnim riziko-faktorima (2).

Cilj

Prkazati rizik nastanka cerebrovaskularnog insulta kod pacijenata sa šećernom bolešću uz hipertenziju kao pridruženi promjenljivi faktor rizika nastanka moždanog udara na materijalu Neurološke klinike KCU Sarajevo tokom 2002.godine.

MATERIJAL I METODE

Obradeno je ukupno 96 pacijenata sa dijagnozama diabetesa melitusa i cerebrovaskularnog insulta koji su liječeni na Neurološkoj klinici u Sarajevu u periodu od 01.10.2002. do 30.12.2002. U istom periodu na Neurološkoj klinici je liječeno 1584 bolesnika, 96 sa dijabetesom (6,1%). Bilo je 44,8% žena, 55,2% muškaraca. U radu smo koris-

tili specijalno dizajnirani upitnik za tip i subtip moždanog udara, tip diabetesa i relevantne parametre hipertenzije: godine trajanja, terapija sa posebnim akcentom na pridružena internistička oboljenja.

REZULTATI

Tabela 1: Tip diabetesa na našem materijalu

TIP ŠEĆERNE BOLESTI	DIABETES MELLITUS TIP 1	DIABETES MELLITUS TIP 2	UKUPNO
BROJ	11	85	96
PROCENAT	11.5%	88.5%	100%

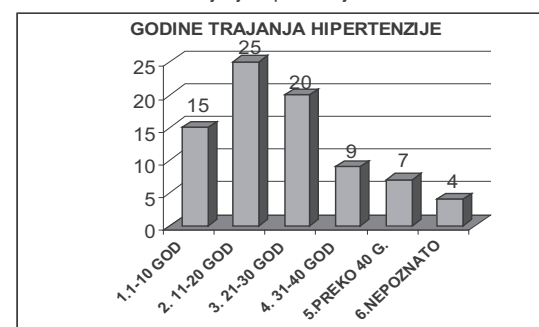
Tabela 2: Starosna dob ispitivanoga uzorka

ŽIV.DOB PACIJENTA	MANJE OD 40 GOD	40-50 GOD	51-60 GOD	61-75 GOD	PREKO 75 GOD	UKUPNO
BROJ	1	5	19	57	14	96
PROCEN.	1.04%	5.2%	19.8%	59.4%	14.6%	100 %

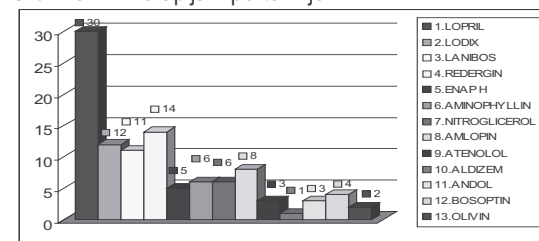
Tabela 3: Hipertenzija kao pridruženi faktor rizika za nastanak moždanog udara

HIPERTENZIJA	DA	NE	NEPOZNATO	UKUPNO
BROJ	80	15	1	96
PROCENAT	83.3%	15.6%	1.04 %	100 %

Grafikon 1: Godine trajanja hipertenzije



Grafikon 2: Terapija hipertenzije



DISKUSIJA

Na našem uzorku imali smo 88,5% diabetes tip 2 i 11,5% diabetes tip 1 što je uporedno objavljenim epidemiološkim parametrima diabetesa u velikim svjetskim studijama.

Prosječna životna dob na našem uzorku je 59,6 godina. Prosječna životna dob je slična rezultatima koje je objavio Gupta, dok su prosječna starost uzorka ispitivanih bolesnika sa različitim tipovima i subtipovima CVI Burria i Karbovskoga bila statistički značajno duža (2,3). Kilpatrick je na uzorku od 1000 bolesnika utvrdio prosječnu životnu dob od 66 godina (4). Devenport je pratio 751 bolesnika nakon cerebrovaskularnog inzulata kroz 36 mjeseci starosnog raspona od 65 do 81 godine. Objavio je prosječnu starost od 73 godine (5). Naš uzorak je bio prosječne životne dobi od 59,6 godina što je za 6-11 godina manje od rezultata gore citiranih autora. S obzirom da je proces ateroskleroze brži kod dijabetične populacije i da su krvne žile dijabetičara »starije« za desetak godina od njihove životne dobi možemo reći da je naš uzorak dijabetične populacije sa moždanim udarom srednje životne dobi uporediv sa citiranim podacima iz literature. Hipertenziju na našem uzorku je imalo 83,7 % pacijenata. American Heart Association je 1996. je identificirala "PROFIL APOPLEKTIČNE LIČNOSTI" koji sačinjavaju godište uz aterosklozu, sistolni krvni pritisak >160 mmHg, dijastolni krvni pritisak > 95 mmHg, historija na kardiovaskularna oboljenja, hiperholesterolemija, pušenje, konzumiranje alkohola, tolerancija glukoze, šećerna bolest (6). Hipertenzija udružena sa dijabetesom je kumulativni faktor rizika za nastanak različitih tipova i subtipova moždanoga udara kod dijabetične populacije. Značaj hipertenzije na nastanak cerebrovaskularne bolesti se najbolje prezentira na značaju antihipertenzivne terapije i smanjenju incidencije cerebrovaskularnih inzulata, kao i na smanjenju fatalnih ishoda kod nastalih cerebrovaskularnih inzulata kod hipertoničara redovno liječenih i adekvatno kontrolisanih. Shep Cooperative Research Group 1991. godine je objavila rezultate istraživanja u uzorku od 50.000 hipertoničara tretiranih sa antihipertenzivima gdje je stopa obolijevanja od cerebrovaskularnih inzulata pala za 38%, a stopa fatalnih završetaka nastalog cerebrovaskularnog inzulata se smanjila za 40% kod bolesnika mlađih od 65 godina tretiranih antihipertenzivima kroz duži period, što nije imalo utjecaja na bolesnike starije od 80 godina (7,8). Na našem uzorku imali smo 83,7% hipertenziju sa prosječnim trajanjem hipertenzije od 16,7 godina. 25% naših pacijenata je imalo hipertenziju koja traje 11-20 godina, a 20% je imalo trajanje od 20%. Shera AS, J je na uzorku od 500 pacijenata sa (160 M: 340 F srednje životne dobi 55.2) sa dijabetesom tip 2 našao hipertenziju kod 64.6% pacijenata. Uzorak ispitanika u Pakistanu je bio nešto mlađe životne dobi čime možemo objasniti i manji procenat hipertenzije kod tih pacijenata (9). Imperatore G. sa saradnicima u Atlanti je saopćio rezultate značajne korelacije dijabetesa sa hipertenzijom što je upoređeno našim rezultatima (10).

ZAKLJUČAK

Možemo zaključiti da je hipertenzija udružena sa dijabetesom značajno prisutna kao faktor rizika za nastanak različitih tipova i subtipova moždanog udara, češće ishemijskog u odnosu na hemoragijski moždani udar. Dijabetična populacija na materijalu Neurološke klinike KCU Sarajeva tokom 2002. godine je bila prisutna kod 6,1 % pacijenata. Hipertenziju smo dokazali kao značajan pridruženi kumulativni faktor rizika za nastanak moždanoga udara u dijabetičnoj populaciji. Pravovremen i adekvatan tretman hipertenzije se pokazao značajnim u prevenciji moždanog udara.

LITERATURA

1. Kannel WB. Epidemiology of cerebrovascular disease. Edinburgh : Churchill; 1976.
2. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. Stroke 1988; 19 (12): 1477-81.
3. Burri H, Schaffler L, Karbowski K. Epileptic seizures in patients with cerebrovascular infarction. Schweiz Med Wochenschr 1989; 119 (16): 500-7.
4. Kilpatrick Ch J, Davis SM, Hopeer JL, Rossiter SC. Early Seizures After Acute Stroke. Arch Neurol 1992; 49 (5):509-11.
5. Daveport R J, Dennis MS, Wellwod BA, Warlow CP. Complications after Acute Stroke. Stroke 1996; 27 (3): 415-420.
6. Sasco RL, Benjamin EJ, Broderic JP, Dyken M, Easton D, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention Rehabilitation of Stroke. Risk Factors Stroke 1997; 28:1507-1517..
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated persons systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). JAMA 1991; 3255-3264.
8. Metelko Ž, Granić M, Škrabalo Z. Šećerna bolest. U: Vrhovec B, i saradnici. Interna medicina.2. promj. i dop. izd. Zagreb: Naprijed; 1997. str. 1365-1394.
9. Shera AS, Jawad F, Maqsood A, Jamal S, Azfar M, Ahmed U. Prevalence of chronic complications and associated factors in type 2 diabetes. J Pak Med Assoc 2004; 54(2): 54-9.
10. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, Saadine JB, Williams DE, Ford ES, et al. Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. Am J Epidemiol 2004; 160(6):531-9

Adresa autora:
 Doc. dr. Salem Alajbegović
 Kantonalna Bolnica Zenica
 Crkvice 33, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina
 e-mail:azra_alajbegovic@hotmail.com

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE I TRETMAN OPSTRUKCIJE URINARNOG TRAKTA

EPIDEMIOLOGICAL PATTERNS AND TREATMENT OF URINARY TRACT OBSTRUCTION

Dželaludin Junuzović¹, Senad Bajramović¹

¹Klinika za urologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

¹Urologic Clinic, Clinical Center University of Sarajevo, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

* Kontakt autor - Corresponding author

SAŽETAK

Cilj rada je prikazati epidemiološke karakteristike, dijagnostičke procedure i tretman pacijenata sa renalnom kolikom liječenih na Klinici za urologiju. Retrospektivna studija obuhvata 21.606 pacijenata ambulantno pregledanih kojima je dijagnosticirana renalna kolika u periodu juli 2007. - juli 2008. na Klinici za urologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Pacijentima je dijagnoza renalne kolike ustanovljena na osnovu kliničke slike, ultrazvučnog pregleda i Rtg urotakta. U nejasnim slučajevima opstrukcije urađeni su dodatni dijagnostički testovi. Renalna kolika čini 12,3% ambulantnih pregleda. Procenat konzervativno liječenih pacijenata sa primjenom analgetske terapije iznosi 67%, od čega je 9,8% zahtijevalo primjenu antibiotika bez hospitalizacije. U 36% slučajeva urađen je invazivan tretman. Kod 30,5% pacijenata urolitijaza je bila uzrok renalne kolike od čega je kod 4,2% pacijenata urađen hitni ESWL tretman. Zaključak: Renalna kolika zahtijeva hitnu urološku intervenciju. Najveći broj pacijenata zahtijeva konzervativan tretman koji kao prvu liniju podrazumijeva primjenu NSAID lijekova u cilju eliminacije bola. Pacijenti sa atipičnom prezentacijom renalne kolike obično zahtijevaju dodatne dijagnostičke procedure.

Ključne riječi: opstrukcija, renalna kolika, terapija

ABSTRACT

The purpose was to present epidemiological patterns, diagnostic procedures and treatment of patients with renal colic treated at the Urology Clinics.

A retrospective study, conducted between July 2007 and July 2008, among 21 606 outpatients who were diagnosed with renal colic at the Urology Clinics, Clinical Center University of Sarajevo. Renal colic was diagnosed on a clinical basis, by ultrasound examination, and by plain x-ray of abdomen. In indistinguishable cases of obstruction the additional diagnostic tests were done.

Renal colic was diagnosed in 12,3% of outpatients. The percentage of the patients treated conservatively was 67%, out of which 9,8% required antibiotics therapy without need for hospitalization. In 36% of cases an invasive treatment was done. In 30,5% of patients, urolithiasis was a cause of renal colic, out of which 4,2 % of patients had emergency ESWL in renal colic treatment.

Conclusion: Renal colic requires an emergency urological intervention. The largest number of patients requires the conservative treatment, which in first line implies NSAIDs application in order to eliminate the pain. The patients with atypical presentation of renal colic usually require an additional diagnostic procedure.

Key words: obstruction, renal colic, treatment

UVOD

Nemogućnost pasaže urina je veoma česta urološka urgencija. U sadašnjoj eri, tehnološke mogućnosti dozvoljavaju postavljanje tačne dijagnoze i ciljanog tretmana. Prema tome, ispravan tretman obuhvaća praćenje kliničke slike i simptoma te oprezno uočavanje suptilnih razlika koje se mogu dovesti u vezu sa postojećom etiologijom. Većina pacijenata sa urgentnom kliničkom slikom će imati simptome renalne kolike, mada se hitna evaluacija može zahtijevati za potpuno asimptomatične pacijente sa slučajno otkrivenom unilateralnom ili bilateralnom opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta i nemogućnosti drenaže urina (1). Simptomi i znaci opstrukcije određuju mnogobrojni faktori povezani sa svojsvenom etiologijom, kao što je interval u kojem se opstrukcija razvila (akutna ili hronična), prisustvo infekcije, priroda opstrukcije, (unutarjna naspram vanjske), strana opstrukcije (unilateralna naspram bilateralne), stepen blokade, (kompletna opstrukcija naspram parcijalne opstrukcije) (2). Drugi važni

faktori koje treba razmotriti su pacijentu svojstvene osobine bubrega, poznate kao kongenitalna anomalija gornjeg urinarnog trakta (npr. ren arcuatus), te historija renalne transplantacije. Akutna opstrukcija je najčešće povezana sa intermitentnim, teškim bolom u području lumbalne lože koji može iradirati u prepone, vanjske genitalije i/ili ipsilateralno bedro (npr. klasična renalna kolika). Makrohematurija se također dovodi u vezu sa simptomima kolike. Ne tako često, gastrointestinalne tegobe uključujući nauzeju i povraćanje, su također udruženi simptomi. Dodatno, pacijenti mogu osjećati groznicu i drhtavicu, osobito ukoliko je opstrukcija povezana sa infekcijom (3,4). U nekim slučajevima pacijenti sa unilateralnom opstrukcijom nemaju lumbalnu bol. U ovom slučaju urgentna evaluacija je obično indicirana na osnovu drugih povezanih simptoma kao što su nauzeja, povraćanje, abdominalna bol, nastupi iritativnih simptoma tokom mokrenja ili makrohematurija. Dosta češće hronična unilateralna opstrukcija je povezana sa ekstrinzičkim faktorom koji se razvija postepeno. U većini slučajeva opstrukcija će se evaluirati kao slučajna nalaz u ambulantnoj službi. Naprimjer, pacijenti sa bilateralnom opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta mogu imati nespecifične simptome, kao što su edem stopala, dobijanje na težini, zamor, kratkoća daha, porast obima struka, neodređene gastrointestinalne tegobe. Prema tome, u hitnoj službi ultimativan razvoj ovih znakova i simptoma te uremija, mogu zahtijevati hitnu evaluaciju i tretman (5,6,7).

U evaluaciji pacijenata sa opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta kontrola bola je važan korak. Osnova kontrole bola za pacijente sa renalnom kolikom i funkcijom gornjeg urinarnog trakta su bili parenteralni narkotici. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) su nedavno dostigli popularnost u primjeni u okviru službe hitne pomoći. NSAID pružaju efikasnu analgeziju u odsutnosti simptoma značajne sedacije ili pogoršanja prateće mučnine i povraćanja. Uprkos dobrom analgetskom djelovanju NSAID, prateći fiziološki efekti u bubrezima mogu biti štetni osobito za pacijente sa renalnom opstrukcijom. U stvari, upotreba NSAID u odsutnosti renalne opstrukcije može dovesti do akutnog renalnog zatajenja. Uprkos ovim izvještajima neke studije su pokazale sigurnost kliničke primjene ketorolaca. Za pacijente sa opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta, NSAID se trebaju primijeniti sa oprezom. Prije primjene analgetika u službi hitne pomoći treba ustanoviti stanje bubrežne funkcije. Za pacijente sa renalnom insuficijencijom ili pacijente sa bilateralnom opstrukcijom preferiraju se narkotični analgetici (8,9).

Bolest urinarnih kamenaca nastavlja da zauzima važno mjesto u svakodnevnoj urološkoj praksi. Osnovni izvor bubrežnog napada je rastezanje nervnih završetaka, provociranih povišenjem intraluminalnog pritiska kolektornog sistema i povišenjem napetosti zida, uzrokovane akutnom parcijalnom ili kompletnom opstrukcijom. Povrh

toga, ureteralna hiperperistaltika ili spazam sa prolongiranom izotoničnom kontrakcijom obično uzrokovanom uglavljenim kamenom, proizvodi inflamatornu kaskadnu aktivaciju i mišićnu ishemiju sa iritacijom Aδ i C nitima, koji pojačavaju bol. Konačno, sluznička iritacija i hemoreceptorna aktivacija, izgleda da igraju minornu ulogu (1).

Velika većina urinarnih kamenaca sa akutnim atakom bola je posljedica akutne opstrukcije i distenzije gornjeg urinarnog trakta. Intenzitet i lokacija bola mogu varirati od pacijenta do pacijenta, a zahvaljujući veličini kamena, lokalizacije kamena, stepenu opstrukcije, akutnosti opstrukcije i varijacijama u individualnoj anatomiji (intrarenalni i ekstrarenalni pelvis npr.). Veličina kamena ne korelira sa intenzitetom simptoma. Mali ureteralni kamenci češće su predstavljeni sa intenzivnim bolom, dok veliki koraliformni kamenci uzrokuju tupi bol ili slabinsku nelagodu.

Bol je najčešće iznenadan, akutan i oštar i može probuditi pacijenta iz dubokog sna. Intenzitet bola se može pogoršati zbog neočekivane prirode njegovog početka. Pacijenti se najčešće konstantno postavljaju u neobične položaje u pokušaju da smanje bol. Ovi pokreti su suprotnost ograničenim pokretima pacijenta sa peritonealnim znacima, koji leže nepokretni (1,2,6).

Razlikujemo tri faze tokom bubrežnog napada:

- iznenadan, sa kontinuiranim bolom, koji raste do svog vrhunca,
- lagan i brz nekada sa akutnim paroksizmima,
- konstantan bol uz varijabilnosti u intenzitetu i koji može da traje i do 12 sati. Smanjenje bola koje je postepeno i obično spontano.

Akutni tretman opstrukcije gornjeg urinarnog trakta je da se omogući nesmetana pasaža urina. Vrijeme (istovremeni naspram odgođeni tretman, pristup (endoskopski, perkutani, otvoreni, laparoskopski) i ciljevi tretmana (privremeni naspram definitivni) ovisi od dijagnostičke obrade.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Prikazati epidemiološke karakteristike, dijagnostičke procedure i tretman pacijenata sa renalnom kolikom liječenih na Klinici za urologiju, Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u periodu od jula 2007. do jula 2008. godine.

MATERIJAL I METODE

Odrasli pacijenti koji su pregledani ambulantno na Klinici za urologiju sa bolovima po tipu renalne kolike. Podaci su sakupljeni iz ambulantnih protokola i historija bolesti, te protokola dijagnostičkih procedura i tretmana pacijenata. Dijagnoza renalne kolike je uspostavljena na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, Rtg urotrakta, ultrazvučnog pregleda i nalaza urina. Ukoliko se

nije uspjela uspostaviti dijagnoza renalne opstrukcije urađena je intravenozna urografija, CT urografija te retrogradna pijelografija kao i antegradna urografija. Potom je započet inicijalni tretman renalne kolike koji je podrazumijevao primarno eliminaciju bola. U slučaju urinarne infekcije ordinirana je antibiotska terapija. Ukoliko nije uslijedila eliminacija bola prema Visual Pain Scoru (VPS) nakon 6-8 sati pacijent je hospitaliziran. VPS je karakterisan bodovima od 0 do 10. i to kao: 0-bez bola; blagi bol >2 (podnošljiv, dozvoljava rad i aktivnosti pacijenta); srednje jaki bol >5 (dozvoljava osnovne lične aktivnosti, ali pacijent ne može da radi); žestok bol >8 (ne dozvoljava osnovne lične aktivnosti i ne dozvoljava rad); najgori mogući bol >10 (pacijent je vezan za krevet). Na osnovu kliničke slike te nalaza radioloških pretraga postavljena je indikacija za dezopstrukciju kanalnog sistema plasiranjem UK sonde (ureteralni kateter) ili DJ stenta eventualno, te u slučaju distalne opstrukcije plasirana je perkutana nefrostomija. Pacijenti kojima je rađena interventna procedura ordinirana je antibiotska terapija. Podaci su prikazani deskriptivnim statističkim metodama.

REZULTATI

U periodu od jula 2007. godine do jula 2008. godine ambulantno je pregledano 21.606 pacijenata. Od tog broja kod 2.679 (12,3%) pacijenata je dijagnosticirana renalna kolika i započet je inicijalni tretman. (Tabela 1). Renalna kolika praćena iradijacijom bolova u preponama je zabilježena kod 68% pacijenata dok je nauzeja zabilježena kod 71% pacijenata. Ultrazvučno potvrđena dilatacija pijelokaliksnog sistema je zabilježena kod 81% pacijenata. Slijedeće dodatne dijagnostičke procedure u dijagnostici renalne opstrukcije su provedene: intravenozna urografija kod 43% pacijenata, CT urografija kod 21% pacijenata i retrogradna pijelografija kod 7% pacijenata sa renalnom kolikom. Ishod tretmana pacijenata sa renalnom kolikom prikazan je u Tabeli 2.

Tabela 1. Osnovne karakteristike pacijenata sa renalnom kolikom

Karakteristike	Ukupan broj n=2679	Muškarci n=1650	Žene n=1029
Prosječna dob (Mean ± SD)	44,3±13,9	43,2±13,5	45,1±14,6
Range	15-81	15-75	16-81
Prosječno trajanje bolova prije tretmana (sati)	2,8±2,1	2,4±1,8	3,2±2,3
Infekcija	104	18	36
Febrilnost >38 °C	65	37	28

Ranija historija kamenaca	76	29	47
Hematurija	1860	420	240
Lokalizacija kolike desno/ lijevo	1434/1245	786/733	648/512
Obostrana lokalizacija kolike	109	59	50

Tabela 2. Ishod tretmana pacijenata sa renalnom kolikom

Parametar	Konzervativna terapija	Hospitalizacija	DJ stent	Ureteralni kateter (UK)	Perkutana nefrostomija	Hitni ESWL tretman
Desna/ lijeva kolika	987/814	542/336	254/224	234/166	7/8	68/44
Obostrana kolika	37	72	24/20	12/11	6	22

Definitivan tretman urolitijaze koja je dovela do renalne kolike primijenjen je ESWL tretman kod 30,5% pacijenata od čega je 4,2% pacijenata imalo hitni ESWL tretman u tretmanu renalne kolike. Antibiotska terapija je primijenjena kod 45,8% pacijenata od čega kod 9,8% pacijenata liječeno ambulantno.

DISKUSIJA

U evaluaciji pacijenata sa opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta kontrola bola je važan korak što govori i vrijeme javljanja pacijenata od momenta nastupa bola. Osnova kontrole bola za pacijente sa renalnom kolikom i funkcijom gornjeg urinarnog trakta su bili parenteralni narkotici (4). Mi smo inicijalno primjenjivali diclofenac 75 mg i.m. ili metamizol 2.0 g i.v. ukoliko nije bilo kontraindikacija sa kojima je postignut vrlo dobar odgovor. Preporuka za nastavak terapije bola su bili diclofenac supozitoriji. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) su nedavno dostigli popularnost u primjeni u okviru službe hitne pomoći. NSAID pružaju efikasnu analgeziju u odsutnosti simptoma značajne sedacije ili pogoršanja prateće mučnine i povraćanja (10,11). Uprkos dobrom analgetskom djelovanju NSAID, prateći fiziološki efekti u bubrezima mogu biti štetni osobito za pacijente sa renalnom opstrukcijom. Ustvari, upotreba NSAID u odsutnosti renalne opstrukcije može dovesti do akutnog renalnog zatajenja. Uprkos ovim izvještajima neke studije su pokazale sigurnost kliničke primjene ketorolaca (9,10,11,12). Za pacijente sa opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta, NSAID se trebaju primijeniti sa oprezom. Prije primjene analgetika u službi hitne pomoći treba ustanoviti stanje bubrežne funkcije. Za pacijente sa renalnom insuficijencijom ili pacijente sa bilateralnom opstrukcijom preferiraju se narkotični analgetici (10).

Veličina kamenca ne korelira sa intenzitetom simptoma renalne kolike. Mali ureteralni kamenci češće su predstavljeni sa intenzivnim bolom, dok veliki koraliformni kamenci uzrokuju tupi bol ili slabinsku nelagodnu.

Pasaža kamenca i evaluacija bubrežne funkcije trebaju biti potvrđene odgovarajućim metodama. U slučaju da se uklanjanje ili smanjenje bola ne može postići medikamentoznom terapijom, treba izvršiti drenažu stentiranjem, perkutanom nefrostomijom ili otklanjanjem kamenca. Pojedine studije (13, 14) govore u prilog primjene hitnog ESWL tretmana ukoliko je moguće u tretmanu renalne kolike uzrokovane opstrukcijom gornjeg urinarnog trakta sa kamencima. Mi smo zbog tehničkih osobitosti ESWL odjeljenja hitni ESWL tretman primijenili kod 112 pacijenata. Usprkos mnoštvu dijagnoza povezanih problema koji doprinose etiologiji opstrukcije gornjeg urinarnog trakta, hitna dekompresija kada je zahtijevana, izvodi se putem retrogradnog plasiranja stenta i/ili perkutane nefrostomije što smo i primijenili (11). Retrogradna tehnika također omogućava opciju da se drenaža može izvesti sa vanjskim ureteralnim kateterom ili sa unutarnjim DJ stentom (15,16). Obe procedure imaju visok uspjeh i mali broj komplikacija. Slijedeće okolnosti zahtijevaju privremenu drenažu (npr. stent ili perkutanu nefrostomu):

- kompletna ureteralna opstrukcija (unilateralna ili bilateralna)
- opstrukcija sa infekcijom,
- opstrukcija sa akutnim renalnim zatajenjem,
- opstrukcija solitarnog bubrega,
- opstrukcija renalnog allografta,
- opstrukcija u trudnica.

Pojedine kliničke okolnosti, također, mogu diktirati upotrebu prilagođenih intervencija za druge pacijente kao što su nekontrolisana lumbalna bol, groznica, nekontrolisane gastrointestinalne smetnje. Ustvari pri donošenju odluke o primjeni privremene drenaže naspram definitivne terapije za inicijalno oslobađanje opstrukcije gornjeg urinarnog trakta korisno je primijeniti prilagođenu terapiju radije nego trenutni definitivni tretman (15,17). Uobičajeno je da pacijenti kojima je neophodna akutna drenaža mogu imati značajan morbiditet i mogu biti akutno bolesni.

Aktivni tretman obično je indiciran za konkremete čiji dijametar prelazi 6 do 7 mm, i osobito se preporučuje kod pacijenata sa slijedećim tegobama: perzistentna bol usprkos adekvatnoj medikamentoznoj terapiji, perzistentna opstrukcija sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, infekcije urinarnog trakta, rizik od pionefroze ili urosepse, bilateralna opstrukcija ili opstruktivni kamen u solitarnom funkcionalnom bubregu (18,19).

ZAKLJUČAK

Renalna kolika predstavlja čestu kliničku sliku u hitnim odjeljenjima. Renalna kolika zahtijeva hitnu urološku intervenciju. Primaran cilj tretmana renalne kolike podrazumijeva eliminaciju bola te razrješenje opstrukcije gornjeg urinarnog trakta. Najveći broj pacijenata zahtijeva konzervativan tretman koji kao prvu liniju podrazumijeva primjenu NSAID lijekova u cilju eliminacije bola. Pacijenti sa atipičnom prezentacijom renalne kolike obično zahtijevaju dodatne dijagnostičke procedure. Pružiti definitivni tretman onog momenta kad se omogući urinarna drenaža. U slučajevima renalnog zatajenja, udružene infekcije, kompletne opstrukcije, jedini cilj tretmana u svakom slučaju treba biti hitna dekompresija blokirano gornjeg urinarnog trakta

LITERATURA

1. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED. Pathophysiology of upper tract obstruction. In: Walsh PC, et al (eds). Campbell's urology. 8th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2002. pp 411.
2. Rucker CM, Menias CO, Bhalla S. Mimics of renal colic: alternative diagnoses at unenhanced helical CT. *Radiographics* 2004; 24:S11.
3. Ather MH, Memon W, Rees JR. Clinical impact of incidental diagnosis of disease on non-contrast-enhanced helical CT for acute ureteral colic. *Semin Ultrasound CT MRI* 2005; 26:20-23.
4. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002; 41:351-362.
5. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005; 71:933-942.
6. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF Jr. CT Urography. *Radiographics* 2004; 24:S35.
7. Kobayashi T, Nishizawa K, Watanabe J, Ogura K. Clinical characteristics of ureteral calculi detected by nonenhanced computerized tomography after unclear results of plain radiography and ultrasonography. *J Urol* 2003; 170:799-802.
8. Shokeir AA, El-Diasty T, Eassa W, Mosbah A, El-Ghar MA, Mansour O, Dawaba M, El-Kappany H. Diagnosis of ureteral obstruction in patients with compromised renal function: the role of noninvasive imaging modalities. *J Urol* 2004; 171(6Pt1):2303-6.
9. Diblasio CJ, Snyder ME, Kattan MW, Russo P. Ketorolac: safe and effective analgesia for the management of renal cortical tumors with partial nephrectomy. *J Urol* 2004; 171:1062-1065.
10. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD002765.

11. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, Davies BJ, Cuellar DC, Hrebinko RL, Tarin T, Averch TD. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol* 2004; 172(2):592-595.
12. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Cur Opin Urol* 2001; 11:379-384.
13. Kravchick S, Bunkin I, Stepnov E, Peled R, Agulansky L, Cytron S. Emergency extracorporeal shockwave lithotripsy for acute renal colic caused by upper urinary tract stone. *J Endourol* 2005; 19:1-4.
14. Tligui M, El Khadime MR, Tchala K, Haab F, Traxer O, Gattegno B, Thibault P. Emergency extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for obstructing ureteral stones. *Eur Urol* 2003; 43(5):552-5.
15. Joshi HB, Obadeyi OO, Rao PN. A comparative analysis of nephrostomy JJ stent and urgent in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for obstructing ureteric stones. *BJU Int* 1999; 84:264-9.
16. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol* 2005; 173:458-62.
17. Mokhmalji H, Braun PM, Martinez Portillo FJ, Siegsmond M, Alken P, Köhrmann KU. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2001; 165:1088-92.
18. Shokeir AA, Shoma AM, Abubieh EA, Nasser MA, Eassa W, El-Asmy. Recoverability of renal function after relief of acute complete ureteral obstruction: clinical prospective study of the role of renal resistive index. *Urology* 2002; 59:506-510.
19. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Gross M, Keidar DM, Neuman M, Livne PM, Baniel J. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *J Urol* 2001; 166(5):1746-1749.

Adresa autora:
Doc.dr.Dželaludin Junuzović
Urološka klinika
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
tel.++387 8339 297000

Naš prilog redukciji kardiovaskularnih bolesti !
Our contribution in reduction of cardiovascular diseases !

ČUVAJTE
VAŠE SRCE I
KRVNE SUDOVE

✓ PRESTANAK PUŠENJA ✓ ZDRAVA ISHRANA

Održavajte vaš ukupni holesterol ispod 5 mmol/l,
LDL holesterol ispod 3 mmol/l i trigliceride ispod 1,9 mmol/l*

(* PREMA NOVIM PREPORUKAMA EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA)

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA BOSNE I HERCEGOVINE • ZAVOD ZDRAVSTVENOG OSIGURANJA BOSNE I HERCEGOVINE

ANALIZA USPJEŠNOSTI TRETMANA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE NAKON OTVORENE PROSTATEKTOMIJE I TRANSURETRALNE RESEKCIJE PROSTATE

SUCCESS ANALYSIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATMENT AFTER OPEN PROSTATECTOMY AND TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Snježana Milićević*

Klinika za urologiju, Klinički centar Banjaluka, Zdrave Korde 1, 78000 Banjaluka, Bosna i Hercegovina
Clinic of Urology, Clinical Center Banjaluka, Zdrave Korde 1, 70800 Banjaluka, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor = Corresponding author

SAŽETAK

Cilj studije je bila kvantifikacija subjektivnih tegoba odnosno simptoma donjeg dijela urinarnog trakta kod pacijenata operativno tretiranih zbog benigne prostatične hiperplazije (BPH) metodama transuretralne resekcije prostate i otvorene prostatektomije.

Materijal u istraživanju čini 80 pacijenata, od kojih je 40 operativno tretirano metodom otvorene prostatektomije (grupa A), a preostalih 40 metodom transuretralne resekcije prostate (grupa B) zbog benigne prostatične hiperplazije. Svi pacijenti su bili starosne dobi ispod 80 godina (prosječna starost u grupi A 70,23 sa intervalom varijacije 21 godinu, a u grupi B 69,37 godina sa intervalom varijacije 22 godine), sa vrijednošću IPSS > 19 bodova, količinom rezidualnog urina većom od 150 ml, težinom tkiva benigne prostatične hiperplazije preko 30 grama za metodu transuretralne resekcije prostate, a preko 80 grama za metodu otvorene prostatektomije. Svim pacijentima je preoperativno, u dva navrata, određivana vrijednost IPSS, a potom i u postoperativnom periodu u vremenskim intervalima od 4, 8 i 12 nedelja.

Aritmetička sredina IPSS preoperativno je iznosila kod grupe A 32,050 bodova, a kod grupe B 31,750 bodova. Prilikom postoperativnih kontrola u vremenskim intervalima od 4, 8 i 12 nedelja aritmetičke sredine IPSS u grupi A su iznosile 5,400, 3,475 i 1,850 bodova, a u grupi B 11,425, 9,550 i 9,025 bodova.

Aritmetička sredina Indexa kvaliteta života preoperativno u grupi A je iznosila 5,550 a u grupi B 5,40 bodova. Prilikom postoperativnih kontrola aritmetičke sredine Indexa kvaliteta života su iznosile kod grupe A 0,975, 0,450 i 0,100 bodova, a u grupi B 1,850, 1,700 i 1,575 bodova.

Dobijeni rezultati ove studije su obrađeni putem deskriptivne statistike (aritmetička sredina i standardna devijacija) i analitičke putem Studentovog t-testa, gdje je urađeno tes-

tiranje razlike aritmetičkih sredina ukupnog IPSS i Indexa kvaliteta života između vrijednosti prije operacije, prilikom četveronedeljne, osmonedeljne i dvanaestonedeljne kontrole za grupe A i B, a potom i testiranje razlike aritmetičkih sredina ukupnog IPSS i Indexa kvaliteta života prilikom svih postoperativnih kontrola između grupa A i B.

U zaključku možemo iznijeti da je nakon navedenih operativnih zahvata uslijedila signifikantna redukcija simptoma donjeg dijela urinarnog trakta kvantificirana putem IPSS, kao i signifikantno poboljšanje kvaliteta života. Redukcija subjektivnih tegoba i poboljšanje kvaliteta života je bilo izrazitije kod pacijenata kod kojih je benigna prostatična hiperplazija tretirana metodom otvorene prostatektomije.

Ključne riječi: benigna prostatična hiperplazija (BPH), simptomi donjeg dijela urinarnog trakta (LUTS), International Prostate Symptom Score (IPSS), otvorena prostatektomija (OP), transuretralna resekcija prostate (TURP)

ABSTRACT

The aim of this study was the quantification of subjective discomfort i.e. lower urinary tract symptoms at patients surgically treated for benign prostatic hyperplasia (BPH) with methods of transurethral resection of the prostate and open prostatectomy. Research material was based on 80 patients, out of whom 40 patients were treated with method of open prostatectomy (group A), and other 40 patients with method of transurethral resection of prostate gland (group B) for benign prostatic hyperplasia. All patients belonged to an age group under 80 years old (approximate age in the group A 70, 23 with variation interval of 21 years old, and in

the group B 69, 37 with variation interval of 22 years old), with value of IPSS > 19 points, quantity of residual urine higher than 150 ml, the weight of benign prostatic gland hyperplasia tissue over 30 grams for method of prostate transurethral resection, and over 80 grams for the method of open prostatectomy. The value of IPSS was determined in all patients for two times and then in postoperative period in time intervals from 4, 8 and 12 weeks. Arithmetic mean of IPSS preoperatively was at group A of 32, 050 points and at group B of 31, 750 points. During the postoperative checkups in time intervals from 4, 8 and 12 weeks of arithmetic mean of IPSS in the group A were 5, 400, 3, 475 and 1 850 points, and in the group B 11, 425, 9, 550 and 9, 025 points. Arithmetic mean of quality of life Index preoperatively in the group A was 5, 550 and in the group B 5, 40 points. During the postoperative checkups, arithmetic mean of quality of life Index was in the group A 0, 975, 0, 450 and 0, 100 points, and in the group B 1, 850, 1, 700 and 1, 575 points. Obtained results of this study were prepared by descriptive statistics (arithmetic mean and standard deviation) and analytics by Student t-test, where it was performed the testing of the difference of total IPSS arithmetic means and quality of life Index between the values preoperational ones, during 4, 8 and 12 week checkup for the groups A and B, and then testing of arithmetic means difference of total IPSS and quality of life Index preoperatively, and during all post operational checkups between the groups A and B. Finally, it may be concluded that after mentioned surgical operations the significant reduction of the lower urinary tract symptoms quantified by IPSS as well as significant life quality improvement occurred. Reduction of subjective discomfort and quality of life improvement was more pronounced at patients which benign prostatic hyperplasia treated by method of open prostatectomy.

Keywords: benign prostatic hyperplasia (BPH), lower urinary tract symptoms (LUTS), International Prostate Symptom Score (IPSS), open prostatectomy (OP), transurethral resection of the prostate (TURP).

UVOD

Benigna prostatična hiperplazija (BPH) je jedna od najčešćih bolesti starijih muškaraca koja posljedično dovodi do pojavljivanja simptoma donjeg dijela urinarnog trakta (LUTS- lower urinary tract symptoms). Aproximativno 25% muškaraca starijih od 40 godina imaju simptome donjeg dijela urinarnog trakta uzrokovane benignom prostatičnom hiperplazijom (1-6). Međutim, odnos između BPH i LUTS je kompleksan zbog toga što svi muškarci sa BPH nemaju prisutne simptome donjeg dijela urinarnog trakta i svi pacijenti sa LUTS nemaju BPH. Simptomi donjeg dijela urinarnog trakta obuhvataju dvije grupe simptoma: simptome

mokrenja (opstruktivne simptome) i simptome punjenja (iritativne simptome). Tipični simptomi mokrenja su otežano otpočinjanje mikcije, slab mlaz uz terminalno kapanje, naprezanje prilikom izmokravanja, prolongirano izmokravanje, osjećaj nekompletnog izmokravanja. Tipični simptomi punjenja su učestaliji pozivi na mokrenje, urgencija, urgentna inkontinencija i nokturija (7). Mnogi urolozi koriste simptome kao bazu za postavljanje dijagnoze subvezikalne opstrukcije, kao i za evaluaciju uspješnosti tretmana. 1992. godine AUA (American Urologists Association) je objavila Symptom Score Index i isti je prihvaćen od World Health Organization kao International Prostate Symptom Score (I-PSS) (8). On je postao sastavni dio u evaluaciji pacijenata sa LUTS i / ili BPH i preporučuje se kao precizno sredstvo, odnosno inicijalna metoda u dijagnostici i praćenju rezultata tretmana kod takvih pacijenata. I-PSS sadrži sedam pitanja koja su u relaciji sa ozbiljnošću simptoma mokrenja ili simptoma punjenja. Odgovori su izraženi u šest kategorija u zavisnosti od stepena izražene simptomatologije. Maksimum skora je 35 bodova; skor 0-8 uopšteno označava blage tegobe, 9-19 bodova srednje teške, a iznad 20 bodova označava ozbiljne odnosno teške tegobe. Kvalitet života (quality of life, Q-L), kao posljedica LUTS obuhvata jedno pitanje, a odgovori su izraženi u sedam kategorija u zavisnosti od stepena izražene simptomatologije. Cilj liječenja BPH predstavlja poboljšanje LUTS odnosno smanjenje simptoma donjeg dijela urinarnog trakta i poboljšanje kvaliteta života, kao i prevencija komplikacija uzrokovanih BPH. Liječenje BPH podrazumijeva različite vidove terapije: medikamentozni tretman, minimalno invazivnu terapiju ili hirurško liječenje sa tehnikama za odstranjenje opstruirajućeg tkiva. Hirurško liječenje obuhvata tehnike za odstranjenje opstruirajućeg tkiva BPH: transuretralnu inciziju prostate (TUIP) za prostate volumena < 30 grama i bez srednjeg lobusa, transuretralnu resekciju prostate (TURP) za prostate volumena 30-80 grama i otvorenu prostatektomiju (OP) za prostate veće od 80 grama, transuretralnu elektrovaporizaciju (TUVP) kao alternativu za TURP kod visoko rizičnih pacijenata sa malom prostatom i laserske operacije (VLAP, ILC ili Holmiumlaser resekciju) kao alternativu TURP i otvorenoj prostatektomiji kod visoko rizičnih pacijenata koji zahtijevaju invazivni tretman (9,10,11,12,13,14,15). Hirurško liječenje BPH je indicirano kod pacijenata koji nisu imali poboljšanja nakon medikamentoznog tretmana, koji ne žele medikamentoznu terapiju, odnosno zahtijevaju aktivni hirurški tretman i kod pacijenata sa apsolutnim indikacijama (retencija urina, renalna insuficijencija uzrokovana BPH, kamenci mokraćnog mjehura, rekurentne urinarne infekcije i rekurentna hematurija).

Cilj ove studije je da se kvantificira dobit pacijenata operativno tretiranih zbog BPH metodama TURP i otvorene prostatektomije putem IPSS i Q-L.

MATERIJAL I METODE

Materijal u ovom istraživanju čini 80 pacijenata, koji su operativno tretirani zbog BPH u periodu januar 1999 - septembar 2003. godine. 40 pacijenata je operativno tretirano zbog BPH metodom otvorene prostatektomije (OP). Ova grupa će u daljem tekstu biti označena kao grupa A. Ostalih 40 pacijenata je operativno tretirano zbog BPH metodom transuretralne resekcije prostate (TURP). Ova grupa će u daljem tekstu biti označena kao grupa B.

U istraživanju je korišten IPSS.

Kriterijum izbora bolesnika za ove vidove hirurškog liječenja BPH je bio: dobar opšti status pacijenta, starosna dob ispod 80 godina, težina tkiva benigne prostatične hiperplazije preko 30 grama, količina rezidualnog urina preko 150 ml, vrijednosti IPSS > 19 bodova, te za otvorenu prostatektomiju i asociranost benigne prostatične hiperplazije sa kalkulozom mokraćne bešike, divertikulozom mokraćne bešike, hidrokelom, ingvinalnom kilom i/ili strikturom uretre.

Dva fundamentalna razloga za metodu otvorene prostatektomije su bila težina /veličina/ tkiva benigne prostatične hiperplazije, te asociranost BPH sa kalkulozom mokraćne bešike, divertikulozom mokraćne bešike, hidrokelom, ingvinalnom kilom, strikturom uretre.

Metoda rada je bila sljedeća:

1. Preoperativno određivanje vrijednosti IPSS /u dva navrata/, pojedinačnim ispitivanjem svih ispitanika.
2. Jedna grupa ispitanika sa benignom hiperplazijom prostate je tretirana metodom otvorene prostatektomije /grupa A/, a druga metodom transuretralne resekcije prostate /grupa B/.
3. Nakon učinjene operativne intervencije, u vremenskim intervalima od 4, 8 i 12 nedelja, svi pacijenti su ponovo dali odgovore na pitanja sadržana u IPSS.

Prema starosnoj strukturi, ispitanici su raspoređeni i predstavljeni u tabeli 1.

Tabela 1. Raspored ispitanika prema starosnoj dobi

Starosna dob	GRUPA A broj ispitanika i %		GRUPA B broj ispitanika i %	
	broj	%	broj	%
50.-59.	1	2,50	1	2,50
60.-69.	19	47,50	19	47,50
70.-79.	18	45,00	19	47,50
80.-89.	2	5,00	1	2,50
Ukupno	40	100,00	40	100,00

Prosječna starost pacijenata u grupi A je bila 70,23 godine, a u grupi B 69,37 godina.

Prema preoperativnim vrijednostima IPSS i Indexa kvaliteta života, ispitanici su raspoređeni u Tabeli broj 2, 3, 4 i 5.

Tabela 2. Raspored broja ispitanika prema vrijednostima I-PSS

Srednje vrijednosti I-PSS	GRUPA A broj ispitanika	GRUPA B broj ispitanika
0-8 bodova	0	0
9-19 bodova	0	0
20-35 bodova	40	40

Tabela 3. Aritmetička sredina IPSS u posmatranim grupama

Grupe	Aritmetička sredina IPSS	Standardna devijacija
A	32,050	3,273
B	31,750	3,152

Tabela 4. Vrijednosti Indexa kvaliteta života u posmatranim grupama ispitanika

Vrijednosti Indexa kvaliteta života	GRUPA A broj ispitanika	GRUPA B broj ispitanika
0	0	0
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	18	22
6	22	18

NAPOMENA: Pitanje koje se odnosilo na kvalitet života kao posljedicu urinarnih simptoma, glasilo je: Ako bi trebalo da provedete ostatak života sa ovakvim stanjem mokrenja kao što je sada, kako biste opisali to stanje? Odgovori su numerisani na sljedeći način: 0- oduševljen, 1-zadovoljan, 2- uglavnom zadovoljan, 3- poluzadovoljan (podjednako zadovoljan i nezadovoljan), 4- uglavnom nezadovoljan, 5- nezadovoljan i 6- očajan.

Tabela 5. Aritmetičke sredine Indexa kvaliteta života u posmatranim grupama

Grupe	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
A	5,550	0,504
B	5,450	0,504

REZULTATI

Kvantifikacija subjektivnih tegoba nakon operativnih tretmana urađena je pomoću IPSS u vremenskim intervalima 4, 8 i 12 nedelja nakon operativnog zahvata, a što je prikazano u tabelama 6 i 7.

Tabela 6. Prikaz aritmetičke sredine I-PSS prilikom postoperativnih kontrola

Vremenski interval davanja odgovora na I-PSS, nakon operativnog zahvata	GRUPA A AS U-IPSS		GRUPA B AS U-IPSS	
	SD	SD	SD	SD
4 nedelje	5,400	1,878	11,425	2,630
8 nedelja	3,475	1,648	9,550	2,195
12 nedelja	1,850	0,949	9,025	2,106

Tabela 7. Prikaz aritmetičke sredine Indexa kvaliteta života prilikom postoperativnih kontrola

Vremenski interval davanja odgovora na Kvalitet života kao posljedicu urinarnih simptoma	GRUPA A		GRUPA B	
	AS	SD	AS	SD
4 nedelje	0,975	0,158	1,850	0,580
8 nedelja	0,450	0,504	1,700	0,464
12 nedelja	0,100	0,304	1,575	0,501

Testiranje razlike aritmetičkih sredina I-PSS i Indexa kvaliteta života između rezultata istih prije operacije, prilikom prve, druge i treće kontrole je urađeno pomoću t-testa, a što prikazuju naredne tabele.

Tabela 8. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom prve kontrole, grupe A

Varijable	Rezultat testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K1-U	43,004	0,000	p< 0,01
P-IQL: K1-IQL	52,659	0,000	p< 0,01

NAPOMENA: P-U: preoperativno, ukupni skor, K1-U prva kontrola, ukupni skor, P-IQL preoperativni Index kvaliteta života, K1-IQL prva kontrola, index kvaliteta života

Tabela 9. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom prve kontrole, grupe B

Varijable	Rezultat testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K1-U	37,078	0,000	p<0,01
P-IQL: K1-IQL	33,893	0,000	p<0,01

NAPOMENA: Oznake korištenih varijabli odgovaraju oznakama varijabli u prethodnoj tabeli.

Tabela 10. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom druge kontrole, grupe A

Varijable	Rezultat testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K2-U	48,222	0,000	p< 0,01
P-IQL: K2-IQL	45,499	0,000	p< 0,01

NAPOMENA: P-1: preoperativno, ukupni skor, K2-U: druga kontrola, ukupni skor, P-IQL preoperativni Index kvaliteta života, K2-IQL druga kontrola, Index kvaliteta života.

Tabela 11. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom druge kontrole, grupe B

Varijable	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K2-U	39,839	0,000	p<0,01
P-IQL: K2-IQL	33,541	0,000	p<0,01

NAPOMENA: Oznake korištenih varijabli odgovaraju oznakama varijabli u prethodnoj tabeli.

Tabela 12. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom treće kontrole, grupe A

Varijable	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K3-U	54,997	0,000	p< 0,01
P-IQL: K3-IQL	57,737	0,000	p< 0,01

NAPOMENA: P-U: preoperativno, ukupni skor, K3-U: treća kontrola, ukupni skor, P-IQL preoperativno Index kvaliteta života, K3-IQL treća kontrola, Index kvaliteta života.

Tabela 13. Poređenje preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom treće kontrole, grupe B

Varijable	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
P-U: K3-U	41,942	0,000	p<0,01
P-IQL: K3-IQL	35,704	0,000	p<0,01

NAPOMENA: Oznake korištenih varijabli odgovaraju oznakama varijabli u prethodnoj tabeli.

Tabele 8, 9, 10, 11, 12 i 13 pokazuju da postoji statistički visoko značajna razlika između preoperativnih rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom prve, druge i treće kontrole kod obje grupe, A i B. U ovoj studiji urađeno je i testiranje razlike aritmetičkih sredina preoperativnih vrijednosti, te vrijednosti prilikom prve, druge i treće kontrole između grupa A i B.

Tabela 14. Poređenje rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života, između grupa A i B, preoperativno

Varijabla	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
P-U	0,524	0,6020	p>0,05
P-IQL	0,888	0,3775	p>0,05

Tabela 14 pokazuje da između ukupnih zbirova I-PSS i Indexa kvaliteta života, preoperativno, između grupa A i B nije bilo statistički značajne razlike.

Tabela 15. Poređenje rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života, između grupa A i B, prilikom prve kontrole

Varijabla	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
K1-U	12,168	0,0000	p<0,01
K1-IQL	9,212	0,0000	p<0,01

Tabela 16. Poređenje rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života, između grupa A i B, prilikom druge kontrole

Varijabla	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
K2-U	13,997	0,0000	p<0,01
K2-IQL	11,541	0,0000	p<0,01

Tabela 17. Poređenje rezultata I-PSS i Indexa kvaliteta života, između grupa A i B, prilikom treće kontrole

Varijabla	Rezultati testa		Zaključak
	t	p	
K3-U	19,646	0,0000	p<0,01
K3-IQL	15,930	0,0000	p<0,01

Tabele 15, 16 i 17 pokazuju da je između ukupnih zbrova I-PSS i Indexa kvaliteta života, prilikom prve, druge i treće kontrole, između grupa A i B, postojala statistički visoko značajna razlika.

DISKUSIJA

Do unazad 2-3 decenije otvorena prostatektomija je bila najčešći pristup i način hirurškog tretmana benigne prostatične hiperplazije. Razvoj endoskopije kao i drugih metodologija doveo je do znatne redukcije korištenja ove metode u tretmanu BPH i uvrstio TURP /transuretralna resekcija prostate/ u zlatnu metodu liječenja. Međutim dva fundamentalna razloga za primjenu metode otvorene prostatektomije su težina /veličina/ tkiva benigne prostatične hiperplazije i asociranost drugih oboljenja (litijaza mokraćne bešike, divertikuloza mokraćne bešike, ingvinalna kila...) koja takođe zahtijeva otvoreni operativni pristup, a koji se može uraditi istovremeno.

Literaturni podaci govore da je transuretralna resekcija prostate zastupljena u operativnom liječenju, odnosno hirurškim procedurama oko 95%. Ona se predlaže u slučajevima u kojima resekcionist vjeruje da resekciju tkiva benigne hiperplazije prostate može završiti, kompletno, za manje od 60 minuta (16). Rizik perioperativnih TURP komplikacija, uključujući hemoragiju i extravazaciju, znatno raste sa produženjem trajanja same operacije, a što je opet, u korelaciji sa veličinom prostate.

Sobzirom da je cilj našeg rada bio kvantifikacija prostatičnih tegoba pomoću International Prostate Symptom Score, nakon otvorene prostatektomije i transuretralne resekcije prostate, posebno ćemo se osvrnuti na evaluaciju rezultata procijenjenih ovim testom, imajući u vidu činjenicu da gotovo nema protivnika aktuelno prihvaćenom stavu da simptomatsko poboljšanje i poboljšanje kvaliteta života predstavljaju najvažnije parametre prema kojima se mjeri efekat liječenja.

Opšte prihvaćen stav je da se kod I-PSS 0-8 bodova provodi vid tretmana "watchful waiting", za vrijednosti skora 9-19 bodova medikamentozni tretman; a za vrijednosti skora 20 i više bodova minimalno invazivne metode ili hirurško liječenje (17,18,19,20,21,22).

U 100 % našeg uzorka, preoperativne vrijednosti su iznosile više od 20 bodova, odnosno najniža vrijednost skora grupe A, u kojoj je metoda liječenja bila otvorena prostatektomija, iznosila je 25 bodova kod jednog pacijenta, a maksimalna vrijednost skora, 35 bodova, kod 19 pacijenata. Aritmetička sredina svih I-PSS, preoperativno, u grupi A je iznosila 32,05 bodova. Najniža vrijednost pojedinačnog I-PSS grupe B, u kojoj je metoda liječenja

bio TURP, preoperativno je iznosila 25 bodova kod jednog pacijenta, a maksimalnih 35 bodova je imalo 17 pacijenata. Aritmetička sredina I-PSS u grupi B, preoperativno je iznosila 31,75 bodova.

Jedna američka studija je pokazala da se nakon tretmana benigne prostatične hiperplazije metodom otvorene prostatektomije očekuje redukcija simptoma LUTS kvantificiranih putem IPSS za 97% (23), a nakon tretmana transuretralne resekcije prostate za 88%.

Sljedeća tabela pokazuje smanjenje simptomatologije, mjereno pomoću I-PSS, kod različitih vidova tretmana benigne prostatične hiperplazije.

TRETMAN	%
1. Watchful waiting	42 (31-55)
2. Alfa blokatori	74 (59-86)
3. Finasteride	67 (54-78)
4. Balon dilatacija	57 (37-76)
5. TUIP	80 (78-83)
6. TURP	88 (75-96)
7. Otvorena prostatektomija	97 (94-99)

Na Satelitskom simpozijumu održanom u toku XVII Kongresa Evropske asocijacije urologa, u februaru 2002. u Birminghamu / Satellite Symposium held at the XVIIth Congress of the EAU, February 25, 2002, Birmingham, UK/ koji se odnosio na simptome donjeg urinarnog trakta /Lower Urinary Tract Symptoms: The Paradigm Shift./ zabilježen je i podatak da se nakon transuretralne resekcije prostate zbog benigne hiperplazije prostate, očekuje redukcija u ukupnom I-PSS nasuprot polaznim /preoperativnim/ vrijednostima 60-80%. Jedna studija je zabilježila sljedeći rezultat: TURP je poslije 3 mjeseca nakon operativnog tretmana doveo do redukcije polaznog I-PSS za 65%, gdje je redukcija dijela skora koji se odnosio na simptome mokrenja iznosila oko 80%, a dijela skora koji se odnosio na simptome punjenja oko 50%. To znači da TURP ne dovodi do jednake redukcije simptoma mokrenja i simptoma punjenja, odnosno da dovodi do izrazitije redukcije simptoma mokrenja u odnosu na simptome punjenja (24,25,26,27).

Imajući prethodno navedeno u vidu, naša studija je pokazala da je 12 nedelja nakon otvorene prostatektomije, u grupi A, nastupilo smanjenje simptomatologije za 94,7%, a što odgovara prethodno navedenim literaturnim podacima. Analizom dobijenih rezultata u našoj studiji pokazali smo da postoji statistički visoko značajna razlika između preoperativnih rezultata (vrijednosti) I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova u postoperativnom periodu, odnosno prilikom prve, druge i treće postoperativne kontrole.

U drugoj grupi ispitanika tretiranih TURP metodom, grupa B, dvanaest nedelja nakon operativnog tretmana, nastupilo je smanjenje simptomatologije, kvantificirano putem I-PSS, za 71,58%. Statističkom obradom dobijenih podataka u našoj studiji pokazali smo da postoji statistički visoko značajna razlika između preoperativnih vrijednosti I-PSS i Indexa kvaliteta života i rezultata istih testova prilikom prve, druge i treće postoperativne kontrole.

Testiranjem razlike aritmetičkih sredina I-PSS i Indexa kvaliteta života između grupa tretiranih metodom otvorene prostatektomije i TURP-om, naša studija je pokazala da je postojala statistički visoko značajna razlika između vrijednosti istih skorova prilikom svake postoperativne kontrole, a što znači da je grupa tretirana otvorenom prostatektomijom imala statistički visoko značajno veće smanjenje simptomatologije u odnosu na grupu tretiranu metodom transuretralne resekcije.

ZAKLJUČAK

Kvantifikacijom prostatičnih tegoba nakon otvorene prostatektomije i transuretralne resekcije prostate, pomoću International Prostate Symptom Score, dvanaest nedelja nakon operativnog zahvata, uslijedio je signifikantan pad vrijednosti istog u odnosu na preoperativne vrijednosti. Redukcija subjektivnih tegoba je bila izrazitija kod ispitanika kod kojih je benigna hiperplazija prostate tretirana metodom otvorene prostatektomije. Kvalitet života, kao posljedica urinarnih simptoma, je signifikantno bolji nakon tretmana benigne prostatične hiperplazije metodama otvorene prostatektomije i transuretralne resekcije prostate. Poboľšanje kvaliteta života je bilo izrazitije kod ispitanika kod kojih je benigna hiperplazija prostate tretirana metodom otvorene prostatektomije.

LITERATURA

1. Garraway WM, Russell EBAW, Lee RJ, Collins GN, McKelvie GB, Hehir M, et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract* 1993;43:318-21.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150:85-9.
3. Sagnier PP, Macfarlane G, Richard F, Teillac P, Boyle P. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol* 1994;151:1266-70.
4. Hunter DJW, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old and older. *J Urol* 1996;155:1965-70.
5. Bosch JLHR, Hop WCJ, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol* 1995;75:622-30.
6. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masuori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995;154:391-5.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
8. Shapiro E. Embriologic development of The benign Prostatic Hyperplasia. *The urologic clinics of North America* 1990; 487-493.
9. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol* 1999;83:227-37.
10. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral Incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *J Urol* 2001;165:1526-32.
11. Hammadeh MY, Philip T. Transurethral electrovaporisation of the prostate is effective, safe and durable. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:121-6.
12. Costello AJ, Kabalin JN. Side-firing neodymium: YAG laser prostatectomy. *Eur Urol* 1999;35:138-46.
13. Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M. The early post-operative morbidity of transurethral resection of the prostate and of four minimally invasive treatment alternatives. *J Urol* 1997;1258:105-11.
14. Muschter R, Whitfield H. Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999;35:147-54.
15. Toohar R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Mader G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1773-81.
16. Steg A, Ackerman R, Gibbson R, et al. Surgery in BPH. In: *Proceedings of the First International Consultation on BPH, Paris. Cockett ATK et al.(eds). SCI, 1991; pp. 203-220.*
17. Speakman M J. Who should be treated and how? Evidence-based medicine in symptomatic BPH. *Eur Urol* 1999; 36(3): 40-51.
18. Mc Nicholas T A. Management of symptomatic BPH in the UK: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 33-9.
19. Tubaro A, Montanari E. Management of symptomatic BPH in Italy: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 28-32.
20. Berges RR, Pientka L. Management of BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 21-7.
21. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 14-20.
22. Bruskewitz R. Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(3): 7-13.
23. Garraway W M, Kirby R S. Benign prostatic hyperplasia: effects on quality of life and impact on treatment decisions. *Urology* 1994; 44(5): 629-636.
24. Speakman MJ. Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 4):21-30.
25. Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR. The follow-up of patients with unfavourable early results of transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999;84:799-804.
26. Ichiyonagi O, Ishigooka M, Hashimoto T, Hayani S, Suzuki Y, Nakada T. The American Urological Association Symptom Index: early post-operative evaluation of irritative and obstructive symptom due to benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1997;29:441-7.
27. Ignjatovic I. Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2001;32:655-8.

Adresa autora:

Doc.dr.Snježana Milićević

Klinika za urologiju

Klinički centar Banjaluka

Zdrave Korde br.1, 78000 Banjaluka

Bosna i Hercegovina

Tel.: ++387 m.(65) 540 332, (51) 343-343

e-mail: smilicevic@blic.net

ANALIZA SLUČAJEVA HERPES ZOSTERA U AMBULANTNO-POLIKLINIČKOM ODJELU DERMATOLOŠKE KLINIKE KCU SARAJEVO U 2007. GODINI

ANALYSES OF CASES OF HERPES ZOSTER IN OUT-PATIENT DEPARTMENT OF CLINIC OF DERMATOLOGY CLINICAL CENTER UNIVERSITY OF SARAJEVO IN 2007.

Tanja Knor^{1*}, Tarik Zulović²

¹Klinika za kožne i venerične bolesti, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Dermatovenerologic Clinic, Clinical Center, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Kantonalna bolnica Zenica

* Kontakt autor - Corresponding author

SAŽETAK

U radu su prikazana istraživanja incidence herpes zoster kod pacijenata u Ambulantno-polikliničkom odjelu Dermatološke klinike KCU Sarajevo u 2007. godini. Od ukupno 15.659 pacijenata oboljelih od različitih dermatoloških bolesti, a koji su pregledani u Ambulantno-polikliničkom odjelu, kod njih 304 (1,94%) dijagnosticiran je herpes zoster. Herpes zoster se javlja tokom cijele godine, najčešće u ljetnom periodu, podjednako u odnosu na spol, a najizraženije kod starije dobne skupine (40 i više godina) u kojoj su bila 237 pacijenata (78%). Pojava rekurentnog obolijevanja nije evidentirana, a 32 pacijenta ili 10,5 % su imala postherpetičnu neuralgiju (PHN). Klinički simptomi bolesti u odnosu na anatomsku lokaciju bili su najizraženiji na regio intercostalis (55%).

Ključne riječi: Herpes zoster, incidenca.

ABSTRACT

The present paper shows researches of herpes zoster incidence at patients in out-patient department of Dermatology clinic CCU Sarajevo in the year of 2007. 15.659 patients with infectious disease have been examined. 304 out of these people have been diagnosed with herpes zoster. Disease shows up during the entire year, mostly in summer period, equally in relation to sex

and most pronouncely at the group of older persons (40 years of age and more), which was consisted of 237 patients (78%).

Recurrent appearance of disease was not registered and 32 patients or 10,5% had postherpetic neuralgia (PHN). Clinical symptoms in relation to anatomical location were most pronounced in regio intercostalis (55%).

Key words: Herpes zoster, incidence.

UVOD

Herpes zoster je vezikulozna virusna dermatoza sa unilateralnom lokalizacijom u predjelu jednog ili više dermatoma, segmenta kože koji je inerviran od kranijalnog ili dorzalnog spinalnog nerva. Uzročnik je Varicella-Zoster virus (VZV).

VZV uzrokuje dva klinički različita oboljenja: varicelu i herpes zoster. Primarna infekcija se obično javlja u djetinjstvu kod imunološki nezaštićenih osoba i ispoljava se kao varicela. Virus ulazi u organizam preko gornjih dijelova respiratornog trakta ili konjunktive, a umnožavanjem i hematogenim rasapom dospjeva u kožu i sluzokože. Inkubacija traje 15 do 18 dana nakon čega se na koži

javlja diseminiran vezikulozan osip uz povišenu tjelesnu temperaturu. Vezikulama kratko prethode makule i papule, a nakon vezikula nastaju kruste. Kada kruste otpadnu ne ostaju ožiljci. Nakon varicela ostaje doživotni imunitet. Virus ostaje u latentnom stanju u ganglionima kranijalnih nerava i dorzalnih korjenova kičmene moždine. Od varicela obolijeva i do 98% populacije.

Herpes zoster nastaje aktiviranjem latentnog virusa usljed pada otpornosti domaćina, naprimjer kod tjelesne iscrpljenosti, imunosupresije, kroničnih bolesti ili stresa. Tada se virus prvo umnožava u ganglionu gdje izaziva inflamaciju neurona i senzitivnih nerava preko kojih dolazi u kožu. Nakon inkubacije od 1-2 sedmice na koži se javlja vezikulozni osip u području koje pripada inervaciji odgovarajućeg segmenta dorzalnog spinalnog korijena ili nekoliko njih. Na tim arealima, na eritematoznoj koži, nastaju grupe papula koje se brzo pretvaraju u umbilicirane vezikule. Promjenama na koži obično prethode bolovi u predjelu zahvaćenog dermatoma koji traju po nekoliko dana. Najčešće su zahvaćeni interkostalni predjeli. Nakon 7 do 10 dana vezikule se sasušuju, a nastale kruste iščezavaju 3 do 4 sedmice od početka bolesti. Ožiljci ostaju samo kod gangrenoznih formi oboljenja. Komplikacije su pareza facijalisa, keratitis ili konjunktivitis, kao i oštećenja slušnog živca. U komplikacije spada i postherpetična neuralgija koja može trajati od mjesec dana do jedne godine. Kod imunokompromitiranih osoba herpes zoster se može generalizirati, pa klinička slika podsjeća na varicelu. Recidivi herpes zosteru su rijetki. Bolesnici sa herpes zosterom mogu prouzročiti infekciju i razvoj varicelle u kontaktu sa neimuniziranim osobama.

Od herpes zosteru može oboljeti bilo koja osoba koja je inficirana VZV, a to je više od 90% odraslih osoba. Oko dvije trećine svih slučajeva herpes zosteru su osobe starije od 45 godina. Međutim, herpes zoster se može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, pa čak i kod male djece (1). Oboljevaju oba spola sa nešto većom učestalošću kod osoba ženskog spola. Smrtnost je vrlo niska i to samo kada je herpes zoster kofaktor kod imonokompromitiranih osoba.

Dijagnoza se gotovo uvijek postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike. Vrlo rijetko se rade virusološke pretrage izolacijom VZV iz uzoraka bolesničkog materijala (sadržaja vezikula, krusta) na kulturni stanica humanog porijekla.

Tretman herpes zosteru i posherpetične neuralgije može biti težak i zahtijeva višestruki pristup. U liječenju se primjenjuju antivirusni preparati acyclovir, valacyclovir i famciclovir u akutnoj fazi bolesti. Kod jakih bolova uz antivirusne daju se kortikosteroidi i analgetici, a ponekad i antidepresivi (2,3,4,5).

U prevenciji infekcije varicela zoster virusom može se primjenjivati živa atenuirana vakcina (naprimjer OKA/Merck VZV vaccine - Varivax) kojom se mogu imunizirati djeca u cilju sprječavanja pojave varicela oboljenja. Vakcina se daje zdravoj djeci od 9-tog mjeseca života.

Kako kod starijih osoba sa godinama raste učestalost herpes zosteru, a također i učestalost težih oblika oboljenja i komplikacija, preporučuje se davanje vakcine protiv herpes zosteru (Zostavax). Ova vakcina, za razliku od drugih VZV vakcina koje pomažu u prevenciji primarne infekcije, pomaže prevenciji reaktivacije virusa koji već postoji unutar organizma. Od vakcine koja se koristi za prevenciju varicelle je jača oko 14 puta. Ona se preporučuje osobama starijim od 60 godina koje nemaju kontraindikacija, uključujući osobe koje su ranije imale HZ ili imaju hronične medicinske probleme. Ne daje se osobama sa stečenim imunodeficientnim stanjima, uključujući leukemiju, limfome bilo kojeg tipa, sa malignim procesima na kostima ili limfatičnom sistemu, kod aktivnih oblika TBC, osobama koje primaju imunosupresivnu terapiju uključujući i visoke doze kortikosteroida i trudnicama (6,7,8).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je bio utvrditi učestalost herpes zosteru u ukupnom broju pacijenata koji su pregledani u ambulanti Ambulantno-polikliničkog odjela Dermatološke klinike KCU Sarajevo u 1997. godini, a zatim ovisnost ovog obolijevanja od životne dobi, spola te godišnjeg doba. Istražene su dalje incidence rekurentnog obolijevanja i postherpetične neuralgije te lokalizacije herpes zosteru.

ISPITANICI I METOD RADA

U studiji koja je bila retrospektivna, obuhvaćena su 304 pacijenta, 166 žena i 138 muškaraca, kod kojih je klinički dijagnosticiran herpes zoster. Starosna dob pacijenata je bila od 5 do 82 godine, prosječna starost 56,1 godine. Podaci o pacijentima su uzimani iz medicinske dokumentacije Ambulantno-polikliničkog odjeljenja Klinike za dermatovenerologiju KCU Sarajevo za 2007. godinu.

Statistička obrada

Za statistička izračunavanja korišten je χ^2 -test (Hi kvadrat test). Za očekivanu frekvenciju podatka kod distribucije populacije prema životnom dobu odnosno spolnu distribuciju populacije koristili smo zvanične procjene za Kanton Sarajevo (9,10) pri čemu smo po potrebi izvršili interpolacijska izračunavanja. Potpuno tačne podatke o ovim populacijskim veličinama nije moguće dati jer ne postoje aktuelni i relevantni statistički podaci o populaciji koja se liječi u KCU Sarajevo.

REZULTATI

Od ukupno 31.061 pregleda na Dermatološkoj klinici KCU Sarajevo tokom 2007. godine u tri dermatološke ambulante Ambulantno-polikliničkog odjeljenja obavljeno

je 15.659 (50,4%) pregleda. Od ovih 15.659 pregledanih pacijenata kod njih 304, što iznosi 1,94%, dijagnosticiran je herpes zoster.

U promatranom periodu herpes zoster dijagnosticiran je u svim dobnim skupinama, a najčešće u starijoj dobnj skupini od preko četrdeset godina. U ovoj dobnj skupini bilo je 237 pacijenata ili 78 % od 304 pregledana pacijenata. Ovi rezultati predstavljeni su u Tabeli 1.

Tabela 1. Dobna distribucija pacijenata sa dijagnozom herpes zoster

Životna dob (godina)	Broj pacijenata	%
0 do 6	1	0,3
7 do 19	22	7,2
20 do 29	23	7,6
30 do 39	21	6,9
40 i više	237	78,0

Dijagnoza herpes zoster utvrđena je tokom 2007. godine kod 138 muških pacijenata i 166 ženskih pacijenata što respektivno iznosi 45,4%, odnosno 54,6% od ukupno 304 pacijenata.

Herpes zoster se u promatranom periodu javljao u svim mjesecima. Podaci o broju pacijenata sa ovom dijagnozom po mjesecima i godišnjim dobima dati su u Tabeli 2.

Tabela 2. Incidenca herpes zosteru u po mjesecima.

Period	I	II	III	zima
Broj pacijenata	20	16	22	58
%	6,6	5,3	7,2	19,1
Period	IV	V	VI	proljeće
Broj pacijenata	18	25	22	65
%	5,9	8,2	7,2	21,4
Period	VII	VIII	IX	ljetno
Broj pacijenata	21	42	42	105
%	6,9	13,8	13,8	34,5
Period	X	XI	XII	jesen
Broj pacijenata	25	30	21	76
%	8,2	9,9	6,9	25,0

U našem istraživanju nismo imali slučaj evidentiranog rekurentnog herpes zosteru dok su u toku 2007. godine od 304 pacijenata sa herpes zosterom 32 pacijenata ili 10,5 % imala postherpetičnu neuralgiju (PHN).

Herpes zoster kod pacijenata pregledanih u Ambulantno-polikliničkom odjelu Dermatološke klinike KCU Sarajevo u 2007.godini manifestirao se na tridesetak anatomskih lokacija, najčešće lokacije date su u Tabeli 3.

Tabela 3. Anatomske lokacije herpes zosteru

Anatomska lokacija	Broj pacijenata	%
regio intercostalis	166	54,6
regio femoris	21	6,9
regio brachi	15	4,9
regio cervico brachialis	13	4,3
regio lumbalis	12	3,9
regio frontalis	11	3,6
regio ophthalmicus	8	2,6
regio colli	8	2,6
regio glutei	8	2,6
ostale lokacije	42	13,8
ukupno	304	100,00

DISKUSIJA

Analizom 15.659 medicinskih nalaza pregledanih pacijenata tokom 2007. godine u Ambulantno-polikliničkom odjeljenju Dermatološke klinike KCU Sarajevo utvrđeno je da je njih 304 (1,94%) oboljelo od herpes zosteru pa stoji procjena da herpes zoster po incidenci pripada grupi srednje čestih dermatoloških oboljenja.

Na osnovu podatka da su na Ambulantno-polikliničkom odjeljenju u 2007. godini liječena 304 pacijenata sa dijagnozom herpes zoster i podatka da Kantona Sarajevo ima cca 420.000 stanovnika (10) može se procijeniti da je godišnja stopa obolijevanja od ove bolesti 1,8/1000 stanovnika. Pri ovome je pretpostavljeno da se po 40% pacijenata liječi u Ambulantno-polikliničkom odjeljenju i ambulantom Dermatološke klinike na Koševu a da se 20% populacije liječi u drugim (općim i privatnim) ordinacijama. Ovaj podatak u skladu je sa navodima u recentnoj medicinskoj literaturi u kojoj se navodi godišnja stopa obolijevanja u granicama od 1,3 – 5,25/1000 stanovnika (2,11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Procijenjena stopa obolijevanja od herpes zosteru u Kantonu Sarajevo od 1,8/1000 stanovnika uz prosječni životni vijek od 75 godina daje vjerovatnoću obolijevanja od 13,5% u toku života. U pregledanoj medicinskoj literaturi navode se, u pravilu, vrlo široke granice za ovu incidencu, ove granice u saglasnosti su sa našim nalazom. Naime, većina autora navodi vjerovatnoću obolijevanja od herpes zosteru tokom života u granicama od 10-20% (2,11,12,20,21).

Rezultati našeg istraživanja o zavisnosti obolijevanja od herpes zosteru od životne dobi pacijenata pokazuju da obolijevanje od herpes zosteru signifikantno češće ($p < 0,001$) kod starijih osoba (78% pacijenata ima 40 godina i više) nego kod, mlađih osoba (22% pacijenata je do 39 godina). Ovaj nalaz u potpunom je skladu sa podacima u medicinskoj literaturi, nedvojbeno je opća saglasnost da rizik obolijevanja signifikantno raste sa životnom dobi (2,5,6,12,15,22,23). Postepeni pad specifičnog imuniteta na VZV virus u ovisnosti od životne dobi je vjerovatno najvažniji faktor za signifikantno veće stope obolijevanja od herpes zosteru kod starijih pacijenata. U drastičnom

prikazu rizik od obolijevanja kod pacijenata starijih od 80 godina doseže i 50%. Zbog ovoga se posljednjih godina u sve većem broju uvodi vakcinacija imunokompetentnih osoba starijih od 60 godina. Veći broj studija pokazuje značajno opadanje incidence obolijevanja od herpes zosteru nakon provedene vakcinacije. Tako Oxman sa saradnicima izvještava o signifikantnom ($p < 0,001$) padu stope obolijevanja sa 11,12/1000 osoba-godina na 5,42/1000 osoba-godina (6).

Među pregledanim pacijentima oboljelih od herpes zosteru njih 166 (54,6%) su ženskog (F) a 138 (45,4%) muškog (M) spola. Rezultati upućuju da od ove bolesti obolijevaju osobe oba spola, nešto više osobe ženskog spola, pri čemu ove razlike nisu signifikantne ako se uzme u obzir da je spolna distribucija u Kantonu Sarajevo F:M približno 53: 47 (9). Ovi rezultati su u saglasnosti sa navodima izvjesnog broja autora u medicinskoj literaturi. Tako Roque i saradnici (11) i Eastern (12) izričito konstatiraju da spol ne utječe na obolijevanje od herpes zosteru (11, 12). Veći broj autora je izvijestio o većem broju pacijenata ženskog spola u odnosu na muški spol, ali sa nesignifikantnim razlikama (15, 16, 23). Nasuprot ovome u dvije mega studije koje su proveli Oxman sa saradnicima i Insinga sa saradnicima utvrđeno je da žene signifikantno više obolijevaju od herpes zosteru (6, 13). Uprkos ovim nalazima, a koja se oba, kako je već rečeno, baziraju na vrlo velikim uzorcima u recentnoj medicinskoj literaturi ne navodi se skoro uopće da postoji spolna zavisnost obolijevanja od herpes zosteru. Pouzdan zaključak o ovome zahtijevao bi više studija i multifaktorijalnu analizu.

Tokom našeg istraživanja u 2007. godini bolest se javljala tokom čitave godine, najviše u ljetnom periodu (34,5%), zatim u jesen (25%), dok je znatno manja incidenca zabilježena u proljeće (21,4%) i zimu (19,1%). Proračuni signifikantnosti pokazali su da su signifikantna odstupanja od očekivanog broja pacijenata u ljeto, kada je bilo najviše pacijenata, i u zimu kada je bilo najmanje pacijenata. U dostupnoj medicinskoj literaturi o zavisnosti pojave herpes zosteru od godišnjeg doba ima relativno malo navoda sa različitim i čak vrlo suprotstavljenim zaključcima. U istraživanja koje su izvršili Prohić i saradnici navodi se da je najviše oboljelih bilo u periodu jun-august, dakle ljetnim mjesecima, i to 34% ili 37 pacijenata od ukupno 109 (5). Ovaj procenat ipak, zbog malog uzorka, nije signifikantno veći od očekivane ravnomjerne vrijednosti za 3 uzastopna mjeseca ($p > 0,05$). U dva istraživanja je utvrđena signifikantno povećanje obolijevanja od herpes zosteru u ljetnim mjesecima (15, 24). Zak-Prelich i saradnici koji su utvrdili signifikantnu zavisnost incidence herpes zosteru od godišnjeg doba sa maksimum u ljeto i minimumom zimi nalaze da se incidenca herpes zosteru može dovesti u korelaciju sa intenzitetom UV zračenja i supresijom celularnog imuniteta izazvanu ovim zračenjem (24). Nasuprot ovim nalazima stoje nalazi nekolicine autora koji izričito negiraju zavisnost incidence herpes zosteru od godišnjeg doba i žučno polemiziraju sa autorima koji o ovom imaju

drukčije mišljenje (22, 25, 26, 27). Vrlo različita mišljenja i mali broj podataka u literaturi ukazuju na potrebu opreza u izvođenju bilo kakvog zaključka o sezonskoj distribuciji herpes zosteru. Neka od navedenih istraživanja, posebno istraživanja Zak-Prelicha i saradnika impliciraju da za pojavu herpes zosteru u bilo kojoj dobnoj skupini, a posebno u skupini preko 45 godina, nije odgovoran samo humoralni već i celularni imunitet jer u ovakvim slučajevima latentni virus može inducirati herpes zoster (24).

Kao što je navedeno u rezultatima tokom 2007. godine, nije evidentiran nijedan slučaj rekurentnog herpes zosteru. U medicinskoj literaturi navodi se da je rekurentni herpes zoster rijedak i da se pojavljuje u okviru komplikacija ili kod imunokompromitiranih pacijenata (12, 28). Yawn i saradnici navode da su tokom megaistraživanja herpes zosteru imali 24 slučaja (1,4%) rekurentnog herpes zosteru od čega je 11 slučajeva (0,65%) bilo u okviru jedne godine (29).

Analizirajući medicinsku dokumentaciju utvrdili smo da se postherpetična neuralgija (PHN) od ukupnog broja oboljelih javila kod 32 pacijenta što čini 10,5% svih liječenih pacijenata. Ovaj rezultat u okviru nalaza više autora iz recentne medicinske literature koji navode da je rizik obolijevanja od PHN kod pacijenata sa herpes zosterom 10-20% pri čemu vjerovatnoća PHN raste sa životnom dobi (6, 7, 21, 30, 31). Pojava PHN vrlo neugodna za pacijente, zna biti vrlo bolna i dugotrajna. U zemljama sa visoko razvijenom medicinskom zaštitom pribjegava se zato reduciranju ovog rizika vakcinacijom osoba starijih od 60 godina (6, 7, 8).

U našim istraživanjima smo utvrdili da bolest može biti lokalizirana na bilo kojem dijelu tijela pri čemu težina kliničke slike ovisi o lokalizaciji. Najčešća lokacija bolesti kod naših ispitanika bila je na torakalnom području u 166 slučajeva (54,6 %) od ukupnog broja. Vrlo slične rezultate navodi i veliki broj autora sa jasnom dominacijom torakalnog područja u lokalizaciji herpes zosteru (5, 17, 23, 25, 32).

ZAKLJUČAK

- Naša istraživanja pokazala su signifikantnu povezanost manifestacije herpes zosteru sa životnom dobi, što je uvjetovano padom specifičnog VZV imuniteta kod starijih pacijenata.
- Utvrđena je značajno povećana pojava ovog oboljenja ljeti, a smanjena zimi što, također implicira slabljenje imuniteta usljed vanjskih utjecaja kao što je ultravioletno zračenje.
- Nije utvrđena signifikantna razlika po osnovu spola pacijenata.
- Rekurentni herpes zoster nije evidentiran.
- Vrlo neugodna postherpetična neuralgija je evidentirana sa relativno visokom stopom. Ovo ukazuje na potrebu uvođenja vakcinacije starijih osoba što postaje praksa u medicinski razvijenijim zemljama.

LITERATURA

1. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting Childhood Herpes Zoster. *Pediatric Dermatology* 2004; 21 (1): 18–23.
2. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
3. Arvin A. Aging, Immunity and the Varicella–Zoster Virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-7.
4. Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex and varicella – zoster virus infections. *Med J Aust* 2002; 177 (5): 267-73.
5. Prohić A, E. Kasumagić E, Samardžić S. Herpes zoster - analiza kliničkog materijala u desetogodišnjem periodu. *Medicinski glasnik* 2005; 2(2):64-7.
6. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
7. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward, JF. Prevention of Herpes Zoster. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2008, 57/RR-5:1-29.
8. Gilderma LI, Lawless JF, Nolen TM, Sterling T, Rutledge RZ, Fernsler DA, et al. A Double-Blind, Randomized, Controlled, Multicenter Safety and Immunogenicity Study of a Refrigerator-Stable Formulation of Zostavax. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(2):314-9.
9. Procjena broja stanovnika FBiH stanje 31.12.2004. godine. <http://swordfish.altcontrol.nl:8096/FederationSwordsite/Federation-Bos/down>
10. Procjena broja stanovnika Federacije Bosne i Hercegovine, stanje 30.06.2007. <http://www.fzs.ba/Dem/ProcPrist/stalno.pdf>
11. Roque MR, Roque BL, Foster CS. Herpes Zoster. www.emedicine.com/OPH/topic257.htm
12. Eastern JS. Herpes Zoster. <http://www.emedicine.com/derm/TOPI180.HTM>
13. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, MD, Nikas AA. The Incidence of Herpes Zoster in a United States. *J Gen Intern Med* 2005; 20:748–753.
14. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Pub. Health* 2005, 5:68. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/68>.
15. Glynn C, Crockford G, Gavaghan D, Cardno P, Price D, Miller J. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1990; 83:617-9.
16. Fleming DM. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1991; 84:184.
17. Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, van Wijck AJM, van Essen GA, Moons KGM, Verheij TJM. Clinical Diagnosis of Herpes Zoster in Family Practice. *Ann Fam Med*. 2007;5(4):305-9.
18. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician*. 2008;54(3):373-7.
19. Volpi A. Varicella Immunization and Herpes Zoster. *Herpes* 2005 12:3:59 [http://www.ihmf.org/journal/download/123volpi\(59\)vol1259.pdf](http://www.ihmf.org/journal/download/123volpi(59)vol1259.pdf)
20. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Am Fam Physician* 2000;61:2437-44,2447-8
21. Bašić-Kes V, Demarin V. Postherpetic Neuralgia. *Acta Clin Croat* 2007, Vol.46: 279-82.
22. Hope - Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long – term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:2-20.
23. Hope - Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:571-575.
24. Zak-Preljch M, Borkowski JL, Alexandar F, Norval M. The role of solar ultraviolet irradiation in zoster. *Epidemiol Infect* 2002 129 (3): 593-7.
25. McGregor RM. Herpes Zoster, Chicken-pox, and Cancer in General Practice. *Br Med J*. 1957; 1: 84–87.
26. Hope - Simpson RE. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1991; 84:184.
27. Fleming DM. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1991; 84:184.
28. Raza N, Iqbal P, Anwer J. Recurrence of herpes zoster in an immunocompetent adult male. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17(3):80-1.
29. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St. Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-9.
30. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321:794-6.
31. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJM, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract*. 2002;19(5):471-5.
32. Mamdani FS. Pharmacologic management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Can Fam Physician* 1994;40:321-6, 329-32.

Adresa:

Doc.dr.Tanja Knor
 Klinika za kožne i venerične bolesti
 Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
 Bolnička 25
 71000 Sarajevo
 Bosna i Hercegovina
 Tel. ++387 (33) 297000
 E- mail: knor@bih.net.ba

THE ROLE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Zelija Velija-Ašimi^{1*}, Belma Aščić-Buturović, Senad Pešto²

¹Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases, Clinical Centre University of Sarajevo, Bolnčka 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Center for Urgent Medicine, Clinical Centre University of Sarajevo, Bolnčka 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Corresponding author

ABSTRACT

The aim of study was to investigate a role of subclinical hypothyroidism (SH) in the etiology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). The study included 55 PCOS women (mean age 31.9±8.3 years, BMI=30.7±2.1kg/m²). The diagnosis of PCOS was established according to the clinical, hormonal (elevated LH and serum androgens) and ultrasonographic findings. The diagnosis of SH was established according to the TSH >4.2 mIU/ml with normal level of FT3 and FT4. Except PCOS and SH findings we checked blood glucose level, basal insulin, basal C-peptide, triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL and VLDL cholesterol. The results showed statistically significant presence of SH at 15 PCOS women (27.27%). The level of serum testosterone in PCOS women with SH was higher than in PCOS group without SH (3.35±0.78 vs. 2.4±0.87nmol/l, p<0.05). The level of total cholesterol (6.42±0.82 vs. 5.5±0.8mmol/l) and LDL-cholesterol (4.59±1.3 vs. 3.5±0.9mmol/l) was also higher in PCOS group with SH while HDL level was lower in group. Menstrual cycle irregularity was frequent in PCOS women with SH too. Basal insulin concentration was higher in PCOS with SH (214±71 vs. 152±45pmol/l) else. Higher TSH level significantly correlated with hyperinsulinaemia (r=0.51). These data showed important role of SH both with insulin resistance on PCOS. Therefore, SH management also influences reduction of the PCOS symptoms.

Key words: subclinical hypothyroidism, polycystic ovary syndrome

INTRODUCTION

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia. Insulin resistance also plays a role in the metabolic syndrome. PCOS women with metabolic syndrome have more hyperandrogenism and menstrual cycle irregularity than women with PCOS only (1). Hypothyroidism can lead to low levels of SHBG (sex hormone binding globulin) which in turn can lead to higher concentrations of free testosterone and increased testosterone throughout the body. A high level of testosterone is one of the factors which contribute to PCOS symptoms: infertility, polycystic

ovaries, hirsutism, male pattern hair loss and acne (2). Symptoms of hypothyroidism may include: fatigue or weakness, weight gain, menstrual problems, lower body temperature, cold extremities, inability to focus, constipation, depression, muscle aches, brittle nails, dry skin, and hair loss. Hypothyroidism can aggravate PCOS symptoms. The aim of study was to investigate a role of subclinical hypothyroidism (SH) in the etiology of polycystic ovarian syndrome (PCOS).

PATIENTS AND METHODS

The study included 55 PCOS women (mean age 31.9±8.3 years, BMI=30.7±2.1kg/m²). The diagnosis of PCOS was established according to the clinical, hormonal (elevated LH-luteinizing hormone and serum androgens - testosterone, androstendion, DHEAS) and ultrasonographic findings. The diagnosis of SH was established according to the TSH (thyroid stimulating hormone) >4.2 mIU/ml with normal level of FT3 (free triiodothyronine) and FT4 (free thyroxin). Laboratory evaluation included thyroid antibodies, PRL, FSH, E2, progesterone, cortisol levels, blood glucose level, basal insulin, basal C-peptide, triglycerides, total cholesterol, LDL (low-density lipoprotein-cholesterol), HDL (high-density lipoprotein-cholesterol) and VLDL cholesterol (very low-density lipoprotein-cholesterol). Percentage, average, standard deviation and correlation have been utilized in statistical analysis.

RESULTS

The results showed statistically significant presence of SH in 15 PCOS women (27.27%), figure 1. The level of serum testosterone in PCOS women with SH was higher (figure 2) than in PCOS group without SH (3.35±0.78 vs. 2.4±0.87nmol/l, p<0.05). The level of total cholesterol (6.42±0.82 vs. 5.5±0.8mmol/l) and LDL-cholesterol (4.59±1.3 vs. 3.5±0.9mmol/l) was also higher in PCOS group with SH (figure 3) while HDL level was lower in group. Menstrual cycle irregularity was frequent in PCOS women with SH too (figure 4.). Basal insulin concentration was higher in PCOS with SH (214±71 vs. 152±45pmol/l) else. Higher TSH level significant correlated with hyperinsulinaemia (r=0.51).

Figure 1.

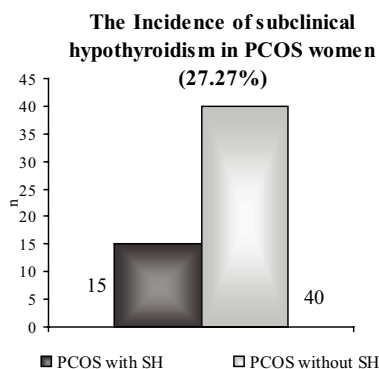


Figure 2.

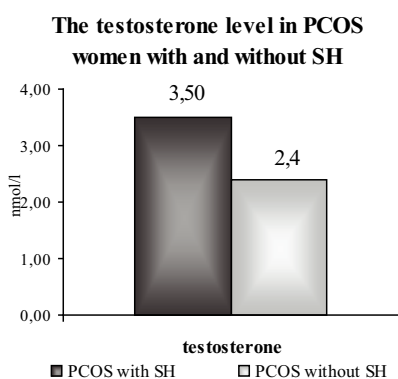


Figure 3.

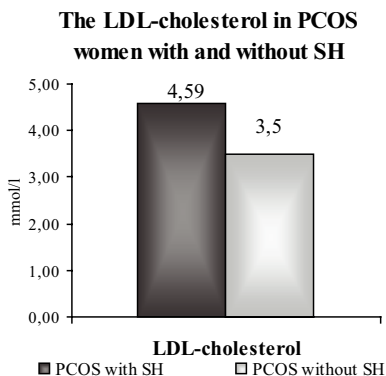
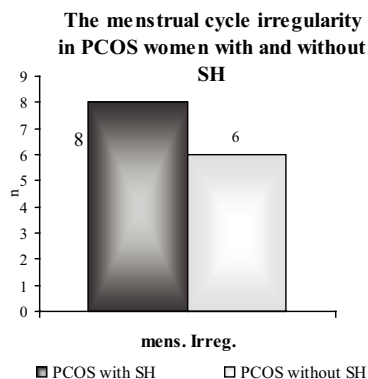


Figure 4.



DISCUSSION

Comparative analysis of the results suggests that hypothyroidism is invariably followed by a lowering of sex hormone binding globulin and an increment in free testosterone level, but further metabolism of testosterone (T) may or may not be directed towards an overproduction of estriol (E3). The factors that dictate the route of T metabolism, and the way by which E3 acts to rescue the ovaries from the development of PCOS under the hypothyroid state are discussed (3). Hypothyroidism can lead to a reduction of sex hormone binding globulin and increase in free testosterone. Free testosterone is one of the factors contributing to PCOS symptoms - infertility, polycystic ovaries, hirsutism, male pattern hair loss, and acne. Women with hypothyroidism also are more likely to have velvety, hyperpigmented skin folds called acanthosis nigrans (4). Subclinical hypothyroidism can be difficult to diagnose and is often overlooked. Proper diagnosis may require: (1) lab tests more extensive than the typical TSH test; (2) a body temperature assessment over a period of time; and (3) a careful assessment of symptoms and medical history (5). Many women may have undiagnosed subclinical hypothyroidism which complicates their PCOS problems - especially if they have a weight problem in spite of consistent efforts with diet and exercise (6). Thyroid hormones set our metabolic "thermostat". If our metabolic thermostat is set on "low", it can be very difficult to lose weight and avoid cellular sluggishness. According to findings reported at the last years, the condition known as polycystic ovarian syndrome (PCOS) may carry with it as much as a four times greater than normal risk of also having autoimmune hypothyroidism.

CONCLUSION

These data showed an important role of SH both with insulin resistance on PCOS. Therefore, SH management still influences reduction of the PCOS symptoms.

REFERENCES

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
2. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res.* 2004, 2 (1):13-27.
3. Ghosh, S et al, Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome, *Horm Res*, 1993, 39(1-2):61-6.
4. Wu X, et al. Functional states of pituitary-ovary, adrenal and thyroid axes in women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Ahi*, 1998, 33(3):153-6.
5. Poppe K et al. (2007) Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 66: 309-321
6. Bruce Jancin. "PCOS Strongly Linked to Autoimmune Thyroiditis: Thyroid function tests advised in PCOS - Prevalence is Fourfold Higher". *OB/GYN News*. Oct 1, 2001.

Adres:

Doc.dr.ZelijaVelija-Ašimi
Klinika za endokrinologiju
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Tel.+387 (33) 297 299, e-mail:zelijav@yahoo.com

ZNAČAJ ANALIZE HEMOKULTURA KOD OBOLJELIH OD BRUCELOZE

IMPORTANCE OF BLOOD CULTURE EXAMINATION IN HUMAN BRUCELLOSIS

Maida Šiširak^{1*}, Mirsada Hukić¹

Institut za mikrobiologiju, imunologiju i parazitologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Institute of microbiology, immunology and parasitology Clinical Center University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor-Corresponding author

SAŽETAK

Bruceloza je širom svijeta raširena zoonoza sa visokom stopom morbiditeta kod ljudi. Bolest je endemska u mnogim krajevima, posebno u području Mediterana, Srednjeg istoka, Indije, Meksika, te Centralne i Južne Amerike i zato predstavlja značajan javno-zdravstveni problem. Bosna i Hercegovina nije imala problema sa ovom bolešću do 2000. godine kada je zabilježen prvi slučaj humane bruceleze. Od tada u našoj zemlji bruceleza je u stalnoj ekspanziji i nema naznaka njene eradikacije. Kod ljudi bruceleza se javlja kao sistemska infekcija sa veoma heterogenim kliničkim simptomima. Kako je klinička slika humane bruceleze potpuno nespecifična, za konačnu dijagnozu potrebno je izolirati uzročnika ili detektirati visok titar specifičnih antitijela. Cilj ovog rada bio je ispitati dijagnostičku vrijednost hemokultura; identificirati uzročnika humane bruceleze u našoj zemlji i ispitati antimikrobnu osjetljivost. Hemokulture su analizirane pomoću automatiziranog sistema „BACTEC 9120“ u vremenskom periodu od tri godine. Identifikacija uzročnika je izvršena konvencionalnim metodama. Ispitivanje osjetljivosti na antibiotike izvršeno je Kirby-Bauer disk-difuzionom metodom prema interpretacijskim kriterijima preporučenim od strane NCCLS-a. U istraživanje je uključen 91 pacijent kod kojih je bruceleza dijagnosticirana kliničkom slikom i pozitivnim serološkim testovima. Kod 28/91 (30,8%) pacijenata bile su pozitivne hemokulture. Pozitivni izolati su identificirani kao *Brucella melitensis*. Zabilježena je visoka rezistencija na određene antibiotike. Rezultati rada pokazali su značaj analize hemokultura u dijagnostici humane bruceleze.

Ključne riječi: bruceleza, laboratorijska dijagnostika, hemokulture

ABSTRACT

Brucellosis is a worldwide zoonosis with a high degree of morbidity in humans. The disease remains endemic in many countries, particularly around the Mediterranean basin and in the Middle East, India, Mexico, and Central and South America, and thereby represents an important public health problem. Bosnia and Herzegovina did not have any significant problems with brucellosis until 2000, when the first cases of human brucellosis were registered. Since then in our country, brucellosis is in expansion and there is no sign of its eradication. In humans, brucellosis behaves as a systematic infection with a very heterogeneous clinical symptoms. As the clinical picture of human brucellosis is fairly non-specific, a definitive diagnosis requires isolation of the causative organism, or the demonstration of high levels of specific antibodies. The aim of this study was to analyse the diagnostic value of blood cultures; to identify species in genus *Brucella* which caused human brucellosis in our country and to perform antibiotic susceptibility testing. Blood cultures were processed by „BACTEC 9120“ system in the period of three years. The isolates were identified by conventional methods. Susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disc-diffusion method following NCCLS guidelines. The study included 91 hospitalized brucellosis patients diagnosed on the basis of clinical manifestations and positive serologic tests. In total 28/91 (30,8%) patients had positive blood cultures. Positive isolates were identified as *Brucella melitensis*. High frequency of resistance to same antimicrobials were registered. The results of this work showed importance of blood culture examination in diagnostic human brucellosis.

Keywords: brucellosis, laboratory diagnosis, blood culture.

UVOD

Bruceloza je kosmopolitiska zoonoza od koje obolijeva veliki broj ljudi i životinja širom svijeta. Prema procjeni CDC (Center for Disease Control and Prevention) oko 500.000 ljudi godišnje u svijetu oboli od bruceloze (1). Bosna i Hercegovina u vrijeme ex Jugoslavije imala je samo dva izolirana slučaja bruceloze. Nakon rata situacija se drastično mijenja. Prvi slučajevi bruceloze javljaju se u rano proljeće 2000. godine i od tada bolest je u stalnoj ekspanziji i nema naznaka njene eradikacije. Danas pojedina područja u Bosni i Hercegovini poprimaju obilježja endemskih žarišta. Bruceloza kod čovjeka najčešće nastaje kao profesionalno oboljenje-oboljevaju veterinari, stočari, radnici u klaonicama, te medicinsko osoblje u laboratorijama. Bruceloza je jedna od najčešćih laboratorijskih infekcija. Neprofesionalne infekcije nastaju ingestijom mesa, mlijeka i mliječnih prerađevina porijeklom od oboljelih životinja. Interhumani prenos je moguć, mada je izuzetno rijedak i dešava se seksualnim kontaktom, transplantacijom organa ili vertikalnom transmisijom tj. sa majke na dijete (2,3). Najčešće oboljevaju osobe starosti 30-50 godina; muškarci mnogo češće od žena (5:2). Djeca oboljevaju rijetko: 3-10% slučajeva. Bruceloza se može manifestirati različitim kliničkom slikom. Nakon inkubacije od dvije do tri sedmice obično nastaje blaga bolest slična influenci. Klasična klinička slika sa karakterističnom undulatornom temperaturom, glavoboljom, profuznim znojenjem, tresavicom, mialgijama, artralgijama i gubitkom na težini javlja se kod manjeg broja pacijenata. Komplikacije se javljaju kod 10-15% pacijenata sa brucelozom. Najčešće su komplikacije na koštano-zglobnom sistemu (20-60%) i manifestiraju se kao artritis, spondilitis, burzitis i osteomijelitis. Kod velikog broja ovih pacijenata ostaju trajne sekvele. Komplikacije se mogu javiti i na drugim sistemima (kardiovaskularni, urogenitalni i dr). Mortalitet kod bruceloze je nizak (<2%) i u preko 80% slučajeva nastaje kod pacijenata kod kojih se razvio endokarditis kao komplikacija. Mogući su i recidivi bolesti. Uzročnik bruceloze je bakterija pripadnik roda *Brucella*. To su mali gram-negativni kokobacili veličine 0,5-0,7 x 0,5-1,5 μm. *Brucella* spada u izuzetno patogene bakterije, a njena virulencija određena je građom genoma. Karakteristike genoma bakterije roda *Brucella* otkrivene su u posljednjoj deceniji zahvaljujući otkrićima molekularne biologije i genetike. *Brucella* posjeduje genom veličine 2,37x10⁹ Gdaltona. Metodama DNA-DNA hibridizacije ustanovljeno je da >95% pripadnika roda pokazuje homologiju u genomu i zbog toga je *Brucella* klasificirana kao monospecifičan rod. U rodu *Brucella* danas se razlikuje nekoliko vrsta sa pripadajućim biotipovima: *B. abortus* sa 7 biotipova, *B. melitensis* sa 3 biotipa, *B. suis* sa 5 biotipova; te vrste *B. canis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. marinae* i *B. delphiniae*. Intracelularni život i replikacija bakterije u fagocitnim ćelijama određena je aktivacijom specifičnog gena virB (4,5). Dijagnostika bruceloze u zemljama bez iskustva sa ovom vrstom infekcije može biti izuzetno teška. Rana dijagnostika bruceloze i uključivanje odgovarajuće antibiotske terapije od presudnog je značaja po pacijenta, posebno zbog sprječavanja razvoja komplikacija i pojave recidiva bolesti.

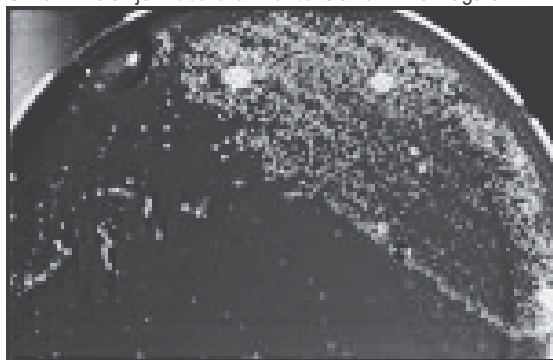
CILJ RADA

Pokazati značaj analize hemokultura u dijagnostici humane bruceloze i istaknuti neophodnost primjene ove metode.

PACIJENTI I METODE

Predmet istraživanja bili su pacijenti liječeni od bruceloze na Klinici za infektivne bolesti KCU Sarajevo u vremenskom periodu 1.01.2004.-31.12.2006. U istraživanje je uključen 91 pacijent. Od svakog pacijenta uzelo se 3-6 hemokultura. Uzorci krvi-hemokulture su ispitane automatski sistemom « BACTEC 9120 » (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Maryland, USA). To je kompjuterski sistem za brzu detekciju bakterija i gljiva u kliničkim uzorcima krvi. Od svih pacijenata uzima se 8-10ml krvi iz kubitralne vene i unosi direktno u BACTEC-aerobne tečne podloge za kultivaciju. Ukoliko je mikroorganizam prisutan u uzorku, on svojom metaboličkom aktivnošću razgrađuje supstance u medijumu za kultivaciju proizvodeći CO₂. Senzor reagira sa CO₂ i to aktivira aparat koji signalizira pozitivnu hemokulturu svjetlosnim i zvučnim signalom. Sve pozitivne hemokulture odmah se vade iz aparata «BACTEC 9120» i mikroskopski pregledaju. U preparatu se vide gram-negativni vrlo kratki štapići (kokobacili). Pozitivne hemokulture presijane su na krvni agar, inkubirane na 37°C (3-5 dana) i zatim analizirana morfologija poraslih kolonija. Kolonije su konveksne, glatke, sjajne i bez hemolize. Biohemijske osobine bakterije ispituju se standardnim laboratorijskim testovima (Medical Laboratory Manual, Volume II: Microbiology 1993). Konačna identifikacija izvršena je primjenom specifičnih dijagnostičkih seruma (bio Merieux, Marcy L Etoile/ France). Ispitivanje osjetljivosti/rezistencije na antibiotike urađeno je disk-difuzionom metodom (prema Kirby-Bauer principu) po NCCLS-u (engl. The National Committee for Clinical Laboratory Standards). Testirana je osjetljivost na antibiotike: ampicilin, cephalexin, cefotaxim, ceftriaxon, cef-tazidime, gentamicin, trimethoprim/sulphamethoxazole, tetraciline i rifampicin.

Slika 1. Kolonije *Brucella-e melitensis* na krvnom agaru



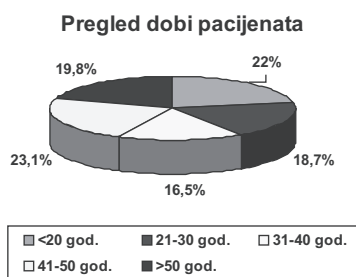
REZULTATI

Ukupno je ispitan 91 pacijent. Najstariji pacijent imao je 70 godina, najmlađi 6 mjeseci, a prosječna starost ispitanika bila je 35,9 godina. Najveći broj pacijenata 21/91(23,1%) pripadao je starosnoj dobi 41-50 godina (Tabela 1. i Grafikon 1.).

Tabela 1. Starosna dob pacijenata

Statistics		
Dob		
Aritmetička sredina	35,9451	
Std. greška	1,67925	
Std. devijacija	16,01899	
Minimum	0,60	
Maksimum	70,00	
Dob		
N	%	
<20 god.	20	22,0
21-30 god.	17	18,7
31-40 god.	15	16,5
41-50 god.	21	23,1
>50 god.	18	19,8
Ukupno	91	100,0

Grafikon 1. Pregled dobi pacijenata

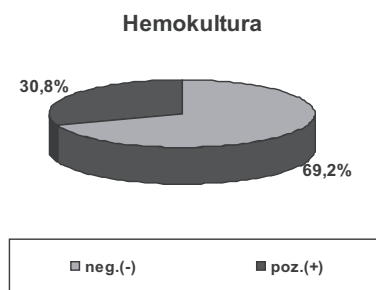


Analizom hemokultura ustanovljeno je da su hemokulture bile pozitivne kod 28/91(30,8%) ispitanika (Tabela 2. i Grafikon 2.).

Tabela 2. Hemokultura

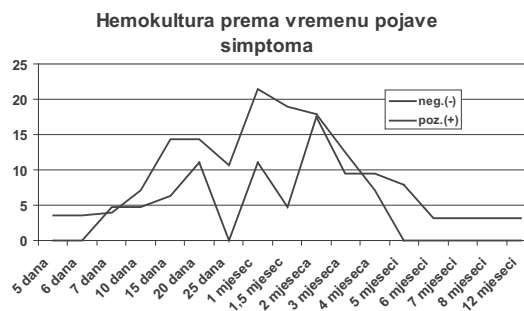
Hemokulture		
	N	%
neg.(-)	63	69,2
poz.(+)	28	30,8
Ukupno	91	100,0

Grafikon 2. Hemokultura



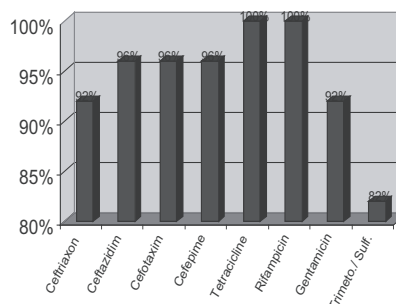
Analiza odnosa pozitivnih hemokultura i vremena protoklog od pojave simptoma bruceloze do uspostavljanja dijagnoze bolesti pokazala je da su kod najvećeg broja pacijenata 21/28 (75%) hemokulture bile pozitivne u prvom mjesecu (Grafikon 3.).

Grafikon 3. Prikaz odnosa hemokultura prema vremenu pojave simptoma



Analiza osjetljivosti na antibiotike pokazala je da je na sve testirane antibiotike osjetljivost bila veća od 80%: Ceftriaxon 92%, Cefprozid 96%, Cefotaxim 96%, Cefepime 96%, Gentamicin 92%, Trimetoprim/sulfametoxazol 82%, Tetraciline 100% i Rifampicin 100% (Grafikon 4).

Grafikon 4. Prikaz rezultata testa osjetljivosti na antibiotike



DISKUSIJA

Humana bruceloza je oboljenje koje predstavlja veliki javno-zdravstveni problem u našoj zemlji: raširenost u cijeloj Bosni i Hercegovini, kontinuitet pojavljivanja zadnjih 7 godina, rastuća incidenca iz godine u godinu, dug i skup tretman oboljelih (hospitalizacija i rehabilitacija). U Bosni i Hercegovini do rata bruceloza je bila takoreći nepoznato oboljenje. Registriran je samo jedan slučaj-epidemija humane bruceloze na vojnom poligonu na Manjači tokom 1985/86.godine kod čuvara stoke i kod vojnika. Oboljelo je prema nepotpunim podacima 49 osoba zaposlenih na imanju. Izvor infekcije bila je stoka uvezana sa jugoistoka balkanskog poluotoka (6). Nakon rata (1992-1995), situacija se drastično mijenja. Iz godine u godinu sve je veći broj oboljelih i danas pojedina područja u Bosni i Hercegovini poprimaju obilježja endemskih žarišta. Dijagnostika bruceloze u zemljama bez iskustva sa ovom vrstom infekcije može biti izuzetno teška. Potrebno je odabrati pravu metodu koja će omogućiti brzu i tačnu dijagnostiku bolesti. Rana dijagnostika bruceloze i uključivanje odgovarajuće antibiotske terapije od presudnog je značaja po pacijenta, posebno zbog sprječavanja razvoja komplikacija i pojave recidiva bolesti. Analiza hemokultura prema podacima iz literature predstavlja najpouzdaniju metodu tzv. „zlatni standard“ u dijagnostici humane bruceloze. Pored tog što predstavlja najpouzdaniju metodu u dijagnostici bruceloze, analiza pozitivnih hemokultura omogućuje ispitivanje rezistencije/osjetljivosti na antibiotike in vitro. Nakon dobijanja antibiograma moguće je ciljano antibiotsko liječenje. Prisustvo

pozitivnih hemokultura po završenoj adekvatnoj antibiotskoj terapiji pobuđuje sumnju na pojavu recidiva ili reinfekciju (dijagnostiku treba kompletirati serološkim testovima). Kod pacijenata sa imunodeficiencijama (diabetes melitus, maligna oboljenja, nakon uzimanja lijekova koji potiskuju aktivnost imunološkog sistema-citostatici, kortikosteroidi) analiza hemokultura često predstavlja jedinu metodu u dijagnostici humane bruceloze. To je sigurno najpouzdanija metoda, ali je limitirana sa nekoliko faktora: potrebno ju je izvoditi u početnom stadiju bolesti, potrebno je dugo vrijeme kultivacije, zbog infektivnosti mikroorganizma potrebno je metodu izvoditi u specijalnim uvjetima (biosigurnosni kabinet III). Prema podacima iz literature procenat pozitivnih hemokultura je 47%-94%. Ovaj procenat je različit u raznim stadijima bolesti (7,8). U istraživanje je uključen 91 pacijent Klinike za infektivne bolesti Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu obolio od bruceloze u vremenskom periodu 1.01.2004.godine do 31.12.2006.godine. Najstariji pacijent imao je 70 godina, najmlađi 6 mjeseci, a prosječna starost ispitanika iznosila je 35,9 godina. Najveći broj pacijenata 21/91 (23,1%) pripadao je starosnoj dobi 41-50 godina, što odgovara podacima iz literature, da je humana bruceloza najčešća kod radno aktivnog stanovništva. Kod svih pacijenata klinička dijagnoza potvrđena je odabranim laboratorijskim metodama: metod kultivacije-hemokulture i/ili serološke metode. Hemokulture su bile pozitivne kod 28/91 (30,8%) ispitanika. Kod 21/28 (75%) hemokulture su bile pozitivne u prvom mjesecu infekcije tj. u akutnoj fazi bolesti. Analizirajući pozitivne i negativne vrijednosti hemokultura u odnosu na vrijeme proteklo od pojave prvih simptoma bruceloze do uspostavljanja dijagnoze bolesti, uočava se statistički signifikantna razlika ($p < 0,05$). Jordi Serra i saradnici (1995-1998, Španija) u prospektivnoj studiji analizirali su značaj hemokultura kao dijagnostičke metode kod 62 pacijenta kod kojih je bruceloza potvrđena serološkim metodama. Poredili su rezultate kod dvije grupe ispitanika: I grupa - 38 pacijenata sa akutnom infekcijom i manifestnim kliničkim simptomima i II grupa - 24 pacijenta sa epidemiološkim podacima o dugoj ekspoziciji infektivnom agensu i pozitivnim serološkim testovima, ali bez manifestnih jasnih kliničkih simptoma. *Brucella* je izolirana iz 92,5% hemokultura u prvoj grupi, a u drugoj samo 8,3%. Visok procenat pozitivnih hemokultura u prvoj grupi pokazuje visoku senzitivnost ove dijagnostičke metode u primoinfekciji. Međutim, indikativan je nizak procenat pozitivnih hemokultura u drugoj grupi. On pokazuje limitiranost ove dijagnostičke metode u endemskim područjima bruceloze, gdje je stanovništvo duži period izloženo ekspoziciji infektivnom agensu. Naime, kod pacijenata u endemskim područjima, usljed duže izloženosti infektivnom agensu došlo je do reagiranja imunološkog sistema, do serokonverzije, pa su septične forme bolesti izuzetno rijetke (9). Analizom hemokultura kod 28 pacijenata izolirana je bakterija *Brucella spp.* Odgovarajućim biohemijskim testovima i specifičnim dijagnostičkim serumima izvršena je konačna identifikacija do nivoa speciesa i ustanovljeno da se radi o vrsti *-Brucella melitensis*. Ovaj podatak je vrlo značajan imajući u vidu činjenicu da *Brucella melitensis* izaziva mnogo teže infekcije od ostalih pripadnika roda *Brucella* (zbog otpornosti na razgradnju u PNL i bakterioidnu aktivnost seruma čovjeka). *Brucella melitensis* je glavni uzročnik bruceloze u zemljama Mediteranskog bazena. Naši rezultati ispitivanja rezistencije/osjetljivosti izoliranog uzročnika infekcije na antibiotike pokazali su 100% osjetljivost na tetracyclin i rifampicin. Na cefalosporine III generacije pokazala se dobra osjetljivost: cefotaxim 96%,

ceftazidime 96%, ceftriaxone 92%. Na cefalosporin IV generacije-cefepime osjetljivost je bila 96%. Od aminoglikozida testiran je gentamycin i osjetljivost je bila 92%. Na sulfonamide (trimetoprim+sulfametoksazol) osjetljivost je bila 82%. Detekcija rezistencije na testirane antibiotike nameće kao imperativ testiranje osjetljivosti izolata na antibiotike i ordiniranje antibiotske terapije prema antibiogramu. To se posebno odnosi na djecu mlađu od 8 godina, trudnice i dojilje kod kojih se po preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u terapiji koristi kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol i gentamicin, a upravo na ove antibiotike detektirana je rezistencija (10).

ZAKLJUČAK

- Uzročnik humane bruceloze na našem području je *Brucella melitensis*
- Ispitivanje rezistencije/osjetljivosti izoliranog uzročnika infekcije na antibiotike pokazalo je osjetljivost: tetracyclin 100%, rifampicin 100%, cefotaxim 96%, ceftazidime 96%, ceftriaxone 92%, cefepime 96%, gentamycin 92%, trimetoprim+sulfametoksazol 82%.
- Analiza hemokultura neophodna je za rano otkrivanje bruceloze; za identifikaciju uzročnika; za ispitivanje rezistencije/osjetljivosti izoliranog uzročnika infekcije na antibiotike

LITERATURA

1. Young E J. An Overview of Human Brucellosis. Clin. Infect. Dis. 1995; 21: 283-290.
2. Ruben B, Band JD, Wong P, et al. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. Lancet 1991; 1: 14-5.
3. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani B. *Brucella melitensis*-a sexually transmissible agent. Lancet 1996; 347: 1763.
4. Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M, Grepinet O. Polymorphism at the dnaK locus of *Brucella* species and identification of a *Brucella melitensis* species-specific marker. J Med Microbiol 1996; 45: 200-205.
5. Cloeckaert A, Verger J-M, Grayon M, Grepinet O. Restriction site polymorphism of the genes encoding the major 25 kDa and 36 kDa outer membrane proteins of *Brucella*. Microbiology 1995; 141: 2111-21.
6. Dautović-Krkić S, Lukovac E, Mostarac N, Hadžović M, Gazibara B, Muratović P. Zoonosis in infectious practica. U: Prvi simpozijum o zoonozama sa međunarodnim učešćem, Finalni program i knjiga sažetaka = Prvi simpozijum o zoonozama sa međunarodnim učešćem; april 2005, Sarajevo; Sarajevo: Udruženje mikrobiologa Bosne i Hercegovine; 2005. str. 88.
7. Alton GG, Jones LM, Pietz DE. Laboratory techniques in brucellosis. Geneva: World Health Organization 1975.
8. Araj GF. Human brucellosis: a classical infectious disease with persistent diagnostic challenges. Clin Lab Sci 1999; 12: 207-212.
9. Serra J, Vinas M. Laboratory diagnosis of brucellosis in a rural endemic area in northeastern Spain. International Microbiology 2004; 7: 53-58.
10. Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev Infect Disease 1990; 12: 1060-99.

Kontakt autor:

Mr. sci. dr. Šiširak Maida
 Institut za mikrobiologiju, imunologiju i parazitologiju
 Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
 Bolnička 25, 71000 Sarajevo
 Bosna i Hercegovina
 Tel: ++387 (0) 33 440 447

UDRUŽENI ETIOLOŠKI FAKTORI DJEČIJE CEREBRALNE PARALIZE

COMBINED ETIOLOGICAL FACTORS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Emira Švraka*

Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor - Corresponding author

SAŽETAK

Djelovanje udruženih etioloških faktora podrazumijeva djelovanje dva ili više etioloških faktora u prenatalnom, perinatalnom ili postnatalnom periodu. Cilj istraživanja je utvrditi odnos udruženih etioloških faktora na tipove cerebralne paralize, pojavu epilepsije, oštećenja vida i govora, intelektualnih sposobnosti i vrste obrazovanja.

Istraživanje je obuhvatilo 80 djece i adolescenata s cerebralnom paralizom, životne dobi od 6 do 20 godina, Kantona Sarajevo, srednje dobi 13,94 godina, 47 dječaka i 33 djevojčice.

U istraživanju utjecaja prenatalnih etioloških faktora na poteškoće u učenju djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom, od ukupnog broja od 80 ispitanika, na 42 (52,5 %) je djelovao jedan etiološki faktor, na 26 (32,5 %) su udruženo djelovala dva, na 9 (11,25 %) su udruženo djelovala tri etiološka faktora i za 3 (3,75 %) ispitanika su nepoznati etiološki faktori. Brojni prenatalni i perinatalni faktori za koje se zna da imaju značajnu ulogu u ranom neonatalnom morbiditetu često su međusobno tako povezani i isprepleteni da se samo u pojedinim slučajevima može izdvojiti jedan od njih. Zaključak: utvrđen je odnos udruženih etioloških faktora cerebralne paralize na tipove DCP, pojavu epilepsije, oštećenja vida i govora, intelektualnih sposobnosti i vrste obrazovanja.

Ključne riječi: dječija cerebralna paraliza, udruženi etiološki faktori

ABSTRACT

The influence of combined etiological factors assumes the influence of two or more etiological factors during prenatal, perinatal or postnatal period. Aim of the study was to identify relationship between combined etiological factors and the types of cerebral palsy, epilepsy occurrence, visual, hearing and speech impairment, intellectual disabilities and types of education.

Sample was consisted of 80 respondents, children and adolescents with cerebral palsy of Canton Sarajevo, age from 6 up to 20; mean age was 13,94 years, 47 male (58,75%) and 33 (41,25% female).

In the study of the influence of prenatal etiological factors on learning difficulties of children and adolescents with cerebral palsy, from the total sample of 80 respondents, 42 of them (52,5 %) were influenced by one etiological factor, 26 (32,5 %) by two combined factors, 9 (11,25 %) by three combined etiological factors, and for 3 (3,75 %) respondents etiological factors were unknown. Many prenatal and perinatal factors which are known to have important role in early neonatal morbidity are often mutually connected and intermixed in a way that only in some cases we can isolate one of them.

Conclusion: The relationship between combined etiological factors and the types of cerebral palsy, epilepsy occurrence, visual, hearing and speech impairment, intellectual disabilities and types of education are identified.

Key words: cerebral palsy, the combined etiological factors

UVOD

Intelektualna i razvojna onesposobljenja mogu biti prouzrokovana genetskim faktorima i faktorima okruženja, posebno ili udruženo. Do sada su poznati uzroci 50 % - 70 % intelektualnih i razvojnih onesposobljenja (1).

Prema vremenu djelovanja uzroci dječije cerebralne paralize se mogu podijeliti na prenatalne, perinatalne i postnatalne faktore. Kod oko 30 % djece ne može se utvrditi uzrok (2). Prenatalni period traje od koncepcije do početka porođajnih trudova prije porođaja. Perinatalni period se definira kao period od nastanka porođajnih trudova do prvih 28 dana života. Postnatalni period se definira kao period od 29. dana života do 2. godine starosti (3).

Djelovanje udruženih etioloških faktora podrazumijeva djelovanje dva ili više etioloških faktora u prenatalnom, perinatalnom ili postnatalnom periodu.

Brojni prenatalni i perinatalni faktori za koje se zna da imaju značajnu ulogu u ranom neonatalnom morbiditetu često su međusobno tako povezani i isprepleteni da se samo u pojedinim slučajevima može izdvojiti jedan od njih i dovesti u vezu s nastankom cerebralne paralize (4).

Tabela 1. Etiološki faktori cerebralne paralize

Prenatalni faktori	Perinatalni faktori	Postnatalni faktori
Hereditet	Porodajna trauma	
Kongenitalne anomalije CNS-a: hidrocephalus, microcephalus, craniofenosis, vaskularne malformacije	Dugotrajna, komplicirana, težak porodaj	Infekcije CNS-a - encefalitis i meningitis - tuberkuloza
Endokrini poremećaji	Porodajna asfiksija	Traumatizam
AIDS embriopatija	Nagao porodaj	Neoplazme
TORCHS infekcije: toksoplazma, rubeola, citomegalovirus, herpes simplex, sifilis (lues)	Nestručno vođen porodaj	Metabolički poremećaji
Psihotrauma	Nedonešenost ploda	Ostali faktori
Intoksikacije majke: Minamata bolest...	Intrakranijalno krvarenje	
RTG i druga zračenja	Protražovana i intenzivna novorođenačka žutica	
Nekontrolisano uzimanje medikamenata	Rh-inkompatibilnost	
Pokušaji abortusa i raniji nestručni abortusi	Infekcije	
Krvarenje	Upotreba forcepsa i vakuma	
Kontraceptiva	Ostali faktori	
Fetal alcohol syndrom		
Pušenje		
Deficitarna ishrana		
Kardiovaskularni poremećaji (teže srčane dekompenzacije, šok) i teške anemije		
Višepodne trudnoće		
Životna dob majke		
Ostali faktori		

Preuzeto: (Švraka E. Druga strana života. Poteškoće u učenju djece s cerebralnom paralizom. 2. obnovljeno i dopunjeno izd. Sarajevo: TDP; 2007.)

Ciljevi istraživanja

Utvrđiti odnos udruženih etioloških faktora dječije cerebralne paralize na:

- tipove dječije cerebralne paralize,
- pojavu epilepsije, oštećenja vida i govora i intelektualnih sposobnosti i
- vrste obrazovanja.

MATERIJAL I METODE

Studija istraživanja utjecaja prenatalnih etioloških faktora na poteškoće u učenju djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom u Kantonu Sarajevo je kohortna, analitičko epidemiološka i prospektivno – retrospektivna (5).

Uzorak se sastojao od 80 djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom školskog uzrasta, dobi od 6 do 20 godina, sa i bez intelektualnog onesposobljenja, s posljednjim prebivalištem u Kantonu Sarajevo. Formirane su dvije podgrupe: s oboljenjima/komplikacijama u trudnoći i bez oboljenja/komplikacija u trudnoći.

U ovoj studiji je primijenjen Strukturalni intervju za roditelje djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom, vlastite konstrukcije.

Statistički dizajn obuhvata deskriptivni prikaz rezultata na tabelama i grafikonima, te ocjenu statističke značajnosti razlika dvije podgrupe. Metode koje su korištene u ovom radu obuhvataju testiranje statističkih razlika putem Hi-kvadrat testa, te specifične metode za kohortne grupe – odnos rizika, koji bi trebao da pokaže u kojoj podgrupi ispitanika postoji veća vjerovatnost-rizik obolijevanja.

REZULTATI

Tabela 2. Djeca i adolescenti

Spol	Djeca (6 – 11)	Adolescenti (12 – 20)	Ukupno
ženski	10	23	33 (41,25 %)
muški	10	37	47 (58,75 %)
ukupno	20	60	80
%	25	75	100 %

Uzorak je obuhvatio 33 djevojčice (41,25 %) i 47 dječaka (58,75 %). Od 20 djece po 10 je djevojčica i dječaka, a od 60 adolescenata 23 su djevojčice i 37 dječaka.

Tabela 3. Udruženi etiološki faktori

Etiološki faktori	Broj etioloških faktora				
	1	2	3	nepoznat	ukupno
prenatalni faktori	18 (22,5 %)	14 (17,5 %)	3 (3,75 %)	0	35
perinatalni faktori	19 (23,75 %)	12 (15 %)	6 (7,5 %)	0	37
postnatalni faktori	5 (6,25 %)	0	0	0	5
nepoznati faktori	0	0	0	3 (3,75 %)	3
Ukupno	42 (52,5 %)	26 (32,5 %)	9 (11,25 %)	3 (3,75 %)	80 (100 %)

Na 35 ispitanika (43,75 %) djelovali su udruženi etiološki faktori. Od tog broja, na 26 ispitanika djelovala su udruženo 2 etiološka faktora, a na 9 ispitanika 3 etiološka faktora.

Tabela 4. Tipovi DCP i udruženi etiološki faktori

DCP	Broj etioloških faktora				
	1	2	3	nepoznati	ukupno
Spastična CP					
kvadripareza	22	11	3	0	36
tripareza	1	2	1	0	4
hemipareza	10	5	2	2	19
dipareza	6	8	1	1	16
Diskinetička					
atetoza	1	0	1	0	2
atonija	1	0	1	0	2
Ataksična	1	0	0	0	1
Ukupno	42	26	9	3	80

Od 26 ispitanika na koje su djelovala udruženo 2 etiološka faktora, svi imaju spastičnu cerebralnu paralizu: 11 kvadriparezu, 2 triparezu, 5 hemiparezu i 8 diparezu. Od 9 ispitanika na koje su djelovala udruženo 3 etiološka faktora, 7 ima spastičnu cerebralnu paralizu, 1 atetozu i 1 atonični tip cerebralne paralize.

Tabela 5. Multipla oštećenja i udruženi etiološki faktori

Multipla oštećenja	Broj etioloških faktora				
	1	2	3	nepoznati	ukupno
epilepsija	14	10	7	2	33 (41,25 %)
govor	29	16	8	3	56 (70 %)
vid	15	18	6	1	40 (50 %)
sluh	1	0	0	2	3 (3,75 %)

Od 80 ispitanika s cerebralnom paralizom, 33 ima epilepsiju. Od 33 djece s DCP i epilepsijom, na 17 (51,5 %) su djelovali udruženi etiološki faktori: na 10 ispitanika su udruženo djelovala 2 faktora, a na 7 ispitanika 3 faktora.

Od 80 ispitanika s cerebralnom paralizom, 56 ima i poremećaj govora. Od tog broja, na 24 (42,86 %) ispitanika su djelovali udruženi etiološki faktori: na 16 ispitanika su udruženo djelovala 2 faktora, a na 8 ispitanika 3 etiološka faktora.

Od 80 ispitanika s cerebralnom paralizom, 40 je imalo poremećaj vida: na 18 ispitanika su udruženo djelovala 2 faktora, a na 6 ispitanika 3 etiološka faktora.

Od 80 ispitanika 3 su imala poremećaj sluha: za 2 ispitanika etiološki faktori su nepoznati, a na 1 ispitanika djelovao je 1 etiološki faktor.

Tabela 6. Spolna struktura učesnika prema obrazovanju

Spol	Djeca kod kuće	Djeca u školama s prilagođenim programom	Djeca u školama s redovnim programom	Ukupno
ženski	15 (45,45 %)	9 (27,27 %)	9 (27,27 %)	33 (100 %)
muški	19 (40,4 %)	18 (38,3 %)	10 (21,3 %)	47 (100 %)
ukupno	34	27	19	80
procenat	42,5 %	33,75 %	23,75 %	100 %

Od 80 ispitanika 34 (42,5 %) ostaju kod kuće, 27 (33,75 %) pohađaju škole s prilagođenim programom i 19 ispitanika (23,75 %) pohađaju škole s redovnim nastavnim programom.

Tabela 7. Obrazovanje i udruženi etiološki faktori

Obrazovanje	Broj etioloških faktora				
	1	2	3	nepoznati	ukupno
Kod kuće	17	11	4	2	34
Škole s prilagođenim programom	13	8	1	0	22
Radno osposobljavanje	2	1	1	1	5
Škole s redovnim programom	10	6	3	0	19
Ukupno	42 (52,5 %)	26 (32,5 %)	9 (11,25 %)	3 (3,75 %)	80 (100 %)

Ukupno, od 35 ispitanika na koje su djelovali udruženi etiološki faktori, 15 djece (42,86 %) ostaju kod kuće, 9 (25,7 %) idu u škole s prilagođenim programom, dvoje (5,71 %) je na radnom osposobljavanju i 9 ispitanika (25,7 %) pohađa škole s redovnim programom.

Od 26 ispitanika na koje su djelovala 2 etiološka faktora, 11 (42,31 %) ostaje kod kuće, 8 (30,77 %) pohađa škole s prilagođenim programom, 1 (3,85 %) je na radnom osposobljavanju i 6 (23,1 %) ide u škole s redovnim programom.

Tabela 8. Intelektualne sposobnosti i udruženi etiološki faktori

Intelektualne sposobnosti	Broj etioloških faktora				
	1	2	3	nepoznati	ukupno
Lako IO	14	8	2	0	24
Umjereno IO	7	5	2	2	16
Teško IO	10	6	3	1	20
Granične IS	4	0	1	0	5
Normalne IS	7	7	1	0	15
Ukupno	42	26	9	3	80

Legenda: IO = intelektualno onesposobljenje, IS = intelektualne sposobnosti

Od 35 ispitanika na koje su djelovali udruženi etiološki faktori, 10 djece (28,57 %) ima lako intelektualno onesposobljenje, 7 (20 %) umjereno intelektualno onesposobljenje, 9 (25,7 %) teško IO. Granične intelektualne sposobnosti ima 1 dijete (2,86 %) i normalne intelektualne sposobnosti ima 8 djece (22,86 %).

DISKUSIJA

Brojni prenatalni i perinatalni faktori za koje se zna da imaju značajnu ulogu u ranom neonatalnom morbiditetu često su međusobno tako povezani i isprepleteni da se samo u pojedinim slučajevima može izdvojiti jedan od njih i dovesti u vezu s nastankom intelektualnog onesposobljenja. Od 25 djece s utjecajem više rizičnih faktora 16 ili 64% imalo je cerebralnu paralizu (6).

U istraživanju utjecaja prenatalnih etioloških faktora na poteškoće u učenju djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom, od ukupnog broja od 80 ispitanika, na 42 (52,5 %) je djelovao jedan etiološki faktor, na 26 (32,5 %) su udruženo djelovala dva etiološka faktora, na 9 (11,25 %) su udruženo djelovala tri etiološka faktora i za 3 (3,75 %) ispitanika su nepoznati etiološki faktori (4).

Spastični tip cerebralne paralize ima 70-80% pacijenata s cerebralnom paralizom. Atetoidni ili diskinetički tip ima oko 10-20% pacijenata s cerebralnom paralizom. Ataksični tip je procijenjen na 5-10% pacijenata s cerebralnom paralizom (4). U ukupnom uzorku od 80 ispitanika 72 (90%) ima spastični tip, 3 (3,75%) ispitanika mješoviti, spastični i atetoidni, što znači da spastični tip ima ukupno 75 (93,75%) ispitanika. Dva (2,5%) ispitanika imaju atetoidni tip, što je zajedno sa 3 (3,75%) ispitanika mješovitog tipa, ukupno 5 (6,25%) ispitanika. Dva (2,5%) ispitanika imaju atonični 1 (1,25%) ataksični tip.

Od ukupno 75 ispitanika sa spastičnom cerebralnom paralizom, 35 (46,7%) ima quadriparezu, 19 (25,3%) hemiparezu, 16 diparezu (21,3%) i 5 (6,7%) triparezu.

ZAKLJUČCI

- Utvrđen je odnos udruženih etioloških faktora cerebralne paralize na tipove DCP, pojavu epilepsije, oštećenja vida i govora, intelektualnih sposobnosti i vrste obrazovanja.
- Potrebno je nastaviti istraživanja djelovanja udruženih etioloških faktora na razvoj cerebralne paralize i drugih onesposobljenja, kako bi se poboljšao menadžment cerebralne paralize i unaprijedile preventivne mjere.
- Poznavanje uzroka nekog stanja je fundamentalno za razumijevanje njegove prevencije, potencijalnih komp-

likacija i buduće strategije tretmana. Zbog toga postoji velika potreba za boljom komunikacijom i saradnjom između svih stručnjaka posvećenih njezi osoba s intelektualnim i razvojnim onesposobljenjima (1).

LITERATURA

1. Percy M. Factors that Cause or Contribute to Intellectual and Developmental Disabilities. In: Brown I., Percy M. A Comprehensive Guide to Intellectual & Developmental Disabilities. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co; 2007. pp.125-148.
2. Mladina N, i saradnici. Zaštita razvojnog doba. Tuzla: Bosanska riječ; 2004.
3. Beckung E. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Neurology* 2002; 44:301-308.
4. Švraka E. Druga strana života: poteškoće u učenju djece s cerebralnom paralizom. 2. obnovljeno i dopunjeno izd. Sarajevo: TDP; 2007.
5. Švraka E. Uticaj prenatalnih etioloških faktora na poteškoće u učenju djece i adolescenata s dječijom cerebralnom paralizom: magistarski rad. Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu; 2004.
6. Ibralić F. Rano otkrivanje mentalne retardacije: magistarski rad. Tuzla: Univerzitet u Tuzli; 1998.

Adresa:

Dr.med.mr. Švraka Emira
Fakultet zdravstvenih studija u Sarajevu
Bolnička 25, 71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina
E-m Sarajevo,ail: goldy_emi@yahoo.com

SIDEROPENIČNA ANEMIJA KOD ADOLESCENATA U SARAJEVU

SIDEROPENIC ANAEMIA IN ADOLESCENTS IN SARAJEVO

Aida Medanhodžić^{1*}, Jasmina Berbić-Fazlagić², Nermina Klepuh², Amra Hodžić²

¹Klinika za hematologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Clinic for Hematology, Clinical Center, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Oboljeli od anemije čine populaciju od 2 biliona ljudi, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Najveći procenat obuhvataju anemije usljed nedostatka željeza. Adolescenti su posebno osjetljiva kategorija, kod koje je utvrđeno postojanje sideropenične anemije u oko 13 % slučajeva (razvijene zemlje) a daleko veći procenat u nerazvijenim zemljama, sa lošijim socioekonomskim uvjetima. S obzirom da su komplikacije netretirane anemije veoma ozbiljne, nameće se potreba za mjerama prevencije i screeningom anemije kod visoko rizičnih grupa (adolescenti posebno ženskog spola sa obilnijim menstrualnim krvarenjima, nutritivnim deficijencijama, hroničnim gubitkom tjelesne težine ili sportskim aktivnostima).

Ključne riječi: sideropenična anemija, adolescenti, skrining kod visoko rizičnih grupa

ABSTRACT

According to the World Health Organisation data, people who have anaemia make 2 billion people population. The highest percentage are the sideropenic anaemiaes. Teenagers are high risk category, in which there is existence of sideropenic anaemia determined, in about 13 % of cases (developed countries), and by far higher percentage in undeveloped countries, with low social and economical conditions. Considering that the complications of the untreated anaemia are very serious, there is a need for prevency measures and anaemia screening at high risk groups (especially female teenagers with high amount of menstrual bleeding, nutritional deficiency, chronic weight loss or sports activity).

Key words: sideropenic anemia, teenagers, anaemia screening in high risk groups

UVOD

Anemije predstavljaju patološka stanja karakterizirana sniženim vrijednostima eritrocita i/ili hemoglobina u jedinici zapremine krvi, sa posljedičnom hipoksijom (1, 2).

Morfološka podjela anemija zasniva se na veličini eritrocita (MCV) mikrocitne, normocitne i makrocitne, prema vrijednosti MCHC dijele se na hipohromne, normohromne i hiperhromne anemije (2,3). Patofiziološka podjela (prema mehanizmu nastanka) dijeli anemije u 3 glavne kategorije:

Anemije usljed smanjenog stvaranja eritrocita
Anemije uzrokovane povećanom razgradnjom eritrocita
Anemije uzrokovane povećanim gubitkom krvi (1,2).
Prema podacima WHO (Svjetske zdravstvene organizacije) anemija je prisutna kod više od 2 biliona ljudi širom svijeta (Afrika - 206 miliona ljudi, Amerika - 94 miliona Evropa – 27 miliona, Istočni Mediteran 149 miliona, Jugoistočna Azija 616 miliona Zapadni Pacifik 1058 miliona ljudi). Polovina od svih slučajeva su anemije uzrokovane nedostatkom željeza (4).

U julu 2000. godine u Velikoj Britaniji je objavljen Državni izvještaj o prehrani i fizičkim aktivnostima, te ponašanju kod djece i adolescenata. Utvrđeno je da više od 13 % adolescenata oba spola ima nedostatak željeza. Željezo je veoma važan element koji učestvuje u metabolizmu svih živih bića. Najvećim dijelom je prisutno u hemoglobinu (67 %), rezerve su u formi feritina ili hemosiderina (10%), manje količine nalazimo u formi mioglobina (3,3 %) i mnogih enzima (heminski enzimi - 0,19%, transferin – 0,07 %) (1,2,5). Deficit željeza nastaje zbog smanjenog unosa hranom, povećanih potreba organizma, smanjene apsorpcije u crijevima i povećanim gubljenjem željeza zbog krvarenja. Hrana zasnovana uglavnom na mliječnim proizvodima, kao i ona koja je siromašna namirnicama životinjskog porijekla, ne sadrži dovoljno željeza (4,6,7).

Kod odraslih osoba i adolescenata najčešći uzrok sideropenične anemije je krvarenje, kod žena menstrualno krvarenje, a kod muškaraca iz probavnog sistema (1,2,5). Kod žena se normalno menstruacijom gubi oko 30 mg Fe, a u trudnoći 400-500 mg. Dnevne potrebe za muškarce iznose 1 mg, 2 mg za žene u reproduktivnoj dobi a 3 mg za trudnice (5). Sideropenične anemije su najčešće sekundarne. U prelatentnom stadijumu željezo u serumu ima normalnu vrijednost, ali je rezervno željezo reducirano u makrofagima jetre, slezene i koštane srži. U latentnom stadijumu dolazi do pada serumskog željeza sa povećanim koncentracijama ukupnog i nezasićenog transferina, a potom u uznapredovaloj formi dolazi do potpunog razvoja sideropenične anemije (2,7). Adolescentsko doba je karakterisano sa oscilacijama raspoloženja, povećanim potrebama za željezom, kao rezultat porasta ukupne tjelesne mase, te zbog porasta ukupnog volumena krvi. Simptomi nedostatka željeza kod adolescenata su umor, iscrpljenost, otežana koncentracija, depresivno raspoloženje, smetnje govora, smanjena radna sposobnost. Djevojke u adolescenciji su veoma osjetljiva kategorija zbog jednolične ishrane i gubitka željeza putem menstrualnih ciklusa (6,7,8). Uzimajući u obzir činjenicu da je neadekvatna ishrana najčešći uzrok sideropenične anemije kod adolescenata i da je stanovništvo Sarajeva u posljednjih 15 godina prolazilo kroz dramatična društvena zbivanja, praćena siromašanjem stanovništva, postavili smo ciljeve ovog rada.

Ciljevi rada

1. Utvrditi prisustvo sideropenične anemije u ratnom Sarajevu
2. Utvrditi prisustvo sideropenične anemije u poslijeratnom periodu u Sarajevu
3. Utvrditi potrebu za prospektivnom analizom prisustva sideropenične anemije kod adolescenata u Sarajevu

ISPITANICI I METODE

U radu je urađena retrospektivno prospektivna analiza prisutnosti sideropenične anemije kod stanovništva ratnog i poslijeratnog razdoblja.

Ispitanici

U periodu 1992./1994. u Sarajevu nisu rađeni sistematski pregledi koji bi uključivali sistematsku analizu hematoloških parametara, pa je kao ispitivana grupa pilot analize uzeta grupa nehematoloških pacijenata hospitaliziranih na Klinici za hematologiju KCU Sarajevo u periodu 1992./1994. Prospektivna analiza je urađena za skupinu zdravih matrantica Srednje medicinske škole u Sarajevu na početku školske 2004./2005. godine, koje su pohađale praktični dio nastave iz programskog predmeta Interna medicina na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, a kao prospektivna analiza za diplomski rad ap-

solventice Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu Amire Hodžić pod mentorstvom doc.dr. Jasmine Berbić-Fazlagić, rad odbranjen 2004.

Metode

Za period 1992./1994. korišteni su podaci iz historija bolesti pacijenata hospitaliziranih na Klinici za hematologiju KCU Sarajevo, slobodnim izborom po kriteriju nehematološkog stanja ili bolesti kao razlogom za hospitalizaciju.

Za 2004. su korišteni podaci: krvna slika, diferencijalna krvna slika, vrijednosti serumskog željeza, TIBC, UIBC.

REZULTATI

Za period 1992./1994 korišteni su podatci za 38 ispitanika, 22 muškaraca ili 56,41% i 17 žena ili 43,59%, starosne dobi 14 / 38 ispitanika je do 40 godina starosti i 24 / 38 je ispitanika iznad 41 godine starosti.

Tabela 1. Starosna distribucija

< 20	21-40	41-60	> 61
3	11	12	12

Razlozi za hospitalizaciju nisu bili anemijski sindrom ili hematološka bolest.

Bolest gastrointestinalnog trakta bez znakova krvarenja – 11 pacijenata,

Hronično ginekološko krvarenje – 11 pacijentica
Medikamentozna intoksikacija – 16 ispitanika.

Zbog ratne situacije u ovom periodu su rađene ograničene analize i prema tim analizama anemija je registrirana kod polovine ispitanika.

Tabela 2. Rezultati analize broja eritrocita i vrijednosti hemoglobina 1992./1994.godina

	< N	N	>N	Uk
Broj eritrocita	19	19	0	38
Vrijednost hemoglobina	5	33	0	38

U skupini iz drugog perioda 2004. godine bilo je 30 učenica 18-19 godina starosti

Tabela 3. Rezultati laboratorijskih nalaza – 2005. godina

	< N	N	> N	Uk
Er(3,8-5,0)	1 (3,3 %)	26 (86,6%)	3 (10%)	30
Hb(0,37-0,47)	4 (13,3 %)	26 (86,6 %)	0	30
MCV(85-99)	20 (66,6%)	10 (33,3 %)	0	30
Fe u serumu (12,5-25)	18 (60%)	9 (30%)	0	30
TIBC(43-73,34)	4(13,3%)	26 (86,6%)	0	30
UIBC(30-52)	1(3,3%)	22 (73,3)	7 (23,3 %)	30

Prema vrijednostima broja eritrocita samo je jedna ispitanica imala anemiju, prema vrijednosti hemoglobina 4 ispitanice su imale anemiju, dok prema vrijednosti MCV 20 ispitanica je imalo mikrocitnu anemiju, potvrđenu sa 18 nalaza sniženih vrijednosti željeza u serumu.

Tražeci moguće uzroke verificirane sideropenične anemije tragali smo za najčešćim uzrokom - inekološkim krvarenjem.

Tabela 4. Dužina trajanja menstrualnog ciklusa

Dužina u danima	Broj	%
3-5	10	33,3
6-7	18	60
>7	2	6,67

Prema anamnestičkim podacima 60% ispitanica je imala dug menstrualni ciklus 6-7 dana, a 6,67% više od 7 dana.

Tabela 5. Prehrambene navike ispitanica

Namirnice	nikako	< 3x sedm.	3-5x sedm	Svaki dan	Uk
Voće i povrće	0	0	3	27	30
Mlijeko i proizvodi	1	7	3	19	30
Meso i proizvodi	1	14	7	8	30

Prema dobijenim podacima većina ispitanica je u redovnoj prehrani koristila voće, povrće, mlijeko i mliječne proizvode, dok je meso i mesne proizvode koristila rjeđe od 3 puta sedmično, vjerovatno nedovoljno.

DISKUSIJA

Anemije adolescenata u današnje doba nisu samo problem siromašnih, nerazvijenih zemalja nego su i problem razvijenih zemalja (9). U našim uvjetima se anemije smatraju „normalnim stanjem“ pogotovo kod žena u fertilnom dobu i njihovoj dijagnostici i tretmanu se pridaje malo važnosti. Koliko se ne vodi o tome računa govori činjenica da se kod nas vrlo rijetko u sklopu sistematskih pregleda adolescenata ili kod djece rade krvne slike. Jednostavna ilustracija važnosti rane dijagnostike i upornog tretmana sideropenične anemije je primjer da anemična majka rađa anemično dijete, doji ga mlijekom sa smanjenim koncentracijama željeza (5). Anemično dijete može da ima kao posljedicu anemije: retardaciju rasta, promjene u ponašanju, abnormalnu regulaciju temperature i sl. (7). U kasnijem životu anemična djeca teže mogu da nadoknade smanjeni unos željeza, i bez sistematskih pregleda dobijamo

omladinu koja slabo pamti, slabo uči i postaje društveni problem (8,9,10). Upravo rezultati ovog rada pokazuju koliko je sideropenična anemija javnozdravstveni problem u našim uvjetima života i rada.

U periodu 1992./1994. na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu je urađena analiza krvnih slika kod pacijenata koji nisu hospitalizirani zbog hematološkog stanja. Kod tih pacijenata nasumice izabranih, samo su tri pacijenta bila mlađa od 20 godina, većinu čine stariji pacijenti. Prema vrijednosti broja eritrocita 50% je imalo prisutnu anemiju. Ovi podaci su se mogli tumačiti uvjetima života, vezano za slabu ishranu koja je bila dostupna većini stanovnika okruženog grada tokom 4 godine, sa humanitarnom ishranom od tri namirnice: grah, riža, makaroni, 2 mesne konzerve mjesečno, bez svježeg povrća, voća, svježih namirnica životinjskog porijekla.

Druga prospektivna analiza je urađena 2004.godine, 10 godina nakon rata, kada se očekivalo poboljšanje stanja ishrane kod gradskog stanovništva. Izabrana je specifična grupa ispitanica: maturantice Srednje medicinske škole u Sarajevu, koje su imale u nastavnom programu predavanja iz Interne medicine. Obavljale su vrlo vrijedno praktičnu nastavu na Klinici za hematologiju Kliničkog centra u Sarajevu, te su bile u mogućnosti da dobiju informaciju o uzrocima i posljedicama sideropenične anemije za svoju dob. Rezultati su nas iznenadili. Prema vrijednostima broja eritrocita samo je jedna učenica imala anemiju (kasnije obrađena i dokazana hemolitična anemija). Hemoglobin je kod većine ispitanica bio u granicama normale: vrijednost MCV ispod 80fl ukazivao je na latentnu fazu sideropenične anemije, što je još bolje dokazala vrijednost željeza u serumu: 18 učenica je imalo hipoferemiju. Kod traganja za uzrokom anemije utvrdili smo anamnestički da se kod ispitanica radi o produženim menstrualnim ciklusima 6-7 dana 60%, kombinirano sa prehrambenim režimom sa malim unosom namirnica animalnog porijekla.

ZAKLJUČAK

Sideropenična anemija je ozbiljan problem kod adolescenata, te je u tom dobu neophodna dijagnostika i blagovremeno dovoljno duga terapija uz izmjenu načina života i ishrane. U našim uvjetima dugo nisu rađeni sistematski pregledi zdravih adolescenata, a pogotovo u sistematski pregled se rijetko uključuje određivanje krvne slike. Da bismo mogli planirati društvenu akciju zdravog življenja adolescenata potrebna bi bila sistematska studija procjene stanja i prema tome planirati dalje aktivnosti.

LITERATURA

1. Prchal T J. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York; Chicago; San Francisco...etc: Mc Grow-Hill; 2006. pp. 411-418.
2. Bogdanić V. Anemije zbog poremećaja sazrijevanja eritrocita. U: Vrhovac B i saradnici, eds. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997. str.1127-1132.
3. Prchal TJ. Production of erythrocytes. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York; Chicago; San Francisco...etc: Mc Grow-Hill; 2006. pp.395-405.
4. Beutler E. Anaemia resulting from other nutritional deficiencies. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York; Chicago; San Francisco...etc: Mc Grow-Hill; 2006. pp.555-559.
5. Dizdarević J. Anemije u trudnoći. Sarajevo: Oko, 2004. 153 str.
6. Krivienė I, Ragelienė L. The prevalence of anemia among schoolchildren in Šiauliai region of Lithuania. Acta Medica Lituanica 2006; 13 (1):56-59.

7. Čulić S. Savremeni pristup u liječenju anemije u djece.

<http://www.hdubl.hr/Predavanja/Culic%20Srdjana.doc>.

8. Meandžija N. Prehrambene strategije za školsku djecu. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2006; 2 (7):1-6.

<http://www.hcjz.hr/pr.php?id=12892&md>.

9. Banjari I. Deficit željeza i tehnološka dostignuća u borbi protiv anemije. <http://www.ptfos.hr/pdf/dkt/deficit%20zeljeza%20i%20tehnoloska%20dostignuca%20u%20borbi%20protiv%20anemije.pdf>.

10. Petranovic D, Batinac T, Petranovic D, Ruzic A, Ruzic T. Iron deficiency influences cognitive functions. Med Hypotheses 2008; 70 (1):70-72.

Adresa autora:

Dr.mr. med.Aida Medanhodžić

Klinika za hematologiju

Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

Bolnička 25

71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

Tel.: ++387 (33) 297 000

Naš prilog redukciji kardiovaskularnih bolesti !

Our contribution in reduction of cardiovascular diseases !



NEUROFIZIOLOŠKI PARAMETRI NERVUSA MEDIANUSA I NERVUSA ULNARISA KOD PACIJENATA SA PROMIENJENOM KRIVULJOM INZULINEMIJE

NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MEDIAN AND ULNAR NERVES IN PATIENTS WITH INSULINEMIC CURVE CHANGES

Merita Tirić-Čampara^{1*}, Emir Tupković²

¹ Neurološka klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, Sarajevo 71000, Bosna i Hercegovina
Neurological Clinic, Clinical Center, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

² Odjeljenje neurofiziologije, Dom zdravlja Tuzla, Tuzla 75000, Bosna i Hercegovina
Department of Neurophysiology, Primary Health Centre Tuzla, Tuzla 75000, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Cilj studije je utvrditi da li promjene krivulje inzulinemije (KI) u nedijabetičkih pacijenata remete elektroneurografske (ENG) parametre n. medianusa i n. ulnarisa. Studija je obavljena na Odjeljenju neurofiziologije Doma Zdravlja Tuzla u periodu januar 2007. do marta 2008. godine. Ispitivanu grupu je činilo 50 pacijenata (17 ili 34% muškaraca), prosječne dobi 56,9±9,2 (43-79) godina sa promijenjenom KI (normalne vrijednosti nakon 120 minuta su u opsegu 2,0 - 25,0 μIU/ml). Ni kod jednog pacijenta nije prethodno dijagnosticiran diabetes mellitus. Najčešće promijenjeni nalaz KI bio je "usporen i nedovoljan pad", uočen kod 30 (60%) pacijenata. Kontrolnu grupu je činilo 50 zdravih dobrovoljaca (17 muškaraca) prosječne dobi 52,2±7,6 (38-73) godine kod kojih nije načinjena KI. Motorne kondukcione brzine (MKB) u podlaktici sa amplitudom kompleksnog motornog akcijskog potencijala (KMAP) i senzorne kondukcione brzine (SKB) sa amplitudama senzornog nervnog akcijskog potencijala (SNAP) palmarnog dijela šake n. medianusa i n. ulnarisa obostrano su mjerene bipolarnim elektrodama za površnu stimulaciju i registraciju. U statističkoj analizi je upotrijebljen Mann Whitney U test, a vrijednost $p < 0.05$ se smatrala signifikantnim. Vrijednosti mediana MKB u kontrolnoj grupi su iznosile: za desni n. medianus 58,45 m/s, za lijevi 57,25 m/s, za desni n. ulnaris 55,55 m/s, te za lijevi 56,05 m/s. U ispitivanoj grupi vrijednosti mediana su bile signifikantno manje: za desni n. medianus 55,3 m/s ($p = 0,0001$), za lijevi 55,65 m/s ($p = 0,0025$), za desni

n. ulnaris 51,6 m/s ($p < 0,0001$), te za lijevi 51,85 m/s ($p < 0,0001$). Površine KMAP nisu bile signifikantno različite. Sljedeće vrijednosti mediana SKB su izmjerene u kontrolnoj grupi: za desni n. medianus 50,15 m/s, za lijevi 50,45 m/s, za desni n. ulnaris 46,45 m/s, za lijevi 48,4 m/s. U grupi ispitanika su SKB bile signifikantno manje i iznosile su: za lijevi n. medianus 45,7 m/s ($p < 0,0001$), za desni 45,85 ($p < 0,0001$), za lijevi n. ulnaris 44 m/s ($p < 0,0001$), te za desni 44,1 m/s ($p < 0,0001$). Amplitude SNAP svih nerava su bile signifikantno niže u ispitivanoj grupi ($p < 0,05$). Zaključak: Promjene KI remete elektroneurografske (ENG) parametre n. medianusa i ulnarisa, što može determinisati dalju terapijsku strategiju.

Ključne riječi: krivulja inzulinemije (KI), nervus medianus, nervus ulnaris, elektroneurografski parametri

ABSTRACT

Research goal of study is to examine whether changes of insulinemic curve (IC) in no-diabetic patients impact electroneurographic (ENG) parameters of median and ulnar nerves.

Study is made on Department of Neurophysiology, Primary Health Centre Tuzla, during January 2007 - March 2008. Examined group consisted of 50 patients (17 or 34% males), and average age of 56,9±9,2 (43-79) years with changed shape of IC (normal values after 120 min-

utes: 2,0 - 25,0 μ IU/ml). No one had previous diagnose of diabetes mellitus. The most frequent finding was „slow and incomplete descendant part of IC“ observed in 30 (60%) patients. Control group consisted of 50 healthy volunteers (17 males) with average age of $52,2 \pm 7,6$ (38-73) years. In this group IC was not determined. Motor conduction velocities (MCV) in forearm with areas of compound muscle action potentials (CMAP) and sensory conduction velocities (SCV) with amplitudes of sensory nerve action potentials (SNAP) in palm of median and ulnar nerves on both sides were measured with bipolar electrodes for superficial stimulation and registration. Non parametric Mann Whitney U test was used in statistical analysis, and $p < 0,05$ considered like significant. Median values of MCV in control group were: for right median nerve 58,45 m/s, for left median 57,25 m/s, right ulnar 55,55 m/s, and left ulnar nerve 56,05 m/s. In examined group medians of MCVs were significantly slower: right median nerve 55,3 m/s ($p=0,0001$), left median 55,65 m/s ($p=0,0025$), right ulnar 51,6 m/s ($p < 0,0001$), and left ulnar nerve 51,85 m/s ($p < 0,0001$). Areas of CMAP were not significantly different. Next median values of SCV were measured in control group: right median nerve 50,15 m./s, left median 50,45 m/s, right ulnar 46,45 m/s, and left ulnar nerve 48,4 m/s. In examined group SCVs were significantly slower: left median nerve 45,7 m/s ($p < 0,0001$), right median 45,85 ($p < 0,0001$), left ulnar 44 m/s ($p < 0,0001$), and right ulnar nerve 44,1 m/s ($p < 0,0001$). Amplitudes of SNAPS of all nerves were also significantly lower in examined group ($p < 0,05$). Conclusion: Changes of IC worsen electroneurographic (ENG) parameters of median and ulnar nerves, and might determine further therapeutic strategy.

Key words: insulinemic curve (IC), median nerve, ulnar nerve, electroneurographic parameters

UVOD

Diabetes mellitus (DM) je, sa približno polovinom slučajeva, najčešći uzrok perifernih neuropatija. No, kod oko 1/3 pacijenata sa neuropatijom uzrok oboljenja ostaje nepoznat. Loša glikemička kontrola i korištenje inzulina su neovisno udruženi sa neuropatijom u ljudi sa insulin neovisnim diabetes mellitusom (1). Nije do kraja razjašnjena prava priroda odnosa poremećene tolerancije glukoze (Eng. Impaired Glucose Tolerance, IGT) i neuropatije. Demonstracija neuropatske disfunkcije kod pacijenata sa prediabetesom ili IGT ističe osjetljivost perifernih nervnih vlakana, posebno malih A delta vlakana i C vlakana na relativno blagu, kratkotrajnu hiperglikemiju. Stoga se i usavršavaju dijagnostičke metode koje mogu dokazati disfunkciju perifernih nerava prije kliničkih neuropatskih simptoma i znakova (2). Dokazan je relevantni patomehanizam kod dijabetičkih polineuropatija (PNP): vezivanje liganda na receptor za napredni glukacioni krajnji produkt (RSGE) rezultira u aktivaciji transkripcionog faktora nuklearni faktor

kappa B (NF-kappa-B), te naknadnoj ekspresiji NF-(kappa) B-reguliranih citokina. Ti podaci sugeriraju da aktivacija RAGE puta može biti jedan od prvih koraka u patogenezi PNP čak i prije nego što se desi hronična hiperglikemija (3). Svega kod 7 do 30% pacijenata sa hroničnom idiopatskom aksonalnom polineuropatijom (HIAP) je pronađen uzročni faktor koji do nje dovodi. Postoje dokazi da abnormalan metabolizam glukoze može biti faktor rizika za HIAP (4). Različiti dokazi sugeriraju da IGT uzrokuje neuropatiju. Neuropatija se može desiti rano u diabetesu. Neuropatija udružena sa IGT je blaža od neuropatije udružene sa DM. Mala nervna vlakna su prominentno afektirana i mogu biti najraniji detektibilni znak neuropatije u poremećenom metabolizmu glukoze. Test tolerancije glukoze (OGTT) je važan dijagnostički parametar kod pacijenata sa idiopatskom neuropatijom (5). Generalno je prihvaćeno da inzulin dovodi do kliničkog poboljšanja humane i eksperimentalne diabetičke neuropatije indirektno snižavanjem nivoa glukoze. Inzulin također daje direktnu i potentnu potporu neuronima i aksonima. Postoji vjerovatnoća da abnormalnosti u koje nastaju razvojem ovog poremećaja zapravo nastaju preko poremećaja direktnog prenosa inzulinskih signala na periferne neurone (6). Malo je podataka vezanih za povezanost poremećene krivulje inzulinemije nediabetičkih pacijenata sa poremećajem neurofizioloških parametara pojedinih nerava, te je cilj našeg istraživanja utvrditi utjecaj poremećene krivulje inzulinemije na neurofiziološke parametre n.medianusa i n.ulnarisa.

Cilj istraživanja je utvrditi da li promjene krivulje inzulinemije u nediabetičkih pacijenata narušavaju elektroneurografske parametre n.medianusa i n.ulnarisa.

ISPITANICI I METODE

Studija je učinjena na Neurofiziološkom odjeljenju Doma zdravlja Tuzla i KCU Sarajevo Neurološka klinika, u periodu januar 2007. do marta 2008.godine. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 50 ispitanika od čega 17 (34%) muškaraca, prosječne dobi $52,2 \pm 7,6$ (38-73) godina. Ispitivanu grupu je sačinjavalo također 50 pacijenata, sa identičnim brojem muškaraca, prosječne dobi $56,9 \pm 9,2$ (43-79) godina sa različitim tipovima poremećene krivulje inzulina nakon dvosatnog praćenja. Svim članovima ispitivane grupe je u određenim intervalima određen nivo šećera u krvi na tašte i test opterećenja šećerom (OGTT). Ova mjerenje nisu vršena u kontrolnoj grupi. Najprije im je uzeta kraća anamneza, potom su bili klinički pregledani, nakon čega je slijedila neurofiziološka obrada. Uvjet za ispitivanje je bila negativna historija pretjeranog unosa alkohola i odsustvo perifernih lezija neke od spomenutih nervnih struktura. Niti kod jednog ispitanika nije ranije dijagnosticiran diabetes mellitus. Testiranje je obavljeno na sobnoj temperaturi i „fiziološkoj“ temperaturi kože kod ispitanika u ležećoj poziciji. Za mjerenje neurografskih parametara je upotrije-

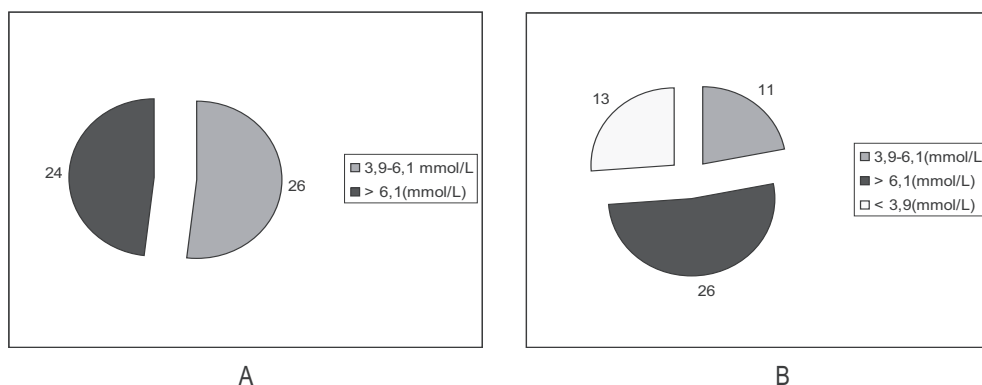
bljen EMNG aparat Medelec Synergy (EMG and EP Systems -OXFORD INSTRUMENTS 2004). Upotrebljavale su se površne stimulirajuće i registracijske bipolarne (tzv. Large touchproof) elektrode. Terminalna motorna latenca je mjerena stimulacijom zapešća i registracijom na thenaru i na hipotenaru, preciznije 6 cm proksimalno od registracijske elektrode na trbuhu m.abductor pollicis brevis za n.medianus i m.adductor digiti minnimi za n.ulnaris. Proksimalno mjerenje za oba živca je bilo u segmentu neposredno iznad laktak. Senzorna kondukciona brzina n.medianusa i n.ulnarisa je mjerena stimulacijom zapešća i registracijom na kažiprstu (za n.medianus) i malom prstu (za n.ulnaris), na pregibu prvog interfalangealnog zgloba. U elektroneurografskoj (ENG) obradi su analizirani brzina senzornog provođenja sa najvišim vrhom senzornog nervnog akcijskog potencijala (SNAP), brzina motornog provođenja i terminalna motorna latenca n.medianusa i n.ulnarisa obostrano sa najvišom amplitudom kompleksnog motornog akcionog potencijala (KMAP) mjerenom od mjesta primarnog otklona od izoelektrične linije nakon stimulacijskog artefakta do finalnog povratka na

izoelektričnu liniju. Stimulacija pri određivanju motornog i senzornog odgovora je vršena do prestanka rasta amplituda KMAP i SNAP. Upoređene su vrijednosti centralne tendence ispitivane i kontrolne skupine. Pri statističkoj analizi je korištena vrijednost mediane i Man Whitneu U test, pri analizi neparametrijskih parametara. Razlike su uvažavane kao značajne za $p < 0,05$.

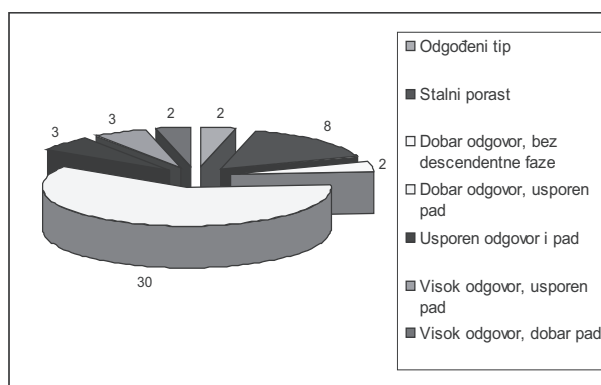
REZULTATI

Prosječne vrijednosti glukoze u krvi ispitivane skupine iznosile su $6,3 \pm 1,1$ ($4,3-9,8$) mmol/L, a nešto veći broj (26 ili 52%) imao je uredne vrijednosti (sl. 1A). Prosječna vrijednost OGTT nakon 2 sata iznosila je $6 \pm 2,2$ ($2,5-12,3$) mmol/L. Više vrijednosti od standardnih zabilježene su kod 26 (52%), a niže kod 13 (26%) ispitanika (sl. 1B). Najčešće promijenjena krivulja inzulina bila je dobar odgovor sa usporenim padom (30 ili 60%), a slijedili su stalni porast (8 ili 16%), te usporen odgovor i pad, visok odgovor, a usporen pad (po 3 ili 6%) itd. (sl. 2).

Slika 1. Distribucija vrijednosti glukoze u krvi (A) i glukoze u perifernoj krvi nakon 2 sata (B) u testu tolerancije glukoze (OGTT) u odjeljenim intervalima pacijenata sa poremećenom krivuljom inzulina



Slika 2. Distribucija krivulja inzulinemije u krvi pacijenata sa promijenjenom krivuljom inzulina



Parametri motorne i senzorne neurografske analize n.medianusa i n.ulnarisa (mediana, interkvartilni raspon, minimalna i maksimalna vrijednost) 50 zdravih ispitanika i pacijenata sa poremećenom krivuljom inzulina su prikazani u tab. 1, tab. 2., tab. 3 i tab. 4. Centralne vrijednosti (mediane) motornih kondukcionih brzina n.medianusa i ulnarisa obje strane su signifikantno manje kod ispitivane grupe, dok je terminalna motorna latenca signifikantno duža kod n.medianus sin. (tab. 5). Međutim, amplituda KMAP oba živca dobivene distalnom i proksimalnom stimulacijom nisu se značajno razlikovale

(tab. 6). Svi parametri mediana senzornih kondukcionih studija (kondukciona brzina, amplituda SNAP) su se značajno razlikovali među grupama (tab. 7).

Tabela 1. Parametri motorne neurografske analize n.medianusa i n.ulnarisa 50 zdravih ispitanika

Motorna brzina (m/s)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	57,25	55,15-59,8	51,1	67,1
n.medianus dex.	58,45	55,725-61,825	47,2	68,1
n.ulnaris sin.	56,05	52,25-58,55	50,4	66,7
n.ulnaris dex.	55,55	53,2-58,8	51,8	69,4
TML (msec)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	3,25	2,95-3,5	2,5	4,6
n.medianus dex.	3,3	3,0125-3,7375	2,45	4,3
n.ulnaris sin.	2,575	2,4125-3,0875	2,1	3,95
n.ulnaris dex.	2,7	2,4-3,0875	1,95	3,45
KMAP I (mV)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	5,9	4,325-8,8	2,2	14,3
n.medianus dex.	6,55	5,3-8,15	2,9	12,9
n.ulnaris sin.	6,6	5,325-8,05	2,8	12,4
n.ulnaris dex.	5,2	3,9-6,8	2,3	10,2
KMAP II (mV)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	5,55	3,95-8,125	2,3	14,3
n.medianus dex.	5,7	4,825-7,025	2	11,1
n.ulnaris sin.	5,8	4,8-7,375	2,1	9,6
n.ulnaris dex.	4,6	3,525-6,65	2,4	10,4

TML: terminalna motorna latenca; KMAP I: kompleksni motorni akcioni potencijal nakon distalne stimulacije; KMAP II: kompleksni motorni akcioni potencijal nakon proksimalne stimulacije

Tabela 2. Parametri motorne neurografske analize n.medianusa i n.ulnarisa 50 ispitanika sa poremećenom krivuljom inzulinemije

Motorna brzina (m/s)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	55,65	52,625-58,375	42	62,2
n.medianus dex.	55,3	52,375-57,025	38,2	69,2
n.ulnaris sin.	51,85	48,325-54,75	34,8	60,2
n.ulnaris dex.	51,6	48,55-55,7	31,3	61,7
TML (msec)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	3,575	3,087-4,1	2,35	6,1
n.medianus dex.	3,625	3,2-3,825	2,45	5,4
n.ulnaris sin.	2,65	2,4125-2,9875	2,05	3,85
n.ulnaris dex.	2,75	2,5125-3,2	1,85	3,85
KMAP I (mV)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	6,65	4,65-9,2	2,2	14
n.medianus dex.	7	4,8-8	2	11,6
n.ulnaris sin.	6,85	6,2-8,1	2,3	11,5
n.ulnaris dex.	6	5,2-7,175	1,2	12,1
KMAP II (mV)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	6,1	4,925-8,3	2,2	12,8
n.medianus dex.	5,5	4,025-7,175	1,7	12,4
n.ulnaris sin.	6,35	5,4-7,375	2,5	11
n.ulnaris dex.	5,45	4,2-6,675	0,6	10,3

TML: terminalna motorna latenca; KMAP I: kompleksni motorni akcioni potencijal nakon distalne stimulacije; KMAP II: kompleksni motorni akcioni potencijal nakon proksimalne stimulacije

Tabela 3. Parametri senzorne neurografske analize n.medianusa i n.ulnarisa 50 zdravih ispitanika

Senzorna brzina (m/s)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	50,45	47,525-53,275	43,9	62,2
n.medianus dex.	50,15	48,125-54,4	43,2	62,2
n.ulnaris sin.	48,4	45,9-50,775	42,9	59,5
n.ulnaris dex.	46,45	45,8-50,15	43,6	59,5
Amplituda SNAP (μ V)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	15,4	11,425-21,275	4,2	51,4
n.medianus dex.	13,95	9,075-22,975	3,6	30
n.ulnaris sin.	18,55	12,675-24,15	3,25	49,3
n.ulnaris dex.	16,45	13,7-24,5	9,1	33,6

SNAP: senzorni nervni akcijski potencijal

Tabela 4. Parametri senzorne neurografske analize n.medianusa i n.ulnarisa ispitanika sa promijenjenom krivuljom inzulinemije

Senzorna brzina (m/s)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	45,7	40,15-48,5	0	57,3
n.medianus dex.	45,85	39,25-49,075	0	59,6
n.ulnaris sin.	44	41,175-48,575	0	54,7
n.ulnaris dex.	44,1	40,7-46,95	0	36,6
Amplituda SNAP (μ V)	Mediana	Percentile (25-75)	Min.	Max.
n.medianus sin.	12,8	8,2-17,075	0	32,4
n.medianus dex.	10,85	6,4-14,5	0	53,2
n.ulnaris sin.	15,1	7,75-21,15	0	30,9
n.ulnaris dex.	13,3	9,925-16,425	0	41,8

SNAP: senzorni nervni akcijski potencijal.

Tabela 5. Signifikantnost razlika motornih kondukcionih brzina n.medianusa i ulnarisa zdravih osoba i osoba sa promjenjenom krivuljom inzulinemije

MOTORNI NERV	PARAMETAR	p...
n.medianus sin	Brzina	0,0025
	TML	0,0055
n. medianus dex.	Brzina	0,0001
	TML	0,0645
n.ulnaris sin.	Brzina	< 0,0001
	TML	0,893
n.ulnaris dex.	Brzina	< 0,0001
	TML	0,3105

TML: terminalna motorna latenca

Tabela 6. Signifikantnost razlika mediana amplituda KMAP n.medianusa i ulnarisa zdravih osoba i osoba sa promijenjenom krivuljom inzulinemije

MOTORNI NERV	KMAP	p...
n.medianus sin	I	0,3555
	II	0,2946
n. medianus dex.	I	0,7853
	II	0,593
n.ulnaris sin.	I	0,3123
	II	0,3924
n.ulnaris dex.	I	0,0834
	II	0,196

KMAP I: kompleksni motorni akcijski potencijal nakon distalne stimulacije; KMAP II: kompleksni motorni akcijski potencijal nakon proksimalne stimulacije

Tabela 7. Signifikantnost razlika mediana senzornih kondukcionih brzina i amplitude SNAP n.medianusa i ulnarisa zdravih osoba i osoba sa promijenjenom krivuljom inzulinemije

SENZORNI NERV	PARAMETAR	p...
n.medianus sin	Brzina	< 0,0001
	Amplituda SNAP	0,0157
n. medianus dex.	Brzina	< 0,0001
	Amplituda SNAP	0,0072
n.ulnaris sin.	Brzina	< 0,0001
	Amplituda SNAP	0,0213
n.ulnaris dex.	Brzina	< 0,0001
	Amplituda SNAP	0,0002

SNAP: Senzorni nervni akcijski potencijal

DISKUSIJA

Naša analiza ukazuje da promjene inzulinijske krivulje mogu imati utjecaja na brzine motornog i senzornog provođenja u n.medianusu i n.ulnarisu. Slična zapažanja opisana u literaturi mogu ponuditi neka objašnjenja za ovakav nalaz. Naprimjer, opisano je da je predijabetes udružen sa polineuropatijom koja zahvata duže nervne strukture, a koja se klinički ispoljava kao predominantno bolna senzorna neuropatija (2, 7). U literaturi se i drugi aspekti metaboličkog sindroma vežu za perifernu neuropatiju. Mada je poremećaj tolerancije glukoze uobičajen kod pacijenata sa perifernom neuropatijom, potrebno je definisati i opseg kojim sama poremećena tolerancija direktno uzrokuje oštećenje živca, nasuprot shvatanju da je ona samo kovarijanta sa drugim jednako važnim karakteristikama (npr. sa gojaznošću ili metaboličkim sindromom).

Preliminarni podaci sugeriraju da najobičnije savjetovanje o adekvatnoj dijeti i fizičkim aktivnostima može biti od koristi u tretmanu ovakvih pacijenata (2). Upravo u tom se kontekstu nameću pitanja važnosti ovakvih zapažanja. Da li je, zapravo, moguće da osobe sa promijenjenom krivuljom inzulina i bez neuropatije izbjegnju oštećenje nervnih struktura, te da li je moguće prevenirati daljnje oštećenje ako već postoji inicijalno oštećenje živca?

Opisano je da, u odsustvu efektivnog medikamentoznog tretmana koji zaustavlja ili oporavlja oštećenje živca ili podstiče nervnu regeneraciju, rana dijagnoza polineuropatije, praćena striktnom kontrolom glikemije uz dijetu i tjelesne fizičke aktivnosti, nudi šansu da se spriječi pojava progresivnih simptoma praćenih gubitkom senzibiliteta, bolom, autonomnom disfunkcijom, ulceracijama i amputacijama. Striktna glikemijska kontrola je, također, najbolji pristup minimiziranju ispoljavanja i ozbiljnosti polineuropatije (8). U sličnom kontekstu, preporučujemo određivanje krivulje inzulina kao važan dijagnostički parametar kod pacijenata sa neuropatskim promjenama, što, u slučaju promjene, može utjecati na dalji tretman i prevenciju mogućih komplikacija skopčanih sa nereguliranom glikemijom.

ZAKLJUČAK

Promjene krivulje inzulinemije remete elektroneurografске parametre n.medianusa i ulnarisa. Pravovremenim uočavanjem ovih promjena uz adekvatan tretman moglo bi se utjecati na dalji razvoj neuropatskog procesa.

LITERATURA

- Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study Diabetes Care 1994; 17(10): 1172-1177.
- Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. Curr Treat Options Neurol 2005; 7(1):33-42.
- Haslbeck KM, Schlaicher E, Bierhaus A, Nawroth P, Haslbeck M, Neundörfer B, Heuss D. The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113 (5): 288-291.
- Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the Oral Glucose Tolerance Test in the Evaluation of Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy. Arch Neurol 2006; 63:1075-1079.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath D, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2003;60:108-111
- Brussee V, Cunningham FA, Zochodne D W. Direct Insulin Signaling of Neurons Reverses Diabetic Neuropathy. Diabetes 2004; 53:1824-1830.
- Smith AG, Singleton JR. Impaired Glucose Tolerance and Neuropathy. Journal Neurologist 2008; 14(1):23-29
- Horowitz SH. Recent clinical advances in diabetic polyneuropathy. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19(5):573-578.

Adresa autora:

Dr. Merita Tirić- Čampara
 Neurološka klinika
 Klinički centar Univerziteta Sarajevo
 Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, BiH
 Tel: ++ 387 33 297 232
 Fax: ++ 387 33 213 228
 E-mail Address(es): meritatiric@hs-hkb.ba;
 merita@sensei.ba

ANALGEZIJA U POSTOPERATIVNOM PERIODU

ANALGESIA IN POSTOPERATIVE PERIOD

Meldijana Omerbegović*

Klinika za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
 Clinic of Anaesthesia and Intensive Care, University Clinical Centre Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

*Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Obezbjedenje zadovoljavajuće analgezije u postoperativnom periodu je stalno aktuelan problem, uprkos napretku u razvijanju novih analgetika i novih tehnika primjene lijekova.

Cilj rada je prikaz modaliteta postoperativne analgezije uz sažet prikaz osobina lijekova koji se primjenjuju za postoperativnu analgeziju, na osnovu novije literature o perioperativnoj terapiji bola.

Postoperativni bol je kompleksan simptom udruženih nociceptivnih signala usljed traume, inflamatorne reakcije kao i signala aktivacije hipotalamo-hipofizne i simpatiko-adrenalne osovine kod svjesnih pacijenata. Smanjivanje postoperativnog bola je značajno za perioperativni morbiditet, tok hospitalizacije i konačni ishod liječenja.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi je evidentno da tradicionalni pristup primjene opioidnih i neopiodnih analgetika u postoperativnom periodu, kod velikog broja pacijenata ne rezultira zadovoljavajućom analgezijom. Pored toga, neželjeni efekti opioida i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova mogu dovesti do povećanja morbiditeta i produženja hospitalizacije. Eksperimentalne studije i studije sa pacijentima sa fantomskim bolom su pokazale da preoperativna primjena analgetika daje povoljnije rezultate, što je dovelo do pojave koncepta preemtivne analgezije i porasta broja studija o efektima primjene analgetika i adjuvantnih analgetika prije povrede. S obzirom na veliku raznolikost dizajna studija i nemogućnost potvrđivanja pozitivnih efekata preemtivne analgezije niti nakon brojnih metaanaliza, potrebne su dodatne kliničke studije za rasvjetljavanje moguće koristi za svakodnevnu kliničku praksu. Pristup multimodalne postoperativne analgezije podrazumijeva primjenu različitih analgetika i adjuvantnih analgetika sa ciljem smanjivanja doza opioidnih analgetika i nesteroidnih analgetika i njihovih neželjenih efekata uz osiguravanje kvalitetnije analgezije i brže mobilizacije pacijenta. Najnovija istraživanja sugeriraju da multimodalni pristup sa primjenom analgetika još prije nastanka noci stimulusa, uz adekvatnu analgeziju intraoperativno, te sa nastavkom terapije analgeticima koji djeluju centralno i periferno u postoperativnom periodu, daje najbolje mogućnosti za adekvatnu terapiju bola kod hirurških pacijenata.

Ključne riječi : preemtivna analgezija, multimodalna analgezija, opioidi, neopiodi

ABSTRACT

Adequate postoperative analgesia is very important problem in everyday clinical practice, despite development of new formulas of analgesics and new techniques of postoperative analgesia. The aim of this paper is review of the drugs that are used in traditional and new approaches to analgesia delivery in postoperative period.

Postoperative pain is a complex symptom that results from nociceptive signals after trauma and from inflammatory reaction and activation of hypothalamo-pituitary and simpato-adrenal axes in awake patient. Pain relief in postoperative period is very important for the morbidity, early mobilisation and overall outcome of surgical therapy.

Traditional approach in everyday clinical practice of administration of opioid and nonopioid analgesics in postoperative period, results in inadequate analgesia in many patients. Besides that, adverse effects of opioids and nonsteroidal antiinflammatory drugs may result in many complications and prolonged hospital stay. On the basis of positive effects in experimental pain models and clinical studies on phantom pain, preemptive analgesia has been advocated. Despite different study designs and different parameters that were analysed, large randomized controlled studies have been showing controversial results, and it was not possible to confirm beneficial effects of preemptive analgesia in metaanalyses. More experimental and clinical studies are warranted to elucidate the importance of this concept. In multimodal approach administration of smaller doses of opioids and other nonopioid analgesics and adjuvant analgesics, is aimed to minimize adverse effects of opioids and nonsteroidal antiinflammatory drugs and achieve better pain relief and faster mobilization of the patients. Studies with administration of NMDA-receptor antagonists, α -2 receptor agonists, anticonvulsive drugs, corticosteroids, in perioperative period have shown beneficial effects in terms of prolonged analgesia and minimization of the adverse effects of traditional analgesics. Recent data suggest that

multimodal approach with administration of analgesics before the injury, adequate analgesia intraoperatively and maintaining good analgesia with analgesics and adjuvant analgesics which act centrally and peripherally in post-operative period, might have the best results in terms of good pain relief, good outcome and patients satisfaction.

Key words: preemptive analgesia, multimodal analgesia, opioids, nonopioids

UVOD

Postoperativni bol je kompleksan multifaktorijski simptom koji zahtijeva precizan pristup primjenom različitih modaliteta da bi se postigao optimalan ishod nakon operativnog zahvata. Uprkos uvođenju novih lijekova za terapiju bola kao i novih tehnika primjene analgetika, neadekvatna terapija bola u postoperativnom periodu ostaje veliki problem sa mnogobrojnim posljedicama na akutni tok liječenja kao i na dugotrajni ishod liječenja pacijenata (1). Adekvatna analgezija je jedan od veoma važnih faktora u određivanju kada se pacijent može otpustiti sa hirurškog odjela. Također je veoma značajna za pravovremenu mobilizaciju pacijenta i ponovno obavljanje svakodnevnih aktivnosti (2). Perioperativna analgezija se tradicionalno obezbjeđuje primjenom potentnih opioidnih analgetika; no, široka primjena opioida je praćena različitim perioperativnim komplikacijama kao što su respiratorna depresija, pospanost i sedacija, gastrointestinalna disfunkcija (postoperativna mučnina i povraćanje, smanjen motilitet i moguć ileus, konstipacija), pruritus, urinarna retencija, disfunkcija imunoloških funkcija, koje mogu doprinijeti produženju hospitalizacije i kasnijem uspostavljanju normalnih dnevnih aktivnosti (3).

Tradicionalni pristup

U tradicionalnom pristupu temeljni analgetici za intraoperativni period i rani postoperativni period su opioidi i nesteroidni antiinflamatorni analgetici. Nakon učinjenog operativnog zahvata, ovisno o mogućim putevima primjene, pacijentima se ordiniraju ovi lijekovi najčešće parenteralno ili u nekim slučajevima oralno, ovisno o izvedenom operativnom zahvatu, farmakokinetičkim karakteristikama lijekova i ovisno o subjektivnom doživljavanju bola (4).

Dok se superiornost opioida u intraoperativnom periodu ne može dovesti u pitanje, terapija bola u postoperativnom periodu zasnovana isključivo na opioidima nosi niz nepovoljnih efekata od kojih su klinički najznačajnije respiratorna depresija, gastrointestinalna disfunkcija, urinarna retencija, te razvoj hiperanalgezije kod prolongirane primjene. Tu se, također, mogu navesti imunološka disfunkcija, pruritus i u nekim slučajevima mišićni rigiditet. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi su, također, u upotrebi u postoperativnom periodu, ali je njihova primjena

ograničena na kraći period, zbog mogućih komplikacija vezanih za disfunkciju želučane sluznice, moguće promjene funkcije bubrega i promijenjenu koagulabilnost krvi. (5,6).

Preemptivna analgezija

Preemptivna analgezija se definira kao antinociceptivna terapija koja sprečava uspostavljanje promjena centralne obrade aferentnih nociceptivnih signala koje kada nisu suprimirane dovode do intenziviranja postoperativnog bola (8). Koncept preemptivne analgezije je zasnovan na seriji animalnih studija koje su pokazale plasticitet centralnog nervnog sistema i fenomen senzitivacije nakon nocicepcije (9). Ispitivanja su pokazala da preemptivna analgezija smanjuje i pojavu hiperanalgezije i alodinije nakon zahvata (10). Kontroverzno je pitanje da li preemptivna analgezija može biti efikasnija nego konvencionalna terapija postoperativnog bola. Veliki broj preglednih studija je pokazao različite rezultate, djelomično i zbog veoma različitog dizajniranja studija sa različitim vremenom primjene analgetika, različitim protokolima analgezije poslije zahvata, sa različitim putevima primjene analgetika, sa različitim kombinacijama analgetika uz različite kombinacije načina primjene (parenteralna primjena, neuroaksijalni blok, ili periferni blok, lokalna infiltracija), što dijelom objašnjava veliku raznolikost rezultata od veoma povoljnih, djelomično boljih rezultata u ranom postoperativnom periodu, do potpunog nedostatka efikasnosti (11,12,13,14,15,16). Na osnovu objavljenih podataka iz eksperimentalnih studija i podataka meta-analizama kliničkih studija moglo bi se reći da je efikasnost preemptivne analgezije u animalnim studijama evidentna, ali rezultati kliničkih studija ostaju nekonzistentni (17,18,19).

Multimodalna analgezija

Multimodalna ili balansirana analgezija podrazumijeva primjenu opioida, neopioidnih analgetika i adjuvantnih analgetika koji djeluju na različitim nivoima od mjesta oštećenja tkiva i nastanka noci stimulusa, preko puteva prenosa noci signala do kortikalnih nivoa obrade moduliranih signala i konačne percepcije bola. Ovaj koncept je nastao kao rezultat potrebe za postizanjem bolje analgezije sa manje neželjenih efekata opioida u svjetlu sve većeg razvoja i napredovanja minimalno invazivne hirurgije i takozvane hirurgije sa brзом izmjenom, koja podrazumijeva brzi oporavak pacijenta, ranu mobilizaciju, rano uspostavljanje peristaltike i kraću hospitalizaciju. Za takav postoperativni tok potrebno je iznalaženje drugih terapijskih modaliteta, u kojima se smanjuje omjer opioida u odnosu na druge lijekove koji djeluju analgetski (20,21). Mnoge kliničke studije su pokazale efekat uštede opioida uz primjenu neopioidnih analgetika (inhibitori ciklooksigenaze), lokalnih anestetika i adjuvantnih lijekova (alfa-2 agonisti, NMDA antagonisti, adenozin, antikonvulzivi, glukokortikoidi, beta blokatori, neostigmin, magnezijum) (22).

FARMAKOLOŠKE SKUPINE LIJEKOVA U TERAPIJI POSTOPERATIVNOG BOLA

Opioidi

Iako su analgetske karakteristike opijuma poznate već milenijima, prvi zapis o upotrebi opijuma za postoperativnu analgeziju datira iz druge polovine osamnaestog vijeka. (23) Opioidi označavaju spojeve koji imaju isto djelovanje kao sastojci opijuma. U toku dva stoljeća primjene u svrhu ublažavanja postoperativnog bola, pored primjene morfina i derivata morfina, pronađen je niz sintetskih lijekova koji se vezuju za specifične opioidne receptore u centralnom nervnom sistemu i perifernim tkivima. S obzirom na strukturalne karakteristike mogu se podijeliti u tri grupe. Prvu grupu čine prirodni spojevi iz opijuma - morfin, kodein i tebain i njihovi polusintetski derivati, sintetski spojevi koji su različite hemijske strukture ali se vezuju za opioidne receptore i pokazuju iste efekte i nuspojave kao prirodni proizvodi. Treću grupu čine prirodni i sintetski opioidni peptidi koji imaju karakteristike slične opioidima po djelovanju i neželjenim efektima. Opioidni receptori su široko rasprostranjeni u mozgu i kičmenoj moždini gdje su uključeni u inhibiciju noci signala i mnogim drugim centralnim regulatornim funkcijama. Alkaloidi opijuma se mogu podijeliti na fenantrene i benzilzokinoline. Glavni fenantrenski alkaloidi u opijumu su morfin, kodein i tebain. Benzilzokinolinski alkaloidi opijuma nemaju opioidnu aktivnost. Polusintetski opioidi nastaju jednostavnim modifikacijama molekule morfina (npr. supstitucija hidroksilne grupe metilnom grupom na C3 daje metilmorfin –kodein, suspsitucija na C3 i C6 rezultira diacetilmorfinom). Sintetski opioidi sadrže fenantrensku osnovu morfina ali se proizvode sintezom, a ne modifikacijom morfina. Derivati benzomorfa (pentazocin) i fenilpiperidina (meperidin, fentanil, sufentanil) su primjeri sintetskih opioida (24). Opioidi djeluju kao agonisti na stereospecifičnim opioidnim receptorima u centralnom nervnom sistemu i drugim tkivima. Opioidi podražavaju aktivnost endogenih liganda –endorfina. S obzirom na postojanje različitih opioidnih receptora od kojih svaki ispoljava spektar farmakoloških efekata nakon vezivanja agonista, važno je naglasiti da je subpopulacija Mu 1 receptora (μ -1) odgovorna za supraspinalnu analgeziju, euforiju, a Mu 2 (μ -2) skupina za respiratornu depresiju, pruritus, anoreksiju i sedaciju, te fizičku ovisnost. Beta-endorfin je endogeni ligand, a agonisti receptora su mu morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil. Kapa (κ) receptori su odgovorni za spinalnu analgeziju, sedaciju, dispneu, ovisnost, disforiju i respiratornu depresiju. Opioidni agonisti-antagonisti uglavnom djeluju na kapa receptore. Delta

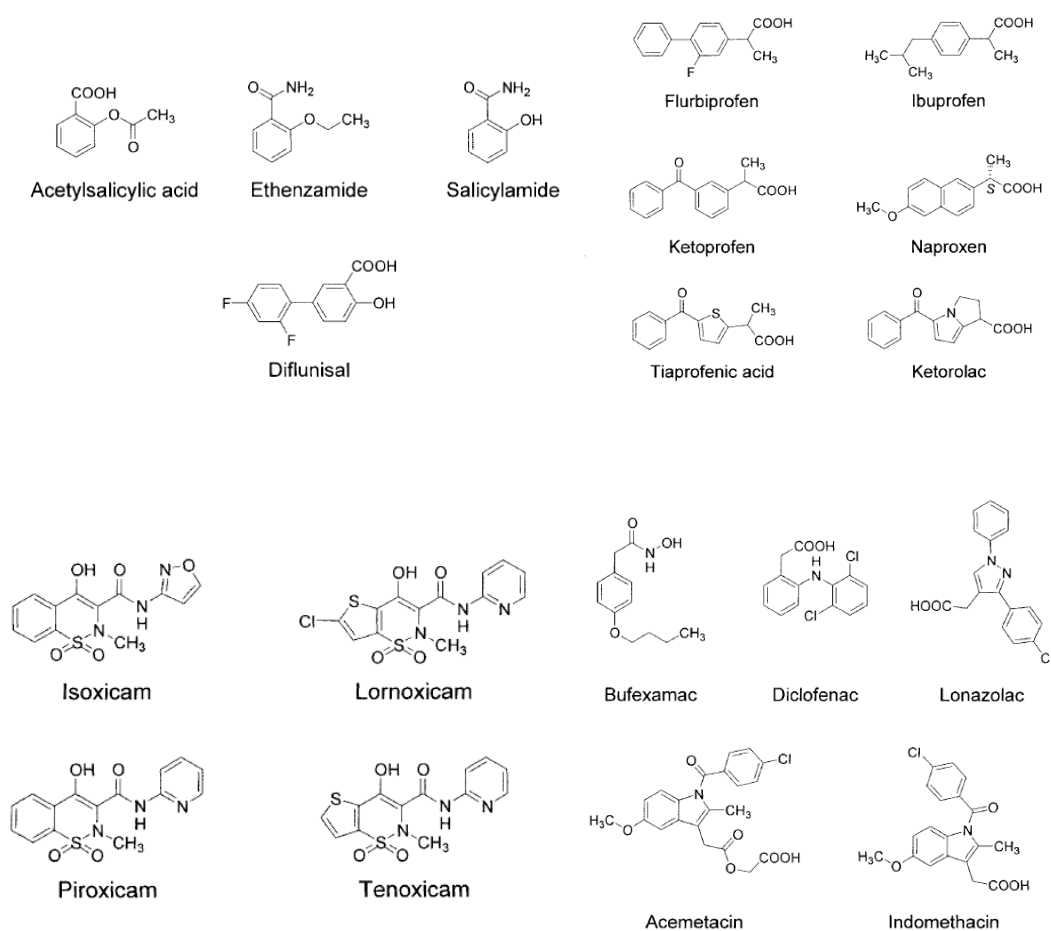
(δ) receptori su vjerovatno odgovorni za psihomimetska dejstva i disforiju (25). Presinaptičko vezivanje opioida blokira kalcijumove kanaliće i smanjuje oslobađanje neurotransmitera, postsinaptički opioidi dovode do povećane provodljivosti za kalijum što hiperpolarizira neuron i smanjuje prenos noci signala (26). Važno je naglasiti različitu farmakokinetiku hidrofilnih i lipofilnih opioida. Hidrofilni opioidi (morfin, kodein, hidrokodon, oksikodon i hidromorfon) imaju bioraspoloživost nakon oralne primjene od 35 do 70%, uz izražen efekat prvog prolaska kroz jetru. Morfin ima aktivni metabolit, morfina-6-glucuronide (M6G) koji je potentniji od morfina i izlučuje se renalnim putem, tako da kod renalne insuficijencije nastupa akumulacija i moguća je opioidna neurotoksičnost (26). Predstavnici lipofilnih opioida su fentanil i metadon, imaju visoku bioraspoloživost i brzo prolaze kroz barijeru krv-mozak. Metaboliziraju se u jetri ali nema toksičnih metabolita. Zbog izraženog analgetskog efekta fentanil i derivati se koriste intraoperativno parenteralno a u novije vrijeme su razvijeni pripravci za transdermalnu i transmukoznu primjenu. Svi opioidi imaju slične neželjene efekte od kojih su najučestaliji mučnina, gastrointestinalna disfunkcija, sedacija, respiratorna depresija, imunološka disfunkcija (26). Primjena morfina nakon laparotomije je prvo zabilježena od E. McDowella u maju 1816. koji je opisao upotrebu laudanuma (tinktura opijuma) kod pacijentice kod koje je uklonjen ovarijalni tumor (23). Izoliranje aktivne supstance opijuma-morfina od F. Serturner-a 1805. godine i pronalazak jeftinog načina dobijanja i prečišćavanja soli morfina od W. Gregory, te uvođenje igle za supkutane primjene lijekova 1853. godine, otvorilo je put za širu primjenu morfina u postoperativnom periodu, a već krajem devetnaestog stoljeća R. Matas je opisao prvu spinalnu primjenu morfina (23). Postoperativno se uglavnom primjenjivao parenteralno. Nakon otkrića opioidnih receptora u mozgu 1973. godine, a potom i kičmenoj moždini 1977. godine, ponovno je afirmirana primjena morfina neuroaksijalno pored sistemske primjene. Osamdesetih i devedesetih godina prošlog vijeka uvode se novi načini primjene opioida, transdermalno, a 1991. Stein i saradnici su prvi opisali da morfin injiciran intraartikularno nakon artroskopije znatno smanjuje bol, čime je demonstrirano i lokalno djelovanje lijeka (27, 28). Nakon ove studije, brojne randomizirane kontrolisane studije su potvrdile da intraartikularno apliciran morfin može biti efikasan u smanjenju postoperativnog bola nakon zahvata na koljenom zglobo (29). U daljem razvijanju formulacija sa opioidima, u novije vrijeme sve je veći fokus na razvijanju manje invazivnih oblika, transdermalnih i transmukoznih pripravaka. U slijedu opisivanja lijekova koji se koriste u terapiji postoperativnog bola, potrebno je pomenuti tram-

adol, kao slabi agonist μ -receptora, ali sa djelovanjem na serotoninergički i adrenergički sistem. Smatra se da su ti efekti sinergistički što tramadol čini korisnim anagetikom za umjereni do srednji postoperativni bol.

Inhibitori ciklooksigenaze

Acetilsalicilna kiselina, koju je sintetizirao Hoffmann 1897. godine, je i sada jedan od veoma često upotrebljivanih i propisivanih lijekova iz skupine nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, zbog antiinflamatornih, antipiretskih, analgetskih i antiagregacijskih djelovanja. Iako decenijama u upotrebi tek se 1971. godine pokazalo da se analgetsko djelovanje nesteroidnih antiinflamatornih lijekova zasniva na inhibiciji ciklooksigenaze (COX), ključnog enzima u konverziji arahidonske kiseline u prostaglandine i druge eikosanoide (30). Postoje izoforme ovog enzima - ciklooksigenaza-1 i ciklooksigenaza-2 (COX-1 i COX-2). COX-1 je konstitutivna u mnogim tkivima i regulira gastričnu citoprotekciju, renalnu autoregulaciju

perfuzije i agregaciju pločica i vaskularnu hemostazu. COX-2 je konstitutivna u centralnom nervnom sistemu, kostima, bubrezima i predominantno se inducira u inflamatornim stanjima (31). Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uključuju neselektivne inhibitore ciklooksigenaze (acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, naproksen) i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 sa 200-300 puta većom inhibicijom COX-2 u odnosu na COX-1 (celekoksib, rofekoksib, valdekoksisb) a ispoljavaju djelovanje smanjivanjem inflamatornog odgovora i smanjivanjem periferne senzitivacije nociceptivnih neurona, a također mogu djelovati na ciklooksigenazu u meduli spinalis (31). Prema hemijskoj strukturi različite skupine lijekova čine nesteroidne antiinflamatorne lijekove: salicilati, antranilati, arilaacetične kiseline, derivati arilpropionske kiseline, derivati pirazolinona, derivati para-aminofenola, derivati pirazolidin i aril-sulfonamida i COX-2 inhibitori. Svi navedeni lijekovi inhibiraju COX, ali postoje razlike u drugim farmakodinamskim karakteristikama koje objašnjavaju varijabilnost individualnih odgovora na terapiju.



Slika 1. Strukturalne formule nekih NSAIL (preuzeto iz : Analgesics. H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann © WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2002,28-29.)

NSAIL se općenito dobro resorbuju i imaju dobru bioraspodivnost kod oralne primjene. Pik efekat nakon oralne primjene je obično između 1 i 3 h. Metaboliziraju se u jetri. Vrijeme poluživota je varijabilno, sa povećanjem doze povećava se mogućnost neželjenih efekata ali analgezija se ne mora povećati (31). Inhibicija COX-1 neselektivnim inhibitorima povećava rizik pojave peptičnog ulkusa a COX-2 selektivni imaju manji rizik gastričke disfunkcije. Inhibicija COX-1 trombocita remeti stvaranje tromboksana A₂, što povećava rizik krvarenja dok selektivni COX-2 inhibitori smanjuju endotelni prostaciklin ali ne mijenja stvaranje protrombotičkog tromboksana A₂. COX-2 selektivni inhibitori kao što su rofekoksib (rofecoxib), celekoksib (celecoxib), i valdekoksib (valdecoxib), ne inhibiraju COX-1 izoformu u kliničkim terapijskim dozama, i ne djeluju na agregaciju pločica. Pokazali su efikasnost i bezbjednost te smanjenje upotrebe opioida kod dentalnih, ginekoloških, ortopedskih i drugih operativnih zahvata bez izrazitih neželjenih efekata (32,33). Ali smanjivanjem vazodilatatornog efekta i smanjenje proizvodnje antiagregarnog prostaciklina, COX 2 inhibitori mogu imati protrombotičku aktivnost (34). U kliničkim studijama upotrebe COX-2 inhibitora kod kardiohirurških pacijenata, zabilježene su komplikacije: signifikantno veća incidenca infekcije rane, veća incidenca cerebrovaskularnih inzultata, i infarkta miokarda (35). U slučajevima hronične renalne insuficijencije, insuficijencije jetre i kongestivnog srčanog popuštanja, glomerularna filtracija ovisi o prostaglandinima. NSAIL inhibirajući vazodilataciju uvjetovanu prostaglandinima mogu smanjiti glomerularnu filtraciju i pogoršati renalnu funkciju. Sistemske primijenjene i neselektivni inhibitori COX i selektivni COX-2 inhibitori dovode do povećanja vaskularnog tonusa, što povećava krvni pritisak i može pogoršati srčano popuštanje (31). Imajući u vidu moguće komplikacije primjene neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih agensa i selektivnih inhibitora ciklooksigenaze 2, smatra se da je kratkotrajna primjena u trajanju tri do pet dana perioperativno bezbjedna i poboljšava analgeziju, uz napomenu da se sa stanovišta troškovi –efikasnost prednost može dati neselektivnim inhibitorima (36).

Acetaminofen

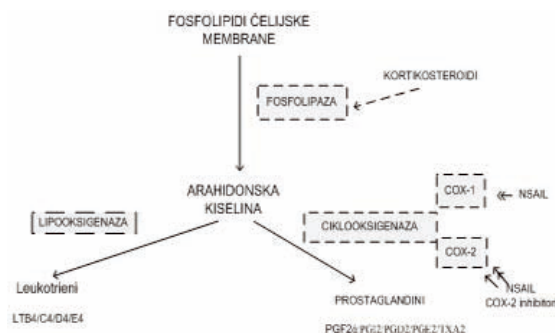
Paracetamol (acetaminofen) je derivat acetanilida. To je najčešće propisivan lijek širom svijeta, s obzirom na analgetske i anitipiretske karakteristike i relativno bezbjedan profil (37). Uprkos širokoj primjeni duže od pedeset godina, mehanizam djelovanja još nije potpuno jasan. Najnoviji podaci govore u prilog djelovanju na više mjesta uključujući inhibiciju sinteze prostaglandina i interakciju sa opioidergičkim i serotoninergičkim putevima (38). Paracetamol pokazuje slabu inhibiciju obje izoforme ciklooksigenaze, i konstitutivne (COX-1) i indukovane (COX-2), i u skladu s tim nalazom slabu antiinflamatornu aktivnost, rijetko gastrointestinalne efekte i slabe, o dozi ovisne

poremećaje funkcija trombocita (39). Bioraspodivnost acetaminofena je nakon oralne primjene 60 to 90%, djelovanje nastupa nakon 15 to 30 minuta, pik koncentracija se postiže nakon 40 do 60 minuta, uz poluživot od 2 do 4 h. Metaboliziraju se u jetri, oko 10% se konvertira u reaktivni metabolit N-acetyl-p-benzoquinone-imin u jetri koji normalno inaktivira glutation. Ako nema dovoljno glutationa, ovaj metabolit može biti hepatotoksičan.

Paracetamol se veoma dobro podnosi, i mali je broj neželjenih efekata, ali je pozornost neophodna kod primjene paracetamola u vezi sa mogućom hepatotoksičnošću, što je izuzetno rijetka pojava kada se primjenjuje u preporučenim dozama. Potreban je oprez kod promijenjene bubrene funkcije i primjene lijekova koji indukuju P-450 mikrosomalne enzime (40).

Neke kliničke studije su pokazale veću efikasnost nesteroidnih antiinflamatornih lijekova u odnosu na paracetamol (41). Pojava propacetamola, agensa koji se može dati intravenski a koji je prekursor paracetamola je omogućila širu primjenu ovog lijeka u postoperativnom periodu, ali je uvođenje formule oblika acetaminofena za intravensku primjenu pokazalo još bolji bezbjednosni profil (42).

Ali je jasno da i dalje postoji potreba za razvijanjem bezbjednijih i efikasnijih inhibitora ciklooksigenaze, koji mogu smanjiti upotrebu opioida i poboljšati analgeziju uz minimalne neželjene pojave.



Slika 2. Inhibitori ciklooksigenaze –mjesto djelovanja

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su farmakološki agensi koji dovode do reverzibilne blokade provođenja električnih potencijala djelujući na natrijumove kanaliće u membrani perifernih nerava, ovisno o mjestu primjene i o koncentraciji lijeka. No, nakon resorpcije sa mjesta primjene ili kod akcidentalne intravaskularne injekcije, lokalni anestetici zbog neselektivnog vezivanja na Na-kanaliće, ako su visoke koncentracije u cirkulaciji mogu dovesti do toničko-kloničkih grčeva i poremećaja svijesti uz kardiovaskularnu depres-

iju i maligne aritmije srca.

Nakon prve primjene kokaina od strane Kollera 1884. godine kao topikalnog anestetika u oftalmologiji, Halsted je prepoznao karakteristiku kokaina da prekida tok provođenja nervnih impulsa rezultirajući blokadom perifernih nerava i spinalnom anestezijom. Prvi sintetski proizveden lokalni anestetik je bio derivat estera prokain, uveden od strane Einhorn 1905. Lofgren je 1943. godine sintetisao lidokain kao derivat amida, koji je pokazao brže, intenzivnije i prolongirano djelovanje u odnosu na prokain, i ubrzo postao standardni lokalni anestetik sa kojim se uspoređuju ostali pripravci (43). Slijedile su decenije primjene lokalnih anestetika za lokalnu anesteziju na mjestu incizije, periferne blokove i neuroaksijalni blok, sa razvijanjem novih i manje toksičnih pripravaka. Generalna struktura lokalnih anestetika se može prikazati kao hidrofilni dio (obično tercijerni amin) vezan kratkim alkil lancem i esterskom ili amidnom grupom za hidrofobnu komponentu (obično aromatski ostatak). Ova veza se enzimatski razlaže u plazmi (44). U kliničkoj praksi lokalni anestetici se koriste za topikalnu anesteziju (u obliku tečnosti, krema, flastera), infiltrativnu anesteziju (injiciranje direktno u rubove rane), anesteziju operativnog polja, periferni blok nerva (injiciranje oko perifernog nerva), intravensku regionalnu anesteziju ili spinalnu anesteziju sa intratekalnim ili epiduralnim injiciranjem. Pored uobičajenih načina primjene u posljednje vrijeme je veliki broj studija pokazao da preincizionna infiltracija kože, kao i aplikacija lokalnih anestetika u tjelesne šupljine preoperativno (intraperitonealno, intraartikularno) dovode do boljih rezultata postoperativne analgezije (45, 46). Ispitivana je i primjena intrapeluralno, ali su rezultati kontroverzni s obzirom na brzu resorpciju i moguću interferenciju sa funkcijom respiratorne muskulature (47). Iako lokalni anestetici smanjuju osjet bola u ranom postoperativnom periodu, intenzivan bol se javlja nakon prestanka djelovanja lokalnih anestetika. Zbog toga je uvedena

kontinuirana ili intermitentna perfuzija hirurške rane ili perifernog nerva, kao način prolongiranja analgezije i smanjenja potrošnje opioida (48). Postoperativna analgezija se može poboljšati kontinuiranim infuzijama lokalnih anestetika kod ortopedskih zahvata, pripravci lokalnih anestetika sa dužim djelovanjem ili pripravci koji sadrže liposome ili polimerne mikrosfere će vjerovatno smanjiti potrebu za kontinuiranom primjenom lokalnih anestetika u budućnosti (49).

Agonisti α -2 receptora

U mnogim kliničkim studijama je pokazano da sistemska primjena α 2-agonista klonidina i deksmedetomidina rezultira sedativnim efektima i smanjenim potrebama za opioidima u perioperativnom period (50). Premedikacija oralnim ili transdermalnim pripravcima klonidina pokazala je smanjenje potrošnje opioida, a u slučajevima istovremene primjene sa neuroaksijalnim blokom i perifernim blokom, prolongiranje analgezije (51, 52). Deksmetomidin je čisti alfa-2-agonist koji takođe smanjuje postoperativni bol i potrošnju opioida (53). Primjena ovog lijeka je praćena povećanom incidencom postoperativne sedacije i bradikardije. U mnogim studijama je pokazano smanjenje anksioznosti, intraoperativne potrošnje analgetika i postoperativne potrošnje analgetika uz poboljšanu analgeziju (54). No, s obzirom da studije izvedene u perioperativnom period uključuju mnoge prateće faktore, teško je razlučiti da li su analgetski efekti ili sedativni efekti odgovorni za smanjenje potrošnje opioida. Analgetsko djelovanje α 2-agonista je izgleda posredovano i supraspinalnim (locus coeruleus) i spinalnim mehanizmima (dorzalni rog sive mase) (55). Deksmetomidin je takođe pokazao antihiperalgezičko djelovanje u eksperimentalnim studijama. Ovaj lijek poboljšava analgetsko djelovanje analgetika bez povećavanja neželjenih efekata (56).

Tabela 1. Potencijalni neželjeni efekti opioida i nekih neopioidnih analgetskih lijekova

Opioidni analgetici	Inhibitori COX	Lokalni anestetici	NMDA antagonisti	alfa 2agonisti
-respiratorna depresija - KVS depresija -GIT disfunkcija -smetnje mikturicije i retencija urina -pruritus i osip -sedacija -tolerancija i ovisnost -imuna disfunkcija	NSAIL -GIT krvarenje -hipokoagulabilnost i krvarenje -disfunkcija renalnih tubula -alergijske reakcije -hipertenzija COX-2 inhibitori -hiperkoagulabilnost -GIT smetnje Acetaminofen -GIT smetnje -hepatotoksičnost -agranulocitoza	-rezidualna motorna slabost -iritacija perifernih nerava -srčane aritmije -alergijske reakcije	Dekstrometorfan -hipotenzija -tahikardija Ketamin -hipertenzija -diplopije, nistagmus -omaglica i konfuzija -srčane aritmije -nauzeja i povraćanje -psihomimetske reakcije	-postoperativna sedacija -hipotenzija -bradikardija

Antagonisti NMDA receptora

Ispitivanje centralne senzitivacije je pokazalo da centralnu ulogu u tom procesu ima NMDA receptor (N-metil-D-aspartat), što je usmjerilo ispitivanje agensa koji mogu inhibirati ove receptore i time smanjiti percepciju bola (57). Inhibicija N-metil-D aspartat (NMDA) receptora može imati snažno analgetsko djelovanje. Ispitivani su raspoloživi antagonisti NMDA receptora: metadon, dekstrometorfan, i ketamin. Svi navedeni agensi imaju sličan afinitet za NMDA receptore. Dekstrometorfan, d-izomer analoga kodeina levorfanola, u kliničkoj je upotrebi kao antitusik više od 40 godina. Ima slab afinitet za mu-opioidne receptore i sedativni efekat. Dekstrometorfan i njegov metabolit, dekstrorfan, su nekompetitivni antagonisti NMDA receptora. Bioraspoloživost i nastup djelovanja su skoro isti nakon i.m. ili i.v. primjene. Neželjeni efekti koji su posredovani dekstromorfanom u većim dozama su hipotenzija i tahikardija (58). (Tabela 1). Dekstrometorfan, koji inhibira centralnu senzitivaciju i NMDA nociceptivne procese u dorzalnom rogu, pokazao se da pojačava analgeziju nakon primjene opioida, lokalnih anestetika, nesteroidnih antiinflammatornih lijekova. U brojnim kliničkim studijama nakon primjene dekstrometorfana perioperativno (u premedikaciji, preinciziono, ili u toku zahvata) pokazalo se da pacijenti imaju manju potrošnju opioida i drugih analgetika, kao i subjektivne procjene intenziteta bola (59). No kod primjene u toku operativnih zahvata na ekstremitetima nije se pokazao efikasan (60). Ketamin je intravenski anestetik koji u subanestetičkim dozama ispoljava analgetske efekte (61). Uprkos nekim studijama o dokazanoj efikasnosti poboljšanja analgezije nakon različitih operativnih zahvata i u različitim kombinacijama sa drugim lijekovima potrebno je napomenuti psihomimetske efekte koji mogu biti neprijatni. Amantadin je antagonist NMDA koji je pokazao i pozitivne i negativne rezultate u postoperativnoj analgeziji. Očigledno su potrebne dodatna ispitivanja ove skupine lijekova da bi se mogla jasno definirati uloga nekompetitivnih inhibitora NMDA receptora.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su snažni antiinflammatorni lijekovi sa analgetskim imunomodulatornim i antiemetičkim efektima. Uprkos poznatoj inhibiciji i fosfolipaze i COX2, uz brojne druge čelijske efekte, tačan mehanizam djelovanja još uvijek nije dovoljno rasvijetljen (62). U nekoliko randomiziranih kliničkih studija ispitivao se utjecaj primjene jedne doze glukokortikoida preoperativno na ishod (63). Rezultati su pokazali poboljšanje analgezije i općeg stanja uz manju incidencu nauzeje i povraćanja (64). Postoperativni analgetski efekti glukokortikoida se nisu mogli primijetiti u prvih nekoliko sati nakon zahvata, u većini studija efekat je bio evidentan nakon nekoliko sati od primjene u toku indukcije. U studiji Aesboa i sar. analgetski efekat betametazona se zamijetio nakon 3h poslije zahvata, a antiemetički efekat u studiji Coloma i saradnika je zamijećen i nakon dužeg perioda (64, 65).

Antikonvulzivi

Antikonvulzivi su efikasni lijekovi u terapiji neuropatskog bola, najvjerovatnije zbog karakteristika stabiliziranja membrane neurona. Gabapentin, strukturalni analog gama-aminobuterne kiseline je uveden u terapiju kao adjuvantni antikonvulziv nakon 1993.godine, u kasnijem periodu se pokazao efikasnim u terapiji različitih vrsta hroničnog bola, uključujući postherpetičku neuralgiju, dijabetičku neuropatiju, inflamatorni bol, trigeminalnu neuralgiju, glavobolje i druga stanja (66). Nakon potvrde analgetskog efekta i kod akutnih stanja u animalnim studijama, gabapentin se uvodi u kliničko istraživanje kao jedna od komponenti multimodalne analgezije u postoperativnom periodu. U zadnjem periodu izvedeno je više randomiziranih kontrolisanih studija o efikasnosti perioperativno primijenjene jedne doze gabapentina kao i metaanalize tih studija u kojima je pokazana efikasnost u smanjenju preoperativne anksioznosti, poboljšanju analgezije u postoperativnom periodu te antiemetičke efekte, kod različitih hirurških zahvata (67,68). No, značajno je naglasiti da nije dovoljno ispitan odnos doza lijeka-efekat, s obzirom na dosta raznoliko doziranje lijeka u različitim studijama. Također treba imati na umu neželjene efekte ovog lijeka: glavobolja, vrtoglavica, ataksija i nekada promjene vidnog polja. Konačno, gabapentin je obećavajući adjuvantni lijek za multimodalnu analgeziju, a buduća istraživanja će pokazati da li je njegova uloga u terapiji postoperativnog bola adekvatno procijenjena.

Esmolol

Antagonisti Beta adrenergičkih receptora se primjenjuju u toku hirurških zahvata sa ciljem smanjenja perioperativnih hemodinamskih promjena. Pokazalo se da esmolol –kardioselektivni antagonist β -1 adrenergičkih receptora ultrakratkog djelovanja, može imati i efekte slične opioidima, sa mogućim bržim oporavkom pacijenta u postoperativnom periodu (69). Na osnovu rezultata manjeg broja studija, esmolol se dosad pokazao kao moguć lijev u multimodalnom pristupu postoperativne analgezije.

Adenozin

Adenozin, endogeni nukleozid, ubikvitarni metabolički intermedijerni spoj u organizmu, ima važnu ulogu u mnogim aspektima čelijskih funkcija, uključujući i neuromodulaciju i neurotransmisiju. Adenozin A1 i A2 receptori su široko zastupljeni u mozgu i kičmenoj moždini, i pripadaju skupini neopioidnih receptora. Potencijal adenozina kao neopioidnog analgetika je ispitivana u kliničkim studijama koje su pokazale potenciranje sedativnih učinaka sedativa i smanjenje potreba za opioidima u postoperativnom periodu (70). Generalno je prihvaćeno da adenozin igra ulogu u nociceptivnim putevima, ali su istraživanja sa ciljem razvijanja agonista adenozin receptora sa pouzdanim analgetskim djelovanjem za stanja akutnog bola u toku (71).

ZAKLJUČAK

Kontinuirano napredovanje u razumijevanju farmakologije bola i analgezije, koje proistječe iz primjene tehnika molekularne biologije i razvoja selektivnih liganda za različite klase receptora uključenih u nociceptivne puteve i transmisiju, je pokazalo da je bol izuzetno kompleksan i dinamičan proces koji uključuje mnoge međusobno povezane i ovisne sisteme neurotransmitera i neuromodulatora u spinalnim ascendentnim i descendentnim putevima i supraspinalno. Opioidni analgetici imaju značajnu ulogu u terapiji srednjeg do izrazitog bola nakon hirurških zahvata. No, adjuvantni neopioidni analgetici će sigurno imati veću ulogu sa razvojem minimalno invazivnih procedura. Dosadašnje studije su pokazale da dobro odabrane kombinacije opioida i neopioidnih lijekova (lokalni anestetici, inhibitori ciklooksigenaze, antagonisti NMDA receptora, agonisti α -2 adrenergičkih receptora, antikonvulzivi, i drugi lijekova kao što su droperidol, neostigmin, magnezijum, esmolol) imaju dobre rezultate. Nova istraživanja i saznanja će sigurno povećati armamentarijum lijekova i tehnika primjene što će osigurati optimalnu postoperativnu analgeziju, koja neće podrazumijevati samo smanjenje skora bola i potrošnje analgetika nego i raniju mobilizaciju pacijenta i prevenciju nastanka komplikacija.

LITERATURA

- Brennan F, Carr DB, Cousins M. Towards pain relief as a human right: a survey medical, ethical and legal background and strategies. *Anesth Analg* 2007; 105:205-21.
- White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. Role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380-96.
- White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S5-S22.
- Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;87(6):1346-53.
- Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
- Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative Hemorrhage With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use After Tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1086-1089.
- Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
- Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia – Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- Niv D, Lang E, Devor M. The effect of preemptive analgesia on acute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999;65:127-40.
- Campbell WI, Kendrick R, Patterson C. Intravenous diclofenac sodium: does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia* 1990;45:763-6.
- Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth* 2001;48:105-14.
- Wu CT, Yeh CC, Yu JC, et al. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:63-8.
- Fu ES, Miguel R, Scharf JE, et al. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 34:1086-90.
- Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, Sessler DI, Chauvin M, Fletcher D. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007; 104(6):1521-7.
- Motamed C, Mazoit X, Ghanouchi K, et al. Preemptive intravenous morphine-6-glucuronide is ineffective for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2000;92:355-60.
- Hanlon DM, Colbert ST, Keane PW, et al. Preemptive bupivacaine offers no advantages to postoperative wound infiltration in analgesia for outpatient breast biopsy. *Am J Surg* 2000;180:29-32.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.
- Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73.
- Nakagawa K, Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. *J Vet Med Sci* 2007;69(9):939-44.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-17.
- Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
- White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9(1):76-82.
- Hamilton G.R., Baskett F.T. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anesth* 2000; (47):367-374.
- Stoelting K.R. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991. pp. 70-101.
- Friderichs E. Opioids. In: Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B, eds. *Analgesic*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2002. pp.127-130.
- Trescot M.A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology, *Pain Physician* 2008; 11:S133-S153 www.painphysicianjournal.com
- Stein C, Comisel K, Haimerl E, et al. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325: 1123-6.
- Vintar N, Rawal N, Veselko M. Intraarticular patient-controlled regional anesthesia after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction: ropivacaine/morphine/ketorolac versus ropivacaine/morphine. *Anesth Analg* 2005;101(2):573-8.

29. Axelsson K, Gupta A, Johanson E, Berg E, Ekbäck G, Rawal N, Enström P, Nordensson U. Intraarticular administration of ketorolac, morphine, and ropivacaine combined with intraarticular patient-controlled regional analgesia for pain relief after shoulder surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2008;106(1):328-33.
30. Cristoph T, Buschmann .Cyclooxygenase Inhibitor: From NSAIDs to Selective COX-2 Inhibitors in Analgesics. Edited by H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann. Important Pharmaceuticals and Intermediates. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2002. pp:13-124.
31. von Gunten J.T. Pharmacologic Therapies for Pain in Current Diagnosis & Treatment of Pain, 1st Edition © McGraw-Hill, Chicago, Ed. Von Roenn J H., Paice J.A., Preodor E.M. 2006, 21-26.
32. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, et al. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg* 2004; 98:336-42.
33. Malan TP Jr, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;98:950-6.
34. Mukherjee D, Nissen S.E, Topol E. Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors . *JAMA*. 2001;286:954-959.
35. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
36. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88:72-7.
37. Rømsing J, Møiniche S, Dahl JB Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):215-26.
38. Hiller A, Meretoja OA, Korpela R, Piiparinen S, Taivainen T. The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1365-71.
39. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2006;97(2):226-31.
40. Schug A.S, Sidebotham D, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain, *Anesth Analg* 1998;87:368-72)
41. Beaussier M, Weickmans H, Paugam C, Lavazais S, Baechele JP, Goater P, Buffin A, Loriferne JF, Perier JF, Didelot JP, Mosbah A, Said R, Lienhart A. A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients. *Anesth Analg*. 2005 May;100(5):1309-15
42. Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (Paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg* 2005; 101(1): 90 - 96.
43. Stoelting K.R. Local Anesthetics. In: Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed. J.B. Lippincott Company. Philadelphia, 1991. pp148-171.
44. Bloms-Funke P. Voltage-gated Ion Channels. In: Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, eds. Analgesics. Weinheim Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, , 2002.p:297-303.
45. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990;70:29-35.
46. Joris J, Thiry E, Paris P, et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995;81:379-84.
47. Lee A, Boon D, Bagshaw P, Kempthorne P. A randomized double-blind study of interpleural analgesia after cholecystectomy. *Anaesthesia* 1990;45:1028-31.
48. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolì G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:166-72.
49. Taddio A, Soin HK, Schuh S, Koren G, Scolnik D. Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2005 Jun 21;172(13):1691-5., www.cmaj.ca
50. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153-8.
51. Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg* 2000;91:393-7.
52. Singelyn FJ, Gouverneur JM, Robert A. A minimum dose of clonidine added to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 1996;83:1046-50.
53. Sites BD, Beach M, Biggs R, Rohan C, Wiley C, Rassias A, Gregory J, Fanciullo G. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1083-8
54. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153-8.
55. Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, Maze M. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 1998; 87: 941-8.
56. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
57. Grace RF, Power I, Umedaly H, et al. Preoperative dextromethorphan reduces intraoperative but not postoperative morphine requirements after laparotomy. *Anesth Analg* 1998; 87:1135-8.
58. Wu CT, Yu JC, Yeh CC, et al. Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1999;88:1331-4.
59. Weinbroum AA, Gorodezky A, Niv D, Ben-Abraham R, Rudick

- V, SzoldA. Dextromethorphan attenuation of postoperative pain and primary and secondary thermal hyperalgesia. *Can J Anaesth* 2001;48:167–74.
60. Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS, Young D. Large-dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient-controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2001;92:448–54.
61. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systemic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.
62. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses. Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55–89.
63. Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg*. 2007;105(2):481-6.
64. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998;87:319–23.
65. Coloma M, Duffy LL, White PF, Tongier WK, Huber PJ Jr. Dexamethasone facilitates discharge after outpatient anorectal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:85–8.
66. Mao J, Chen L.L. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-687.
67. Fassoulaki A, Triga A, Melemani A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101:1427–32.
68. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53:461–9.
69. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:1633–8
70. Zarate E, Sa Rego MM, White PF, Duffy L, Shearer V, Griffin D.J, Whitten C. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 956–63.
71. Sneyd JR, Langton JA, Allan LG, Peacock JE, Rowbotham DJ. Multicentre evaluation of the adenosine agonist GR79236X in patients with dental pain after third molar extraction. *Br J Anaesth*. 2007;98(5):672-6.

Adresa autora:
 Dr.mr.med. Meldijana Omerbegović
 Klinika za anesteziju i reanimaciju
 Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
 71000 Sarajevo
 Bolnička 25,
 Bosna i Hercegovina
 Tel. ++387 (33) 297576, e-mail: meldi@bih.net.ba

Naš prilog redukciji kardiovaskularnih bolesti !
Our contribution in reduction of cardiovascular diseases !

**život
 treba
 zdravlje**

**BOLESTI SRCA I KRVOTOKA
 ODGOVORNE SU ZA 50% SVIH SMRTI**

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO • ZAVOD ZDRAVSTVENOG OSIGURANJA KANTONA SARAJEVO

INTERDISCIPLINARNI ASPEKTI DIABETES MELLITUSA I SAVREMENI SISTEMI ZA CILJANU DOSTAVU LIJEKOVA

INTERDISCIPLINARY ASPECTS OF DIABETES MELLITUS AND NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS

Amira Dedić^{1*}, Bećir Heljić², Amira Redžić³, Edina Vranić⁴, Zeliya Velija-Ašimi²

¹Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Bolnička 4a, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Department of Oral Medicine and Periodontal Diseases, Faculty of Dental Medicine, University of Sarajevo, Bolnička 4a, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Klinika za endokrinologiju, diabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Clinic of Endocrinology, Diabetes Mellitus and Metabolic Diseases, University of Sarajevo Clinics Centre, Bolnička 23, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

³Katedra za biologiju sa humanom genetikom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Čekaluša 90, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Department of Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine, University of Sarajevo, Čekaluša 90, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

⁴Katedra za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Čekaluša 90, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Sarajevo, Čekaluša 90, 71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

*Kontakt autor-Corresponding author

SAŽETAK

Diabetes mellitus je grupa kompleksnih multisistemskih metaboličkih poremećaja, karakteriziranih relativnom i apsolutnom insuficijencijom sekrecije inzulina. Zbog hronične hiperglikemije u organizmu se razvijaju komplikacije na različitim sistemima i organima. Imaju karakter progrediranja, ireverzibilnog su toka sa funkcionalnim i organskim oštećenjima koja utječu na kvalitet života. Stoga klinički imperativ u pristupu ovim pacijentima treba biti interdiscipliniran, sa aspekta medicinskih, stomatoloških i farmaceutskih subspecijalnosti. Apsorpcija lijeka putem oralne mukoze može se poboljšati produžavanjem vremena kontakta sistema za isporuku lijeka ("drug delivery system") ili produžavanjem vremena zadržavanja lijeka na oralnom kavitetu. Dizajniranje sistema za isporuku lijeka koji oslobađa lijek tokom definiranog vremenskog perioda, ostajući pri tome u bliskom kontaktu sa bukalnom sluznicom, posebno je značajno za lijekove koji se moraju primjenjivati kroz duži vremenski period, bilo da se radi o

lokalnoj ili sistemskoj primjeni. Ovi sistemi omogućavaju direktni pristup sistemskoj cirkulaciji, izbjegavajući pri tome efekat prvog prolaza i degradaciju lijeka u gastrointestinalnom traktu, jednostavnost administracije kao i prekid isporuke lijeka ukoliko se za to ukaže potreba. Posebnu vrijednost ovih sistema predstavlja njihova poboljšana bioraspodjelivost i prihvatljivost za pacijente.

Ključne riječi: diabetes mellitus, glikolizirani hemoglobin A, oralni status, savremeni sistemi za ciljanu dostavu lijekova

ABSTRACT

Diabetes mellitus belongs to the group of complex multisystemic metabolic disorders, characterised by relative and absolute insufficiency of insulin secretion. As a result of chronic hyperglycemia, different complications can be developed on several systems and organs. These complications are progressive, irreversible and cause functional and organic lesions influencing the quality of life.

Therefore, interdisciplinary approach to these patients is clinical imperative, concerning different medical, stomatological and pharmaceutical subspecialties. The absorption of drugs by the oral mucosal route can be improved by increasing the contact time of the drug delivery system or residence time of the drug in the oral cavity. Designing a delivery system that can release the drug over the extended period of time, staying in close contact with the buccal mucosa, is necessary for drugs that have to be administered over an extended period of time for local or systemic action. These systems provide direct entry into the systemic circulation thus avoiding the hepatic first-pass effect and degradation in the gastrointestinal tract, ease of administration, and the ability to terminate delivery when required. Among the other values, they offer improved bioavailability and high patient acceptance.

Key words: diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin A, oral status, novel drug delivery systems

UVOD

Diabetes mellitus je grupa kompleksnih multisistemskih metaboličkih poremećaja karakteriziranih relativnom ili apsolutnom insuficijencijom sekrecije inzulina i/ili multikauzalnom otpornošću metaboličkog djelovanja inzulina na ciljna tkiva (1). Diabetes mellitus je jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja koji zahvata do 7% svjetske populacije. Prema procjeni Međunarodne federacije za diabetes mellitus broj dijabetičnih pacijenata će dostići 300 miliona do 2025. godine. Ovaj hronični metabolički poremećaj metabolizma, ugljenih hidrata, proteina, masti, vode i elektrolita izaziva patofiziološke promjene organskih sistema (2). Hiperglikemija je kompleksno-posljedična manifestacija diabetes mellitusa, a u osnovi se radi o sveobuhvatnom multisistemskom oboljenju. To je sistemska bolest sa brojnim komplikacijama koje utječu na kvalitet i dužinu života. Učestalost i težina dijabetičnih komplikacija povezana je sa trajnom hiperglikemijom i dužinom trajanja diabetes mellitusa. Vaskularne komplikacije nastaju kao posljedica ateroskleroze i mikroangiopatija (3,4). Povećano odlaganje lipida, stvaranje ateroma i povećana debljina arterijskih stijenki, primjetna je u većim krvnim žilama. U stijenkama većih krvnih žila dolazi do nakupine glikoziliranih proteina, koji su krajnji proizvod uznapredovale glikozilacije AGE. Stvaranje AGE utječe na strukturu i funkciju zahvaćenog tkiva (5,6). Mikrovaskularna oštećenja izazivaju proliferaciju endotelnih stanica, promjene u bazalnoj membrani endotela, kao i promjene u funkciji endotelnih stanica.

Genetski aspekt diabetes mellitusa

Mogu postojati i genetske predispozicije za razvoj dijabetičnih komplikacija. Pojava inzulinozavisnog diabetes mellitusa u većeg broja članova jedne familije usmje-

nila je naučna istraživanja na analizu nasljedne materije. Prva istraživanja su potvrdila da nosioci inzulinozavisnog diabetes mellitusa pokazuju određene zajedničke karakteristike. U fokusu ovih ispitivanja su limfociti koji se kod pacijenata sa diabetes mellitusom transformiraju u stanice sposobne da izvrše razaranje b-stanica, Langerhansovih otočića i tako promijene funkciju pankreasa. Ispitivanjem je izdvojena sekvencija HLA-antigena (alela) na hromozomu 6, koji je ciljno mjesto za koje se vjeruje da je odgovorno za nastanak inzulinozavisnog diabetes mellitusa. Genetska sklonost za inzulinozavisni diabetes mellitus je vezan za postojanje HLA-antigena. Potvrđena je veća učestalost inzulinozavisnog diabetes mellitusa sa HLA-antigenom HLA-B8, HLA-B15, HLA-D3 i HLA-D4 (7). Monogenske forme diabetesa, početak zrelosti diabetesa mladih MODY su bile identificirane u MODY 1-6 prema mutiranim genima, koji time što su izraženi u b-stanicama pankreasa potvrđuju na molekularnom nivou kliničku prezentaciju, MODY kao formu diabetes mellitusa, sa deficitom izlučivanja inzulina (8).

Imunološki aspekt diabetes mellitusa

Brojni naučni radovi ističu važnost imunoloških zbivanja kod pacijenata sa diabetes mellitusom. Sa aspekta imunologa, inzulinozavisni diabetes mellitus je imunološki uvjetovan destrukcijom b-stanica, Langerhansovih otočića i promjenama njihove sekrecijske funkcije. U ovaj proces su uključene stanice periferne krvi i prisustvo antitijela protiv b-stanica. To se očituje porastom T-limfocita koji sadrže HLA-DR antigen. Bez obzira odakle antigen potječe, veže se za njegove HLA-receptore. Identificirani su brojni parametri uključeni u imunološke procese, koji razaraju b-stanice Langerhansovih otočića. Marker diabetes mellitusa su: antitijela protiv stanica Langerhansovih otočića pankreasa, autoantitijela protiv inzulina, polispecifična i monospecifična antitijela koja prate porast CD-5 b-limfocita i vežu se za njihov antigen pri čemu izostaju promjene T i B limfocita u cirkulaciji, proliferacija CD-4 T limfocita (8). Parametri koji se odnose na imunološki aspekt diabetes mellitusa imunološkim procesima dovode do razaranja b-stanica Langerhansovih otočića ili promjene njihove sekrecije. U imunološkim procesima prominentno mjesto pripada toksičnim CD-8-T limfocitima. Korisne rezultate treba očekivati od analize površine limfocita i strukture receptora, te mogućnosti stvaranja autoantitijela protiv CD-8-T toksičnih limfocita (7).

Stomatološki aspekt diabetes mellitusa

Eksperimentalna i klinička istraživanja ukazuju da je diabetes mellitus faktor rizika za učestalost oralnih i parodontalnih bolesti. Stepenn regulacije diabetes mellitusa je ekvivalent težine kliničke slike gingivitisa i parodontitisa. Patofiziološki mehanizmi gingivitisa i parodontitisa kod pacijenata sa diabetes mellitusom odgovaraju klasičnim komplikacijama na drugim tkivima i organima.

Etiopatogeneza parodontitisa kod pacijenata sa diabetes mellitusom se zasniva na: mikroangiopatijama; AGE supstancama; povećanoj resorpciji, a smanjenoj sintezi kolagena; povećanju vrijednosti glukoze u pljuvački i gingivalnoj tečnosti; narušenom celularnom imunitetu, proliferaciji CD-4-T limfocita; promjenama u funkciji polimorfonuklearnih leukocita (PMN); poremećenoj hemotaksi i fagocitozi; promijenjenoj subgingivalnoj bakterijskoj flori-Capnocytophaga. Implikacije diabetes mellitusa u orofacijalnoj regiji očituju se na: dentalni, parodontalni, oralni, sekretorni i protetski status.

Dentalni status

Međuzavisnost diabetes mellitusa i karijesa se očituje kao:

- uticaj karioznih zuba na diabetes mellitus
- uticaj diabetes mellitusa na kariozne zube

Parodontalni status

Parodontalna alteracija je znatno veća kod slabo reguliranog diabetes mellitusa. Istraživanja (9, 10) su potvrdila da je kod pacijenata sa diabetes mellitusom rizik gubitka epitelnog pripoja i gubitka alveolarne kosti trostruko veći u poređenju sa osobama bez diabetes mellitusa. Kod pacijenta sa lošom regulacijom diabetes mellitusa kao i kod novootkrivenog, popratni ili inicijalni simptomi su multipli parodontalni apscesi (Slika 1.)

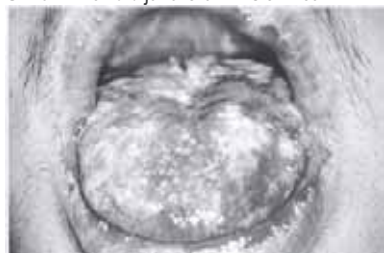
Slika 1. Multipli parodontalni apscesi



Oralni status

Oralna kandidijaza je oportunistička infekcija, koja se javlja kod dvije trećine pacijenata sa visokim rizikom. Autori na osnovu svojih istraživanja zaključuju da je etiologija oralne kandidijaze kod pacijenata sa diabetes mellitusom kompleksan problem i nije rezultat jednog uzroka, nego kombinacija više različitih rizičnih faktora. Pacijenti sa diabetes mellitusom su riziko pacijenti za povećanu adherencu *Candida albicans* na oralnim sluznicama (11) (Slika 2.).

Slika 2. Kandidijaza oralnih sluznica



Sekretorni status

Salivarni status kod pacijenata može biti inicijalni simptom diabetes mellitusa sa popratnim pečenjem i žarenjem oralnih sluznica. Promjene u sekretornoj redukciji kod pacijenata sa diabetes mellitusom se povezuju sa neuropatijom autonomnog nervnog sistema. Sekretciju pljuvačke regulira simpatikus i parasimpatikus (12). Favorizirajući faktori za "sindrom pečenja usta" kod pacijenata sa diabetes mellitusom su: neregulirana metabolička kontrola (HbA1c); loša oralna higijena; xerostomia; povećana viskoznost pljuvačke; povećana fermentativna aktivnost pljuvačke; pH vrijednost pljuvačke (acidoza); deficit imunoglobulina u pljuvački i gingivalnoj tečnosti (IgA, IgM); glikosialia; pozitivan nalaz na *Candida albicans*; medikamenti (sedativi, antihipertenzivi, antibiotici i kortikosteroidi); galvanski članak.

Protetski status

Klinički evidentna protezna stomatopatija kod pacijenta je multikauzalne etiologije. Protetski mobilni radovi su problem za pacijente sa diabetes mellitusom. Autori su u 80% slučajeva potvrdili protezne stomatopatije kod pacijenata sa diabetes mellitusom, u poređenju sa kontrolnom grupom i zastupljenošću istog u 50 % slučajeva (13). Objašnjenje nalaze u lošoj regulaciji diabetes mellitusa, nedovoljnoj oralnoj higijeni i higijeni mobilnih protetskih radova, akumulaciji enormnih naslaga mikrobiološkog plaka, povećanoj adherenciji *Candida albicans* na protetskim radovima i kontinuiranom nošenju mobilnih protetskih radova noću (13) (Slika 3.)

Slika 3. Protezna stomatopatija



Komplikacije diabetes mellitusa na drugim organima

Dijabetička retinopatija

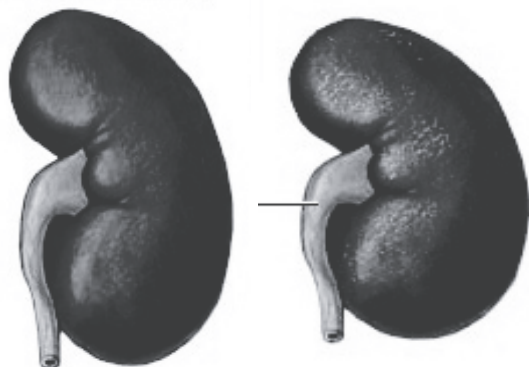
Slika 4. Dijabetička retinopatija



Najčešća komplikacija kod pacijenta sa diabetes mellitusom je dijabetička retinopatija. Rizik razvoja dijabetičke proliferativne retinopatije je u korelaciji sa povišenim vrijednostima HbA1c. Istraživanja Agardha kod pacijenata sa inzulinskim diabetes mellitusom ukazuju da su dužina trajanja bolesti više od deset godina, loša metabolička kontrola, hipertenzija, te viši nivo proteinurije faktori rizika u razvoju dijabetičke retinopatije (14) (Slika 4.).

Dijabetička nefropatija

Slika 5. Dijabetička nefropatija



a) zdrav bubreg

b) bubreg kod diabetes mellitusa

Dosadašnja istraživanja su potvrdila da se kod 50% pacijenata sa inzulinskim diabetes mellitusom razvija dijabetička nefropatija, uz posljedičnu terminalnu insuficijenciju bubrega. Klinički trijas dijabetičke nefropatije čini: povišen bubrežni prag za glukozu, hipertenzija, proteinurija (7) (Slika 5).

Dijabetička dermatopatija

Slika 6. Karbunkule stopala



Mikroangiopatije i mikrocirkulatorni poremećaji kože, smanjen imunološki odgovor na bakterijsku i gljivičnu infekciju, suhoća kože i patogenetski mehanizmi diabetes mellitusa modificiraju patologiju dermatopatija (Slika 6.).

Medicinski protokol za pacijente sa diabetes mellitusom

Ovaj protokol sačinjavaju: retrospektiva kliničke medicinske evaluacije (historija bolesti); porodična geneza; genetska predispozicija-gojaznost; laboratorijska identifikacija; HbA1c metabolička kontrola; mikrobiološka identifikacija; imunološka identifikacija; ljekarski nalaz i mišljenje endokrinologa-dijabetologa; komplikacije-nalaz ljekara specijaliste; samokontrola; nutritivni dijabetični program; biološka otpornost; fizička aktivnost-sport. Neophodno je inkorporirati stomatološki status-nalaz u medicinski protokol.

Preporuke za stomatološke tretmane pacijenata sa diabetes mellitusom

Pacijenti sa diabetes mellitusom su zahtjevni i strogo selektivni. Ponekad su riziko pacijenti za stomatološke intervencije. Ljekar stomatolog treba se fokusirati na slijedeće:

- sagledati kompletnu medicinsku dokumentaciju
- vrijednosti metaboličkih parametara su osnov za indikacije stomatoloških tretmana
- nivo kontrole diabetes mellitusa je dobra ako su vrijednosti HbA1c, manji od 7,6%, a loša ako su vrijednosti HbA1c veće od 8,5%.
- pismeni medicinski dokument interniste ili endokrinologa za saglasnost za stomatološke tretmane uz premedikaciju uložiti u stomatološki karton
- pred stomatološku intervenciju bilo bi poželjno pacijente sa diabetes mellitusom provesti kroz medicinsku profilaksu
- konsultirati endokrinologa i farmakologa za eventualne neželjene efekte
- ljekar stomatolog pacijente sa diabetes mellitusom dijagnostičkom procedurom upućuje specijalistima ovisno o oralnoj patologiji.

Farmakološki aspekt diabetes mellitusa

Farmakološka premedikacija ima za cilj prevenciju komplikacija u toku i poslije stomatoloških tretmana. Sadrži slijedeće komponente: antibiotsku, antistresnu, imunološku, antiseptičku i dezinficijentnu profilaksu.

Novi, savremeni farmaceutsko-tehnološki spoznaji

Sistemi za ciljanu dostavu lijekova ("Drug delivery systems")

Apsorpcija lijeka putem oralne mukoze može se poboljšati produžavanjem vremena kontakta sistema za isporuku lijeka ("drug delivery system") ili produžavanjem vremena zadržavanja lijeka na oralnom kavitetu. Dizajniranje sistema za isporuku lijeka koji oslobađa lijek tokom definiranog vremenskog perioda, ostajući pri tome u bliskom kontaktu sa bukalnom sluznicom, posebno je značajno za lijekove koji

se moraju primjenjivati kroz duži vremenski period, bilo da se radi o lokalnoj ili sistemskoj primjeni. Bioadhezija podrazumijeva vezivanje dva materijala (od kojih je barem jedan biološkog porijekla) među površinskim silama. Ukoliko je biološka membrana prekrivena mukusom, riječ je o mukoadheziji. Bioadhezivni sistemi pokazuju sposobnost povećavanja bukalne permeacije peptida (npr. insulintropički peptid), uglavnom povećanjem direktnog fizičkog kontakta sa mukozom. Na taj način se postiže ciljana dostava lijeka u/i kroz mukozno tkivo. Hidrokoloide i hidrogeli (topivi i netopivi u vodi) koriste se u formuliranju bioadhezivnih sistema. Ovi sistemi omogućavaju direktni pristup sistemskoj cirkulaciji, izbjegavajući pri tome efekat prvog prolaza i degradaciju lijeka u gastrointestinalnom traktu, jednostavnost administracije kao i prekid isporuke lijeka ukoliko se za to ukaže potreba. Posebnu vrijednost ovih sistema predstavlja njihova poboljšana bioraspoloživost i prihvatljivost za pacijente (15,16).

ZAKLJUČAK

- Oralna i parodontalna patologija kod pacijenata sa diabetes mellitusom nameću klinički imperativ za interdisciplinarnim pristupom i učešćem stomatologa u konzilijarnom timu.
- Stomatološke preglede neophodno je inkorporirati u medicinsku dokumentaciju pacijenta
- Implementirati preventivne programe za oralno zdravlje
- Preporuke za primjenu savremenih sistema za dostavu lijekova ("drug delivery systems")
- Multidisciplinarni pristup će riješiti osobne dileme stomatologa i prevenirati i/ili smanjiti moguće komplikacije koje mogu nastati tokom njihovog tretmana

LITERATURA

1. Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases* 2004; 10: 187-200.
2. Adegate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of Diabetes Mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1084: 1-29.
3. Steinberg D. Diabetes and atherosclerosis. In: Porte D, Sherwin RS, editors. *Diabetes mellitus*, 5th ed. Stamford (CT): Appleton&Lange; 1997.

4. Klein R. Retinopathy and other ocular complications in diabetes. In: Porte D, Sherwin RS, editors. *Diabetes mellitus*, 5th ed. Stamford (CT): Appleton&Lange; 1997.
5. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
6. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interactions AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 586-600.
7. Heljić B. i sur. *Diabetes mellitus, klinički aspekti*. Sarajevo: Jež; 2002.
8. Hansen L, Pedersen O. Genetic of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 5: 122-135.
9. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-130.
10. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-536.
11. Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, Hayes JR, Bell PM, Lamey PJ. Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1999; 16(8): 675-679.
12. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L, Töyry J, Alakujala P, Keinänen S, Uusitupa M. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. The role of the automatic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 69-76.
13. Emami E, Séguin J, Rompré PH, de Koninck L, de Grandmont P, Barbeau J. The relationship of myceliated colonies of *Candida albicans* with denture stomatitis: an in vivo/in vitro study. *Int J Prosthodont* 2007; 20(5): 514-520.
14. Agardh E, Torfvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *J Intern Med* 1989; 266: 47-52.
15. Senel S, Hincal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J Control Release* 2001; 72: 133-144.
16. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery — A promising option for orally less efficient drugs *J Control Release* 2006; 114: 15-40.

Adresa autora:

Prof. dr. Amira Dedić
Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Sarajevu,
Bolnička 4a, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Tel: ++387-33-442-094

“FACE-TO FACE” - ALTERNATIVNA METODA OROTRAHEALNE INTUBACIJE KOD TRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

FACE-TO-FACE – ALTERNATIVE METHODS FOR OROTRACHEAL INTUBATION IN TRAUMATIZED PATIENTS

Sladana Anđelić*

Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, 11000 Beograd, Srbija
Institute for Emergency Medical Care, 11000 Beograd, Srbija

*Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

U radu hitne medicinske pomoći (HMP) česte su situacije u kojima nije moguće pozicionirati glavu pacijenta u adekvatnom položaju neophodnom za izvođenje endotrahealne intubacije. Prehospital trauma life support predlaže u takvim situacija “face to face” metodu intubacije. Bazični koncept ove metode zahteva dobru preoksigenaciju pacijenta kiseonikom pod visokim protokom pre pokušaja intubacije, neprekidnu manuelnu stabilizaciju glave i vrata tokom izvođenja intubacije i trajanje prekida u ventilaciji pacijenta od najduže 20-30 sec.

Provođenje **“face-to-face” metode intubacije**. Za izvođenje ove metode intubacije potrebna su najmanje dva člana ekipe HMP pri čemu medicinski tehničar vrši manuelnu stabilizaciju glave i vrata u neutralnom položaju a lekar se postavlja čeonu tj, položajem face-to-face u odnosu na pacijenta. Lekar najpre dršku laringoskopa hvata desnom rukom a vrh špatule je u položaju nagore (suprotno normalnoj tehnici intubacije). Nakon otvaranja pacijentovog disajnog puta levom rukom, lekar uvodi špatulu laringoskopa u pacijentovu usnu šupljinu, vrši lagani pritisak jezika nadole uz neznatno povlačenje donje vilice napred do vizualizacije epiglotisa. Nakon toga se levom rukom uvodi endotrahealni tubus između pacijentovih glasnih žica do željene dubine. Kada je pacijent intubiran kaf se naduva vazduhom pomoću šprica. Treći član ekipe ako je prisutan spaja ambu balon sa ET i proverava pravilnu poziciju ET.

Zaključak: Primena “face-to-face” metode intubacije je pogodan način obezbeđivanja i održavanja disajnog puta u kardio-pulmonalno-cerebralnoj reanimaciji (KPCR) traumatizovanih pacijenata i često od presudnog značaja za njihovo preživljavanje. Međutim, rezervisana je samo za profesionalce koji su dobro verzirani za izvođenje ove tehnike.

Ključne reči: orotrahealna intubacija, traumatizovani pacijenti, face-to-face metoda

ABSTRACT

Within the very frame of the activities concerning Emergency Medical Aid Department, there are occasions when it is hard to position the head of the patient at an adequate position necessary for endotracheal intubation. Prehospital trauma life support suggests ‘face to face’ intubation method in these situations. With patients having suffered injuries in accidents, this method is indicated prior to taking the patient out of the vehicle; in this case, the patient is in the seated position. The basic concept of this method demands a good preoxygenation of the patient with the oxygen under a high flow prior to intubation attempt, constant manual stabilisation of the head and neck in the course of carrying out of the intubation and the time stoppage in ventilation of the patient up to 20-30seconds. ‘Face-to-face’ method of intubation and its application. For this method of intubation and its application, at least two members of the Emergency Medical Aid team are required which means that medical technician is to carry out manual head and neck stabilization into a neutral position, while the practitioner is to make the so-called ‘face-to-face’ position in relation to the patient. Initially, the practitioner is to firmly keep the handle of the laryngoscope by his right hand and the top of the spatula is in the upward position (contrary to the normal intubation technique). On the opening of the respiratory ways in the patient by a left hand, the practitioner is to position and put the laryngoscope spatula in the patient’s mouth, press slightly the tongue downward together with a slight lower jaw withdrawal straight up to the epiglottis visualisation. After that, endotracheal tubus is applied by a left hand and between patient’s glottis up to the desired depth. After the patient’s being intubated cuff is to be inflated with air by the syringe. The third member of the team, if present, connects ambu balloon with ET and checks the right position of ET. Conclusion: ‘Face-to-face’ intubation method and its application is the suitable way how to provide and maintain respiratory ways in cardiopulmonary-cerebral resuscitation (CPCR), in the

patients with trauma and is often crucial for their survival. However, it is reserved only for professionals who are highly trained for this technique.

Key words: orotracheal intubation, traumatized patient, face-to-face method

UVOD

Kompromitovani disajni put je najčešći uzrok smrti ili pogoršanja stanja kod traumatizovanih pacijenata (1). Retko koji postupak u urgentnoj medicini je važniji od zbrinjavanja disajnog puta. Razvoj urgentne medicine i reanimatologije doveo je do potrebe da endotrahealnu intubaciju kao veštinu svladaju i lekari HMP (2). Endotrahealna intubacija je metoda kojom treba hitno uspostaviti prohodnost disajnih puteva pacijenata bez svesti i koja je često presudna za njegovo preživljavanje. Indikovana je kod pacijenata sa respiratornim ili kardiorespiratornim ar-estom, kod traumatskih povreda, opekotina, intoksikacija itd. Međutim, mora se priznati da izvođenje intubacije u bolničkim uslovima i na ulici teško da može predstavljati istu stvar. Iako se endotrahealna intubacija smatra standardom zbrinjavanja vazdušnog puta kritično obolelog na terenu, ovu veštinu nije lako steći, održati, a ni izvesti. Faktori koji doprinose neuspešnom pokušaju intubacije su, naročito kod traumatizovanih (3), pored neadekvatne sedacije, agitiranosti, i nedostatka iskustva reanimatora, potreba za in line stabilizacijom vratne kičme i reaktivni refleksi disajnog puta koji mogu biti prisutni i kod pacijenata sa GKS od 3. Dobro uvežbana ekipa HMP primenom neuromišićnih relaksanata i sedativa bi teorijske uslove za intubaciju približila idealnim. Osim endotrahealne, postoje i nazotrahealna, digitalna, farmakološki indukovana, face-to-face, i retrogradna intubacija. Kada prehospitalno osoblje nije vešto u endotrahealnoj intubaciji, ili se radi o otežanoj intubaciji, prihvatljive alternative su i Combitube, laringealna maska (LMA), ProSeal LMA i laringealni tubus. Sva ova istraživanja pokazuju da postoji potreba za ponovnom procenom zlatnog standarda za prehospitalno zbrinjavanje vazdušnog puta tokom KPR

KRITERIJUMI ZA DONOŠENJE ODLUKE O PREHOSPITALNOJ INTUBACIJI

Prilikom donošenja odluke o intubaciji pacijenta na terenu potrebno je razmotriti :

1. Da li je pacijentu prohodan disajni put?
2. Može li pacijent zaštititi disajni put?
3. Da li je pacijent dovoljno ventiliran?
4. Da li je pacijent dovoljno oksigeniran?
5. Mora li pacijent biti intubiran?

Svaki pacijent kod koga je odgovor na prva četiri pitanja negativan, mora biti intubiran.

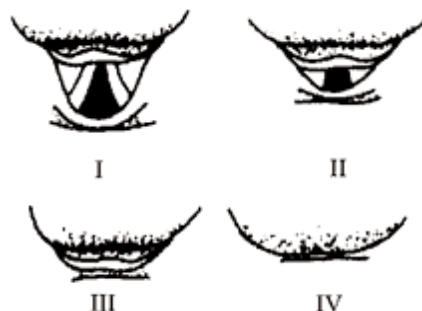
OTEŽANA INTUBACIJA

Endotrahealna intubacija predstavlja zlatni standard prehospitalnog zbrinjavanja disajnog puta u hitnim stanjima, kao i osiguravanja disajnih puteva u hospitalnim uslovima uključujući hitna stanja i elektivne operativne zahvate. Endotrahealna intubacija u operacionoj sali predstavlja jednostavni rutinski postupak, međutim otežana intubacija može u nekim slučajevima izazvati i smrt pacijenta. Na terenu je to sve potencirano znatno lošijim uslovima za korektan postupak i nedostatkom edukovanog osoblja i opreme. Otežana intubacija zapravo predstavlja situaciju u kojoj iskusni anesteziolog ni nakon tri pokušaja ne uspe intubirati bolesnika. Učestalost otežane intubacije u prehospitalnoj kardiopulmonalnoj reanimaciji je različita za pojedine studije. U hospitalnim uslovima učestalost otežane intubacije kreće se od 3-18% a nemoguća intubacija oko 0,05% (5). Smrt uzrokovana nemogućnošću intubacije iznosi 2-7 slučajeva na 100.000 anestezija. Kod pacijenata u komi u prehospitalnim uslovima incidenca otežanih intubacija iznosi 20% (6). Komplikacije vezane za hitne intubacije u hospitalnim uslovima su od 9 do 56% i povezane su sa ezofagealnom pozicijom tubusa. U prehospitalnim uslovima procenat otežanih intubacija medicinskog osoblja je 5,3%, a procenat nemogućih intubacija 1,1%.

Otežana intubacija je u odnosu na vidljivost epiglotisa i glasnih žica tokom laringoskopije, podeljena na klase (Slika 1) (7):

- Klasa I: glasne žice su vidljive
- Klasa II: glasne žice su delimično vidljive
- Klasa III: vidljiv je samo epiglotis
- Klasa IV: ne vidi se ni epiglotis.

Slika 1. Četiri klase otežane intubacije (klasa I: glasne žice su vidljive; klasa II: glasne žice su samo delimično vidljive; klasa III: vidljiv je samo epiglotis; i klasa IV: ne vidi se ni epiglotis)



Otežana intubacija može biti očekivana ili neočekivana. U prehospitalnim uslovima, prvenstveno u teškim traumatskim događajima treba posebnu pažnju obratiti na otkrivanje takvih pacijenata.

Kao uzroci se izdvajaju: osim anatomske varijacije (kongenitalne i stečene deformacije lica i gornjih disajnih puteva, protrudirani zubi, reumatoidni artritis i ankilozni spondilitis,

itd), tumori usta i grla, velika struma, prekomerna telesna težina, trudnoća, znatne povrede lica i vrata, infekcije (apscesi) itd. Međutim otežana intubacija može biti i posledica alergijske manifestacije ili jednostavno posledica činjenice da se radi o pacijentu ili unesrećenom sa punim želucem. Rizičnim se smatraju i svi pacijenti sa multiplim povredama, posebno povredom glave i edemom mozga (povraćanje). Da bi se prevenirala mogućnost aspiracije ukoliko nema kliničkih znakova povrede vratne kičme, skidamo Šancov okovratnik i izvodimo kompresiju na krikoidnu hrskavicu ili izvodimo modifikovani Jaksonov manevar (cervikalna fleksija) pre pokušaja laringoskopije. Pri povredama lica to nije moguće već trenutno donosimo odluku o drugim metodama za otvaranje disajnog puta.

AKRONIM ZA PREDIKCIJU OTEŽANE INTUBACIJE - MEDICTUBES

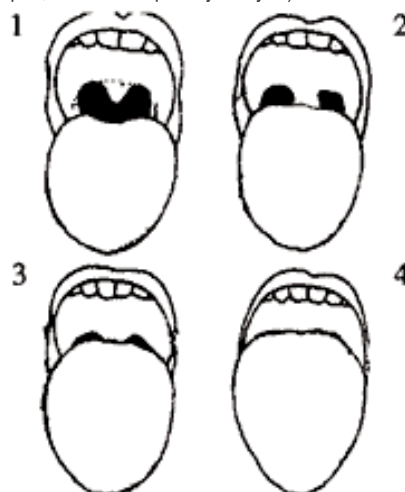
Mouth, Mandible (usta, donja vilica)
Excessive Weight (prekomerna telesna težina)
Deformity (deformitet)
Incisors (protrudirani sekutići)
C-Spine (vratna kičma)
Thyromental Distance (tiromentalna udaljenost)
Uvula (uvula)
Burns (opekotine)
Emesis
Stridor

1. Proceniti mogućnost otvaranja usta, sva stanja u kojima je moguće otvoriti usta manje od tri poprečna prsta mogu otežati laringoskopiju. Donja vilica bi trebala biti bez povreda ili deformiteta.
2. Trudnoća ili kratak vrat pacijenta mogu, takođe, otežati intubaciju.
3. Proceniti postojanje bilo kakvog deformiteta, hematom, strume (gušavosti) ili sličnih atipičnih manifestacija. U ovu grupu spadaju i žrtve opekotina.
4. Utvrditi povredu zuba, protruziju sekutića, izražene očnjake, prisutne zubne proteze.
5. Loša imobilizacija suspektne ili evidentne povrede vratne kičme, kao i dislokacija traheje.
6. Ukoliko je rastojanje od brade do tiroidne hrskavice (tiromentalna udaljenost) manja od 6 cm (tri poprečna prsta) intubacija pacijenta je skoro nemoguća.
7. Po Mallampatiju, idealno bi bilo da se pri intubaciji vizualiziraju sve strukture orofaringsa uključujući i uvulu. Disajni put sa parcijalno ili potpuno smanjenom vidljivošću ovih struktura uzrokovati otežanu intubaciju.
8. Opekotine
9. Povraćanje
10. Stridor je klasičan znak teške opstrukcije disajnih puteva. Može biti uzrokovan stranim telom, tumorom, cistama, inflamacijama ili traumom.

SPECIFIČNI SKRINING TESTOVI ZA PREDIKCIJU OTEŽANE INTUBACIJE

Gotovo je nemoguće pretpostaviti otežanu intubaciju na terenu u hitnim stanjima jer se nema vremena za detaljan klinički pregled. Kao brza orijentacija može poslužiti Mallampati test (Slika 2) (8): 1. tvrdo nepce, meko nepce i uvula su vidljivi; 2. tvrdo i meko nepce su vidljivi ali je uvula maskirana bazom jezika; 3. vizualizuje se samo meko nepce; i 4. meko nepce nije vidljivo.

Slika 2. Vizualizacija tokom Mallampati testa (1. tvrdo nepce, meko nepce i uvula su vidljivi; 2. Tvrdo i meko nepce su vidljivi ali je uvula maskirana bazom jezika; 3. Vizualizuje se samo meko nepce; i 4. meko nepce nije vidljivo)



Prediktori otežane intubacije

- Kombinacija trećeg ili četvrtog stepena Mallampatijevog testa sa tiromentalnom udaljenošću manjom od 7 cm, prediktor je otežane intubacije (9).
- Sternomentalna distanca od 12,5 cm ili manje prediktor je otežane intubacije (10).
- Protruzija mandibule
- X-ray studije. Različite studije pokazuju da za predikciju otežane intubacije može biti upotrebljena procena anatomske oblike mandibule X-zracima. Upotreba više testova je bolja od primene samo jednog od njih. Modifikovani Mallampati, tiromentalna distanca, sposobnost za protruziju mandibule i krancervikalni pokreti su skoro sigurni prediktori otežane intubacije.
- Nakon neuspele intubacije razmotriti da li treba pozvati iskusnijeg anesteziologa i da li postoji lakša tehnika za intubiranje pacijenta. Važno je na vreme prepoznati problem održavanja prohodnosti disajnog puta i na vreme pozvati pomoć iskusnije osobe!!! Tehnika izvođenja "face-to-face" metode intubacije (tabela 1).

Tabela 1. Endotrahealna intubacija u face-to-face poziciji

Primena	Kod pacijenata koji su u sedećem položaju, leže naznak ili su u malom i nedovoljno osvetljenom prostoru
Indikacije	Pacijent u respiratornoj insuficijenciji ili arestu
Izvođenje procedure	
	Postaviti glavu, vrat i torzo u odgovarajuću poziciju
	Ako pacijent sedi, zatražiti od asistenta da stabilizuje pacijentovu glavu u neutralnom ili istegnutom položaju
	Pozicionirajte se ispred pacijenta
	Ako je pacijent naznak, stati iznad njega i opkoračiti ga
	Kod suspektne povrede cervikalne kičme, asistent vrši neprekidnu manualnu stabilizuju
	Prekinuti ventilaciju i izvući orofaringealni ervej
	Otvoriti usta metodom ukrštenih prstiju ako je neophodno
	Sukcija ako je neophodna
	Uhvatiti dršku laringoskopa desnom rukom, uvesti špatulu laringoskopa u usta dok vrh špatule ne bude na bazi jezika
	Povući naviše i ka sebi do ekspozicije epiglotisa
	Visualizirati i identifikovati epiglotis, aritenoidne hrskavice i glasne žice
	Uvoditi ET tubus sa desne strane usta, pomeranjem unapred srednjom linijom
	Pratiti pogledom prolazak vrha ET kroz otvoren glotis
	Uvoditi ET tubus u traheju dok se gornja ivica kafa ne nađe 2cm ispod glotisa
	Stabilizovati gornji kraj tubusa iznad zuba prstima leve ruke
	Izvući laringoskop i rasklopiti ga
	Izvući vodiču iz ET desnom rukom
	Desnom rukom naduvati balončić vazduhom pomoću šprica
	Spojiti ET sa AMBU balonom
	Ako koristite ezofagealni detektor za proveru korektnosti pozicije ET tubusa, upotrebite ga pre spajanja ET tubusa sa AMBU balonom
	Započeti ventilaciju pacijenta
	Ukupno vreme prekinute ventilacije ne sme prekoračiti 30 sec
Potvrda o korektnosti poziciji ET tubusa	
	Upotrebite najmanje dve metode za proveru
	Ako ET tubus nije korektno plasiran, ispumpati kaf, izvući tubus i ventilirati pacijenta AMBU balonom sa kiseoničkim rezervoarom
Obezbediti endotrahealni tubus	
	Koristiti traku ili komercijalni uređaj pridržavajući se fabričkog uputstva

Face-to-face intubacija, poznata kao "pijuk" ili "tomahavk" metoda je izuzetno komforna za primenu u svakodnevnom radu lekara HMP. Za izvođenje ove metode potrebna su najmanje dva člana ekipe HMP pri čemu medicinski tehničar vrši manualnu stabilizaciju glave i vrata u neutralnom položaju, a lekar se postavlja čono tj, položajem face-to-face u odnosu na pacijenta. Za razliku od konvencionalne laringoskopije, lekar dršku laringoskopa hvata desnom rukom tako da je vrh špatule u položaju nadole (suprotno normalnoj tehnici intubacije). Nakon otvaranja pacijentovog disajnog puta, vrh zakrivljene špatule laringoskopa uvlači se u levi ugao njegovih usta (Slika 3).

Slika 3. Uvlačenje laringoskopa

Špatula ulazi u usnu šupljinu levom stranom, pomičući jezik udesno dok reanimator povlači laringoskop naviše i ka sebi, do vizualizacije epiglotisa. Nakon toga, reanimator levom rukom uvodi endotrahealni tubus (Slika 4) između pacijentovih glasnih žica do željene dubine. Prilikom uvođenja tubus mora biti u položaju sa konveksitetom prema napred (Slika 5).

Slika 4. Uvođenje endotrahealnog tubusa**Slika 5.** Uvođenje endotrahealnog tubusa

Kod bolesnika koji spontano dišu, tubus se ubacuje za

vreme inspirijuma kada su glasnice retrahirane i glotis maksimalno otvoren. Tubus se uvodi u traheju tako daleko da se gornja ivica kafa nalazi 2 cm ispod glotisa. Kada je pacijent intubiran balončić se naduva vazduhom pomoću šprica. Kod odrasle osobe 5 - 8 ml vazduha je dovoljno da se učini hermetizacija između traheje i tubusa. Treći član ekipe ako je prisutan spaja ambu balon sa ET i proverava pravilnu poziciju ET. Očigledno je da je ova tehnika koncipirana za pacijente koji su bez svesti, a nisu u trizmusu. Ova tehnika ima najveću primenu kod pacijenata zetečenih u sedećem položaju tokom sudara motornih vozila ili drugih vidova saobraćajnih nesreća. Varijacija ove tehnike je limitirana za pacijente koji leže nauznak kada reanimator opkorači pacijenta i postavi se licem ka licu pacijenta. Ova inverzna metoda intubacije pogodna je i za intubaciju pacijenata bez svesti zetečenih u kupatilu između toaleta i kade ili na nekom drugom sličnom mestu kada je zbog nedostatka prostora nemoguće izvesti klasičnu endotrahealnu intubaciju (11).

ZAKLJUČAK

U uslovima otežane intubacije, primena "face-to-face" metode intubacije je pogodan način obezbeđivanja i održavanja disajnog puta u kardio-pulmonalno-cerebralnoj reanimaciji (KPCR) traumatizovanih pacijenata i često od presudnog značaja za njihovo preživljavanje. Međutim, rezervisana je samo za profesionalce koji su dobro verzirani za izvođenje ove tehnike.

LITERATURA

1. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, MacKenzie E, Sabath DR, Jurkovich GJ. National variability in out-of-hospital treatment after traumatic injury. *Ann Emerg Med* 2007; 49:293-301.
2. Davis DP, Peay J, Sise MJ, Vilke GM, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, Hoyt DB: The impact of prehospital endotracheal intubation on outcome in moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2005; 58:933-939.
3. Brambrink AM, Koerner IP. Prehospital advanced trauma life support: how should we manage the airway, and who should do it? *Crit Care* 2004; 8:3-5.
4. Bulger EM, Maier RV. Prehospital care of the injured: what's new. *Surg Clin North Am* 2007; 87:37-53.
5. Langeron O, Hollande J, Riou B. Intubation trachealae difficile en urgence. *JEUR* 1991;4:35-43.
6. Andet F, Borron SW, Finot MA, Lapandry C, Baud FJ. Intubation difficulty in poisoned patients association with the initial Glasgow Coma score. *Acad Emerg Med* 1998;5:123-7.
7. Cormack RS, Lehane J. "Difficult intubation in obstetrics." *Anaesthesia* 1984;39:1105-11.
8. Samsoun GLT, Young JRB. "Difficult tracheal intubation: a retrospective study." *Anaesthesia* 1987;42:487-90.
9. Frerk CM. "Predicting difficult intubation." *Anaesthesia* 1991;46:1005-8.
10. Savva D. "Prediction of difficult tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1994;73:149-53
11. Bauer SJ, Orio K, Adams, BD. Succinylcholine induced masseter spasm during rapid sequence intubation may require a surgical airway: case report. *Emerg Med J* 2005;22:456-8.

Prim.dr.sci.med Slađana Anđelić
ul. Aleksinačkih rudara 25/4
11070 Novi Beograd,
Srbija
e-mail: pecos@ptt.yu
++381 64 124 5757

LEVOSIMENDAN U TERAPIJI HRONIČNE SRČANE SLABOSTI

LEVOSIMENDAN IN A THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

Šekib Sokolović*, Bukša Marko

Klinika za bolesti srca i reumatizam, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
 Clinic for Heart Diseases and Rheumatism, Clinical Center, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

* Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Pacijentica stara 80 godina sa akutizacijom hronične srčane slabosti manifestne u vidu opće slabosti i malaksalosti, otežanog disanja, gušenja. Od ranije srčani bolesnik sa učestalim dekompenzacijama, sada i sa pleuralnim izlivom sa desne strane. Dosadašnja terapija sa digitalisom, ACE inhibitorima, diureticima i drugim lijekovima nije bila dovoljno uspješna, te je došlo i do akutnog pogoršanja navedenih simptoma. Kod pacijentice uvodi se kao dodatak novi lijek, levosimendan koji ima pozitivno inotropno djelovanje i uz to je i vazodilatator. Na primijenjenu infuzionu terapiju levosimendana u trajanju od 24 sata dolazi do poboljšanja na subjektivnom i objektivnom planu gdje je ejeckiona frakcija porasla sa 35% na 44%. Neželjenih efekata na primijenjeni lijek nije bilo.

Gljučne riječi: Levosimendan, hronična srčana slabost, inotropni lijekovi

ABSTRACT

A female patient, 80 years old with acute onset of established chronic heart failure manifested in severe fatigue and shortness of breath. The patient already has developed chronic heart decompensation, now with right pleura effusion. Current therapy with digitalis, ACE inhibitors, diuretics etc., was insufficient and acute worsening of symptoms occurred. New therapy with novel inotropic agent, Levosimendan, was administered as infusion for 24 hours. After this therapy, the improvement has been achieved at subjective at objective parameters whereas ejection fraction has been raised from 39% to 44%. No any adverse events occurred during and after drug administration.

Key words: Levosimendan, Chronic Heart Failure, Inotropic agents

UVOD

Levosimendan (Simdax) je novi lijek u liječenju hronične srčane slabosti sa pozitivnim inotropnim djelovanjem pojačavajući efikasnost kalcija putem cAMP-a ili protein kinaze A, radi čega učinak je samo u sistoli. To rezultira pojačanim kontrakcijama miokarda uz vazodilataciju koronarnih, cerebralnih i drugih arterija, uz dilataciju pulmonalne arterije putem otvaranja kalijevih kanala. Krajnji rezultat je povećanje minutnog volumena i ubrzanje srčane frekvence. Hronična srčana slabost nastaje kod poremećaja kompenzatornog neurohormonalnog zaštitnog mehanizma nastalih radi disfunkcije miokarda i smanjenja sistolne funkcije. Do sada od inotropnih lijekova najčešće se primjenjuju dopamin, dobutamin i noradrenalin i oni dovedu do povećavanja koncentracija kalcijevih jona u stanicama, što rezultira pozitivnim inotropnim efektom, ali može dovesti i do neželjenih nus pojava aktiviranjem suvišnih akcijskih potencijala. Radi toga mehanizma moguća je pojava malignih srčanih aritmija sa fatalnim ishodom. Za razliku od ovih lijekova, levosimendan ne povećava koncentraciju kalcijevih jona u ćelijama, već povećava učinak kalcija i time levosimendan ne povećava nastanak malignih aritmija, a radi svog vazodilatatornog efekta nema ishemičnih incidenata.

Prikaz slučaja

Pacijentica stara 80 godina primljena je sa jasnom kliničkom slikom akutnog pogoršanja hroničnog srčanog zastoja u vidu velike opće slabosti i malaksalosti, dispneje, ortopneje uz otežane aktivne pokrete čak i u krevetu. Prije mjesec dana otpuštena je sa naše klinike kao dilatirajuća aterosklerotska kardiomiopatija sa EF 42%. Od prije 9 mjeseca ima ugrađen pacemaker, a od ranije i diabetes mellitus tip II sa dijabetičnom nefropatijom, i

hipotireozom nakon strumektomije štitne žlijezde. Od unazad 7 dana pred sadašnji prijem ambulantno konstatovan pleuralni izliv desno, te preporučena terapija, ali se stanje nije popravilo pa je primljena ponovo na Kliniku. Pri prijemu jasni znaci srčane dekompenzacije uz nečujno disanje desno do 2/3 pluća te edemi na potkoljenicama. U laboratorijskim nalazima niske vrijednosti minerala: Ca 1,98 mmol/L, K 3,3 mmol/L, Na 121 mmol/L uz blago povećane vrijednosti ureae od 21,3 mmol/L, kreatinina od 159 umol/L, SE 42, a od ostalih Le 8,96 Erc 4,21 Hgb 136 Hct 41 Tr 331 RT srca i pluća pokaže homogenu sjenu, pleuralni izliv desno sa latero-uzlaznom linijom. Ehokardiografija verificira uvećanje srčanih šupljina sa umjerenom teškom mitralnom regurgitacijom i blagom i plućnom hipertenzijom sa PG 50mmHg. Uradi se odmah pleuralna punkcija i dobije 1200ccm seroznog sadržaja. Nakon ove intervencije nastavi se sa adekvatnom kardiološkom terapijom, ali bez poboljšanja te se primijeni infuzija Levosimendana u početnoj dozi od 6ug/kg u toku 10 minuta i nastavi se kontinuirano 24 sata sa dozom 0,1ug/kg/min. U toku primjene lijeka postignut već hemodinamski pozitivan odgovor sa blagim ubrzanjem srčane frekvence gdje su srčani tonovi naglašeniji, puniji i ritmični. Krvni pritisak je bio stabilan cijelim tokom administracije lijek. Nikakvih nus pojava nije bilo. Narednih dana nastavi se sa korekcijom mineralnog disbalansa i renalnih ekskretornih parametara. Postepeno svaki dan dolazi do oporavka pacijentice koja počinje samostalno da ustaje i kreće se sa postepenim vraćanjem opće snage i mnogo boljim disanjem. Objektivni nalaz ukazuje na stabilnost srčane frekvence i krvnog tlaka, čujno disanje na plućima sa desne strane, a laboratorijski Na 132 umol/L, Ca 2,11 K 3,7, kreatinin 95, urea 10,5. Na kontrolnom ehokardiografskom nalazu sistolna funkcija poboljšana sa EF 44% i manjom mitralnom regurgitacijom.

Slika 1. Perikardni izliv



Slika 2. CT – perikardni izliv



Slika 3. CT- perikardni izliv



Slika 4. Rtg. srca i pluća nakon terapije



DISKUSIJA

Primjenom levosimendana u našem slučaju postignut je dovoljan terapijski učinak. Signifikantno poboljšanje subjektivnih i objektivnih parametara pacijentice, oso-

bito eejekcione frakcije sa 35% na 44% objašnjava se, svakakao, ne samo primjenom ovog lijeka, nego i pleuralnom punkcijom, te korekcijom mineralnog disbalansa i renalnih ekskretornih parametara. Primjena ovog lijeka ispitivana je u dvostruko slijepim studijama. REVIVE II studija sa 600 ispitanika poredila je levosimendan sa placebo i svi rezultati bili su bolji od placebo (1). Studija SURVIVE uključivala je 1.327 ispitanika upoređivala je ovaj lijek sa dobutaminom gdje je levosimendan znatno smanjio razinu BNP-a u odnosu na dobutamin (1). U LIDO studiji bilo je 203 ispitanika i tu je levosimendan povećao minutni volumen za 30% kod 28% ispitanika, za razliku od 15% ispitanika koji su primali dobutamin (2). RUSSLAN studija na 504 dekompenzirana ispitanika sa srčanom dekompenzacijom nakon akutnog infarkta miokarda pokazala je signifikantno manju smrtnost u grupi liječenih levosimendanom (n=11,7%: n=19,6%)(4).

ZAKLJUČAK

Levosimendan kao pozitivni inotropni lijek pokazao se efikasnim u ovom slučaju 80-togodišnje pacijentice sa akutnim zatajenjem kod hronične srčane slabosti. Primjenjuje se isključivo kod pacijenata kod kojih nije došlo do pozitivnog terapijskog efekta na dosadašnju standardnu terapiju kao što su digitalis, ACE inhibitori, diuretici, vazodilatatori i dr. U ovom slučaju pokazali smo da je upotreba Levosimendana opravdana u najtežim slučajevima i predstavlja dodatni lijek izbora u takvim okolnostima. Lijek Levosimendan odobren je za liječenje akutnog pogoršanja hronične srčane dekompenzacije u slučaju kada standardna terapija nije bila učinkovita i njegova upotreba označena je i u smjernicama Europskog kardiološkog društva (4).

LITERATURA

1. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105-110.
2. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: An analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003;5:101-8.
3. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized placebo-controlled. double blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute heart failure of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.

Adresa:

Doc.dr.Šekib Sokolović
 Klinika za bolesti srca i reumatizam
 Klinički centar Univerziteta Sarajevo
 Bolnička 25, 71000 Sarajevo
 Bosna i Hercegovina
 Tel.: ++387 (33) 297000

ERITROPOETIN U LIJEČENJU MIJELODISPLASTIČNOG SINDROMA (LOW GRADE MDS)

ERITROPOETIN (NEO RECORMON) IN TREATMENT OF MYELODISPLASTIC SYNDROMA (LOW GRADE MDS)

Aida Medanhodžić*

Klinika za hematologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Clinic for Hematology, Clinical Center, University of Sarajevo, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

* Kontakt autor – Corresponding author

SAŽETAK

Mijelodisplastični sindrom je bolest matične ćelije koštane srži, sa karakteristikom dishematopoeze: poremećaj proliferacije, diferencijacije i sazrijevanja ćelija koštane srži. Do prije nekoliko godina liječenje ovog sindroma se temeljilo na transfuzijama krvi i krvnih derivata. Ova terapija je i danas primarni način liječenja kod jednolinijskih i multilinijskih displazija (Low grade MDS). Zbog čestih transfuzija krvnim derivatima kod nekih pacijenata se registrira hiperferemija uz razvoj hemohromatoze. Također, davanje transfuzija krvi povezano je sa određenim rizicima, vezanim za sporedne efekte transfuzija krvi. U radu je opisan slučaj pacijentice sa dijagnozom mijelodisplastičnog sindroma (refraktorna anemija) koja je zbog izražene anemije bezuspješno tretirana sa transfuzijama krvi (potpuno ovisna o suportivnoj terapiji). Nakon ordiniranja malih doza NeoRecormona 2000 ij sc (što je daleko ispod preporučenih doza – 40.000 ij sedmično) pacijentica postaje neovisna o transfuzijama krvi i hematološki se stabilizira). Kroz prikaz slučaja opisane su osnovne karakteristike oboljenja, te ukazano na ohrabrujuće rezultate uvođenjem ovog lijeka u tretmanu niskorizičnog MDSa).

Ključne riječi: Mijelodisplastični sindrom - refraktorna anemija, eritropoetin

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome is a term used to encompass a spectrum of clonal myeloid disorders marked by ineffective hematopoiesis, disorder of proliferation, differentiation and maturing of bone marrow.

Several years ago, treatment of choice for these disorders was transfusion of red cells. Today, this therapy is first therapeutic mode in treatment of patient with unilineal or multilineal cytopenia (low grade MDS).

The appearance of iron overload and hemochromatosis may be accelerated if frequent transfusions have been required for period of years. Furthermore, transfusion treatment of red cells may result in adverse effects. In this report, the case of patient with diagnosis of Myelodysplastic syndrome was described, who was unsuccessfully treated by transfusion of red cells, due to extreme anemia (absolutely dependent on supportive therapy). After treatment with NEO Recormone 2000 ij, sc (which is far below of recommended units-40 units per week) patient became independent on red cells transfusions and was hematologically stable. Presentation of case describes the basic characteristic of disease, and pointing out encouraging results of introduction of this drug in treatment of low grade MDS.

Key words: Myelodysplastic syndrome, refractory anemia, erythropoetin

UVOD

Eritropoetin je hormon glikoprotein koji se sintetizira u peritubularnim intersticijalnim ćelijama bubrega i potom se transportira krvlju da bi učestvovao u stimulaciji eritropoeze u koštanoj srži (1,2). Oko 10% eritropoetina je proizvedeno u jetri. Kod pacijenata sa malignim oboljenjima, pa i sa mijelodisplastičnim sindromom koncentracija eritropoetina je niska, što se dovodi u vezu sa djelovanjem citokina kao što su tumor nekrosis faktor, interleukin I i interferon (2). Neo recormon (Epoetin beta) povećava broj retikulocita i nivo hemoglobina stimuliranjem proliferacije i diferencijacije eritroidnih matičnih ćelija. Primjenjuje se 20000 – 40.000 ij subkutano, 3-7 puta sedmično (3). Mijelodisplastični sindrom je klonalna bolest matične ćelije koštane srži koja obuhvata širok spektar oboljenja, od onih sa izraženom citopenijom koje imaju bolju prognozu (low grade MDS), do onih koji transformiraju u akutnu leukemiju (visoko rizični MDS) (4,5). Klinička prezentacija MDS-a je ovisna o stadiju bolesti.

Niskorizični MDS prezentira anemijom, trombocitopenijom i leukopenijom, a visokorizični MDS pokazuje karakteristike akutnih leukemija (febriciranje, infekti, hemoraški sindrom). Zbog velike specifičnosti i složenosti oboljenja, veliki izazov za naučnike je bilo da se ustanovi jedinstvena klasifikacija bolesti. WHO klasifikacija (1999.) je najnovija klasifikacija koja je obuhvatila sve podtipove ovog složenog oboljenja (4,5 Eritropoetin).

1. RA / RARS – minimalna displazija u samo jednoj ćelijskoj liniji hematopoeze
2. RCMD – displazija prisutna u 2 ili 3 linije hematopoeze sa manje od 5 % blasta u koštanoj srži
3. RAEB 1- prisutno 5-10 % blasta u koštanoj srži
RAEB 2 - prisutno 11-19 % blasta u koštanoj srži
4. MDS/MPS - mijeloproliferativni/mijelodisplastični sindrom
5. 5 q sindrom - delecija dugačkog kraka hromozoma 5.

IPSS (Internacionalni prognostički scoring sistem) ustanovljen od Greenberga je pokazao da su za preživljavanje najvažniji kariogram, broj citopenija i procenat blasta u koštanoj srži, a najnoviji WPSS score ukazuje i na značaj ovisnosti o transfuzijama krvi za prognozu same bolesti (5).

CILJEVI TERAPIJE MDS- IPSS LOW RISK

- Smanjenje potrebe za suportom transfuzijama krvi
- (izbjeci sporedne efekte transfuzija krvi)
- Minimizirati toksični efekat lijekova
- Poboľjšati hematopoezu
- Popraviti kvalitet života.

MDS TERAPIJA se dijeli na: suportivnu terapiju i aktivni tretman.

Supportivna terapija je glavni način tretmana kod niskorizičnog MDS-a., a uključuje:

- Transfuzije krvi
- Hematopoetski faktori rasta
- Eritropoetin
- Darbepoetin
- Granulocitno kolonostimilirajući faktor rasta (GCSF).

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentica 64 godine starosti, primljena na Kliniku za hematologiju u periodu od 27. X – 21. XI . 2003.godine, klinički sa izraženom slabošću, malaksalošću i simptomima insuficijencije koštane srži (febriciranje, dispnea, bljedilo kože i sluzokože).

Metode rada

Dijagnostički postupak:

- Klinička slika
- Laboratorijski nalazi
- KKS (brojač Coulter)
- DKS (periferni razmaz MGG)
- Fe, TIBC, feritin, bilirubin, LDH
- Eritropoetin u serumu (imunološki laboratorij)
- Aspiraciona punkcija koštane srži
- Kariogram.

Laboratorijski nalazi su pokazali izraženu normocitnu anemiju .

Er – 1,88 x 10¹² L, Le – 6,39 x 10⁹ L, Tr – 137 x 10⁹ L, Hgb – 49 g/L, Hct – 0,15

MCV 82, DKS: Seg 0,12, Ly 0,79, Mo 0,07, Atip Ly – 0,01. Vrijednosti Fe u serumu su iznosile 3,9 dok su rezerve željeza u organizmu bile veoma visoke, feritin 679. Vrijednosti LDH, također, su bile povišene, dok je eritropoetin u serumu iznosio 10 Miu/mL.

Aspiraciona punkcija koštane srži pokazala je da postoji diseritropoeza sa manje od 5% blasta. S obzirom da je kariogram bio dobar, postavi se dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma (Anaemia refractoria - jednolinijnska displazija) IPSS score 0 – niskorizični MDS.

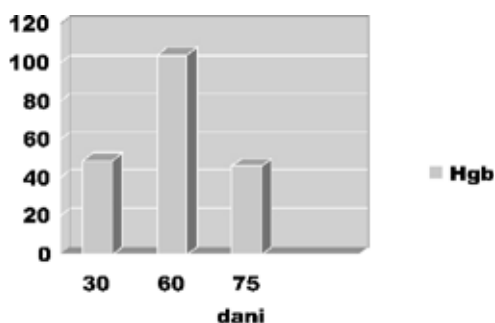
Terapija

U periodu od 27. 10 – 21. 11. 2003. suportirana sa 10 doza deplazmatiziranih eritrocita.

Tabela1. Odnos vrijednosti Hgb nakon transfuzija krvi - 9 doza DE

mjesec	Er	Le	Tr	HGb	Hct	suport
	10 ¹² L	10 ⁹ L	10 ⁹ L	G/L		
27. X 03.	1,88	6,39	137	49	0,15	10 doza
21. XI 03.	3,7	5,7	169	104	0,30	
5. XII 03.	1,62	5,3	127	46	0,13	9 doza

Grafikon 1. Odnos vrijednosti Hgb nakon transfuzija krvi - 9 doza DE

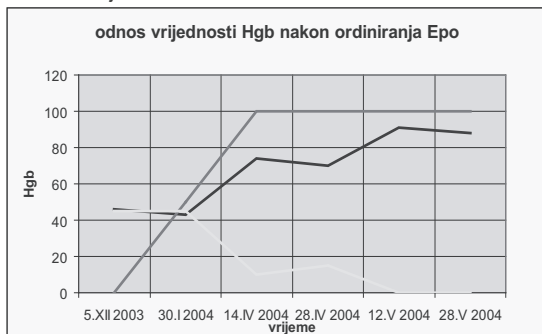


Pacijentica je u relativno kratkom vremenskom periodu (mjesec dana) primila 9-10 doza derivata krvi svakog mjeseca, sa veoma kratkotrajnim učinkom. Vrijednosti Hgb su prosječno iznosile 49 g/L, nakon suporta bi iznosile kratkotrajno 104 g/l da bi za samo 15 dana padale na početnu vrijednost. Coombsov test direktni i indirektni je bio negativan. Zbog teškog općeg stanja pacijentice, izrazite dispnee, bljedila, smanjene tolerancije na napor, počinje se od januara 2004. godine, ordinirati eritropoetin amp sc (2000ij sc). Do aprila 2004.godine Hgb je porastao na 74 g/L, da bi u maju 2004.godine Hgb porastao na 91g/l i po prvi put, pacijentica nije zahtijevala suportivni tretman sa transfuzijama krvi.

Tabela 2. Odnos vrijednosti Hgb nakon ordiniranja eritropoetina 2000 i.j.

	Er 10/9L	Le 10/9 L	Tr 10/9 L	Hgb G/L	Hct	suport	Eritropoetin ij
5. XII 03.	1,62	5,3	127	46	0,13	9 doza	
5. I -30.I 04.	1,52	2,46	160	43	0,12	9 doza	1000 V sc
14. IV 04.	2,5	5,3	132	74	0,23	2 doze	2000
28. IV 04.	2,5	5,9	128	70	0,23	3 doze	2000
12. V 04.	3,21	6,1	197	91	0,27	I put bez suporta	2000 ij
26. V 04.	3,30	5,8	181	88	0,26		2000 ij

Grafikon 2. Odnos vrijednosti Hgb nakon ordiniranja eritropoetina 2000 i.j.



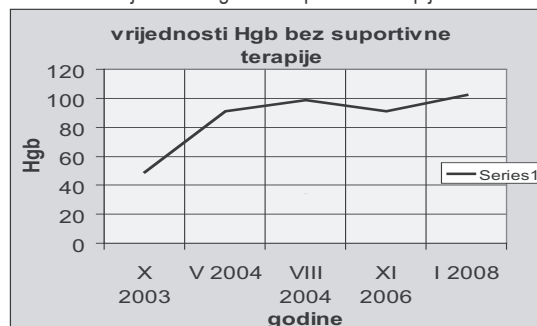
- Transfuzije
- Eritropoetin
- Hemoglobin

Tabela 3. Evaluacija 2004-2008

	Er 10 ¹²	Le 10/9	Tr 10/9	Hgb G/l	Hct	Eritropoetin ij	suport
V 04.	3,21	6,1	197	91	0,28	2000	
VIII 04.	3,91	5,05	177	99	0,29		0
XI 06.	3,85	5,4	145	91	0,28		0
I 08.	4,49	5,64	143	102	0,32		0

U periodu 2004.do 2008.godine pacijentica se kontrolisala u Hematološkom savjetovalištu a da nijednom nije bila ovisna o suportu.

Grafikon 3. Vrijednosti Hgb bez suportivne terapije



U januaru 2008. godine javlja se na kontrolu u Hematološko savjetovalištu sa Karnofsky 100 %, bez anemijskog sindroma. U laboratorijskim nalazima:

Er 4, 49 x 10¹² L, Le 5,64 x 10/9 L, Tr-143 x 10/9 L

Hgb-102 g/L, Hct-0,32, MCV 71, DKS Seg 0,19, Ly 0,70, Mo 0,04 Fe 25 feritin 1190 u mol/L

Preporučene doze Neo Recormona za tretman niskorizičnog MDS-a su 3x 10.000 i.j. sc. sedmično, a pacijentica je primila samo 10 ampula od 2000 ij, da bi postala neovisna o suportivnoj terapiji.

DISKUSIJA

Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromom Internacionalnog prognostičkog scorea niskog rizika (IPSS score) podrazumijevaju kategorije po klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO): Refraktorna anemija jednolinijska, (RA), refraktorna anemija sa ring sideroblastima (RARS),5 q sindrom.

Kliničkom slikom dominira anemijski sindrom koji može da ugrozi život pacijenta na više načina.

Izrazito pogoršava kvalitet života (zamaranje, dispnea), kao i oboljenja prisutna u smislu komorbiditeta (pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima, sa diabetes mellitusom, i sl) Posljedica hronične anemije je hipertrofija lijeve komore, zbog povećanja srčanog „pre – loada „(6). Politransfundirani pacijenti zbog razvoja sekundarne hemohromatoze imaju leziju jetre, te smanjenu ejectionu frakciju lijeve komore. Često se registrira i aloimunizacija eritrocita koja raste sa učestalošću broja transfuzija, uz mogućnost ozbiljnih reakcija u toku i nakon ordiniranja krvi (2,7).

Rizici vezani sa transfuziju krvi uključuju, između ostalog, i transmisiju oboljenja kao što su Hepatitis C, HIV, i Creutzfeldt -Jakobova bolest (3). Ispitivanja vezana za kvalitet života pacijenata sa MDS-om ukazuju na navedenu direktnu povezanost sa povećanjem koncentracije hemoglobina (3,7).

Efikasnost eritropoetina u liječenju anemije kod pacijenata sa niskorizičnim MDS-om je ustanovljena nakon brojnih kliničkih studijskih ispitivanja. Dvije randomizirane studije su potvrdile daleko bolji odgovor na eritropoetin, nego na najbolju suportivnu terapiju plus placebo. (1998. god. Italijanska Kooperativna grupa, te Casadevall 2004. godine, eritropoetin sa granulocitnim faktorima rasta (Epo +GCSF i suportivna terapija) (8,9). Hellstron Lindberg 1995. godine je uključio u studiju 205 pacijenata sa dijagnozom MDS-a (10). Ukupan odgovor na liječenje eritropoetinom (100% redukcija transfuzija krvi) je iznosila 16%, i 23,5 % minimalan odgovor (8,9,10). Pozitivni pokazatelji dobrog odgovora su bili pacijenti sa podtipovima niskorizičnog MDS-a, vrijednosti eritropoetina ispod 200 U/L, te učestalost transfuzija krvi (8, 10). Mantovani i saradnici 2000. godine su proveli ispitivanje eritropoetinom kombiniranim sa granulocitnim faktorom rasta. Rezultati su pokazali da je 61% pacijenata odgovorio nakon 12 sedmica, i 80 % nakon 36 sedmica (10). Najnovija ispitivanja ukazuju na postojanje tri grupe pacijenata sa različitim odgovorom na terapiju (visok odgovor 74%, intermedijarni 23 %, nizak odgovor 7%), ovisno o vrijednosti predictivnog score (EPO ispod 200 U/l potreba za transfuzijama krvi manja ili veća od 2 units /mesečno) (9,10,11). Neophodno je, stoga, kod pacijenata sa refrakternom anemijom odrediti nivo eritropoetina u serumu, koji će, ako je niži od 200 U/l, biti važan prognostički pokazatelj dobrog odgovora na terapiju sa eritropoetinom. Kod naše pacijentice nivo eritropoetina u serumu je bio veoma nizak (10 Miu /ml) te je pacijentica prema tome u kategoriji pacijenata sa visokim odgovorom.

ZAKLJUČAK

Terapija niskorizičnog MDS-a eritropoetinom (recomonom) je pokazala ohrabrujuće rezultate, što potvrđuju brojne kliničke studije u svijetu. Primjer naše pacijentice pokazuje da bi potpuna ovisnost o transfuzijama krvi kod pacijentice uzrokovala nizak kvalitet života, sekundarnu hemohromatozu, moguću transmisiju oboljenja kao hepatitis B i C i sl. S obzirom da je svrstana u kategoriju visokog odgovora na eritropoetin (zbog niskih vrijednosti eritropoetina u serumu), kao i činjenica da je imala nalaz kariograma bez citogenetskih promjena, i male doze eritropoetina su imale ulogu stimulatora eritropoeze u koštanoj srži. Velika nada i mogućnost za kvalitetan život pacijenata sa MDS-om je potaknuta uvođenjem ovog lijeka. Nadati se da će pacijenti u BiH imati mogućnost tretmana recomonom.

LITERATURA

1. Coiffer B. The impact and management of anemia in haematological malignancies. *Med Oncol* 2000;17 (Supl.1):S2-S10.
2. Besa C. Emmanuel. Myelodysplastic syndrome. *E - Medicine* 2002 (1-17).
3. Radman I, Slipac J. Može li rekombinantni humani eritropoetin zamijeniti transfuziju eritrocita? *Paediatr Croat* 2005; 49 (Supl. 1):271-274.
4. Goy A, Belanger C. High doses of intravenous recombinant erythropoetin for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1993; 84:232-237.
5. Bennett MJ, Phelan TJ, Kouides AP. Myelodysplastic Syndromes: Historical Aspects and Classification. In: Bennet JM, ed. *The Myelodysplastic syndromes: Pathobiology and Clinical Management*. New York: Dekker Press; 2002. pp.1-12.
6. Lichtman A, Brennan K. Myelodysplastic disorders (indolent clonal myeloid disease and oligoblastic leukemia). In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp.1029-1039.
7. Engert A. Recombinant Human Erythropoetin as an alternative to blood transfusion in cancer. *Journal Disease Management & Health Outcomes* 2003; 8: 259-272.
8. Bowen TD. Supportive care Myelodysplastic syndromes. In: Deeg HJ. *Hematologic Malignancies: Myelodysplastic syndromes*. Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. pp.95-98.
9. Bowen TD. Hematopoietic Growth Factors. In: Deeg HJ. *Hematologic Malignancies: Myelodysplastic syndromes*. Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. pp.99-110.
10. Bowen DT, Hellstrom-Linberg E. Treatment of anaemia in Myelodysplastic syndromes. In: Bennet JM, ed. *The Myelodysplastic syndromes: Pathobiology and Clinical Management*. New York: Dekker Press; 2002. pp.345-373.
11. Muftić G. Clinical Annotation „Management of Myelodysplastic syndromes“. *Br J Haematol* 1993; 84:191-196.

Adresa autora:

Dr.mr.med.Aida Medanhodžić

Klinika za hematologiju

Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Tel.++387 (33) 297000

RIJETKE PLUĆNE BOLESTI

Autor: Žarko Šantić i suradnici

Nakladnik: Sveučilište u Mostaru, Medicinski fakultet

Tisak: Logotip d.o.o., Široki Brijeg, 2008.

ISBN 978-9958-690-47-1

Bolesti respiratornog sustava vrlo su česte. To se naročito odnosi na bolesti upalnog karaktera, uzrokovane bakterijama i virusima, kao i na one kroničnog karaktera, gdje dominira bronhijalna astma kao i druge kronične opstruktivne bolesti. Pluća i srce su usko vezani u svojoj funkciji i gotovo svaki pregled u internističkoj, pulmološkoj ili općoj ambulanti počinje pregledom ova dva organa. Na svu sreću, oni su veoma lako dostupni metodama fizikalnog pregleda (inspekcija, palpacija, perkusija i auskultacija) kao i metodama radiološke i endoskopske pretrage. Ponekad, međutim, dijagnostika je otežana i složena, a simptomatologija šarolika, polimorfna i nejasna, pa u tom slučaju treba pomisliti na rijetke plućne bolesti, na koje se obično nedovoljno misli, ili se pak iste nedovoljno poznaju. Cilj knjige je upravo u tome da se čitatelj upozna sa rijetkim plućnim bolestima kako bi mu to olakšalo snalaženje pri prepoznavanju te dijagnostici i liječenju ovih bolesti.

Knjiga je podijeljena u sedam poglavlja. To su:

Rijetki plućni tumori. Rijetke bolesti plućnog krvožilja. Rijetke razvojne i metaboličke bolesti pluća. Rijetke kronične intersticijske bolesti. Neuobičajene kronične upalne bolesti. Miješana skupina rijetkih bolesti. Profesionalne bolesti.

U poglavlju o rijetkim plućnim tumorima govori se o tumorima vezivnog tkiva, tumorima kosti i hrskavice, tumorima neuroendokrinog podrijetla, tumorima neuralnog podrijetla, tumorima vaskularnog tkiva, tumorima bronhijalnih žlijezda, tumorima vaskularnog podrijetla, mezenhimalnim tumorima pleure, rijetkim sarkomima mekog tkiva, tumorima nepoznate histogeneze te primarnom plućnom meningeomu i primarnom plućnom limfomu.

U poglavlju o rijetkim bolestima plućnog krvožilja govori se, između, ostalog o primarnoj plućnoj hipertenziji, kapilarnoj hemangiomatozi, vaskulitisima, Wegenerovoj granulomatozi, Behcetovoj bolesti, Churg-Straussovom sindromu te Goodpasteurovom sindromu.

U poglavlju o razvojnim i metaboličkim bolestima pluća govori se o bronhopulmonalnim anomalijama kao što su: traheobronhomegalija (Mounier-Kuhnov sindrom) i Kartagenerov sindrom.

Od anomalija arterija i vena obrađena je hereditarna hemoragična teleangiektazija (Rendu-Osler-Weberova bolest).

Od metaboličkih plućnih bolesti obrađene su, između ostalih: amiloidoza, alveolarna proteinoza i lipoproteinoza te bolesti lipidnog skladištenja (teaurizmoze) kao što su: Gaucheova bolest, Nieman-Pickova bolest, Fabryeva bolest, Hermansky-Pudlakov sindrom, Erdheim-Chesterov sindrom, a od urođenih bolesti vezivnog tkiva Marfanov sindrom i Ehler-Danlosov sindrom.

U poglavlju o rijetkim kroničnim intersticijskim bolestima obrađeni su: idiopatska plućna hemosideroza, plućna histiocitoza Langerhansovih stanica (histiocitoza X, eozinofilni granulom), tuberozna skleroza, plućna limfangiomatoza i multinodularna pneumocitna hiperplazija.

U poglavlju o neuobičajenim kroničnim upalnim bolestima govori se o plućnoj malakoplakiji, primarnoj plućnoj botriomikozi i plućnoj hijalinizirajućoj granulomatozi.

U šestom poglavlju opisane su plućne eozinofilije.

U posljednjem, sedmom poglavlju, opisane su profesionalne bolesti. Tu se govori o boksitnoj plućnoj fibrozi i aluminozi te o plućima zaprašivača vinograda. Ovo poglavlje je posebno interesantno. Profesor Žarko Šantić je, naime, dao vrijedan doprinos svjetskoj literaturi obradivši promjene na plućima u vinogradara, a što je do sada bilo manje poznato o toj kroničnoj profesionalnoj bolesti pluća čestoj u Hercegovini i Dalmaciji.

I sasvim na kraju dat je popis kratica i pojmovnik.

Knjiga ima 126 stranica, polutvrđi uvez i mnogo lijepih slika, od kojih su mnoge, a to se naročito odnosi na patohistološke nalaze, u boji. Iza svakog poglavlja tekst je potkrijepljen bogatim podacima iz literature.

Autori knjige su:

Prof. dr. sc. Žarko Šantić, specijalist-pneumoftizilog sa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru.

Prof. dr. sc. Dragan Keser, specijalist-pneumoftizilog sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli.

Prim. dr. sc. Suzana Kukulj, specijalist-pneumoftizilog sa Odjela za plućne bolesti "Jordanovac" u Zagrebu.

Knjiga je napisana na lijep i pregledan način, jasnim i lako razumljivim stilom. Ona će biti od velike koristi ne samo studentima medicine, već i svim liječnicima koji se bave ovom problematikom, a takvih je veliki broj. To su u prvom redu pneumoftiziozi, ali i specijalisti internističkih disciplina te radiolozi i patolozi. Knjiga će dobro doći i specijalistima navedenih disciplina te studentima u poslijediplomskoj nastavi kao gradivo kojim će produbiti znanje iz ovog područja. Recenzenti knjige su: prof. dr. sc. Mijo Bergovec, prof. dr. sc. Neven Tudorić i prof. dr. sc. Ivan Selak. Knjiga je prihvaćena kao standardni udžbenik na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru.

Prof. dr. Mirko Grujić

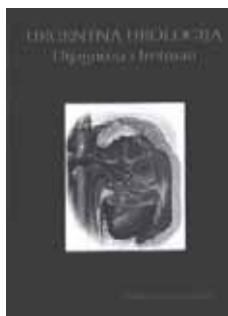
URGENTNA UROLOGIJA: dijagnoza i tretman

Autor: Dželaludin Junuzović.

Izdavač: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj

KCUS, 2008. – 205 str.: ilustr. Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-9958-631-50-4



Knjiga/udžbenik «URGENTNA UROLOGIJA: dijagnoza i tretman» cijenjenog hirurga – urologa docenta dr.sci. Dželaludina Junuzovića, predstavlja značajan doprinos oblasti urgentne medicine, odnosno, urgentne urologije. Doc. dr. Junuzović je u ovoj knjizi sažeto i sveobuhvatno obradio najčešća hitna/urgentna urološka stanja - urogenitalne patologije, dajući osnovne smjernice i algoritamske protokole, koje će poslužiti kao korisna konsultativna literatura, ne samo urolozima, već svim praktičarima urgentne medicine. Uz opis simptoma i etioloških faktora date su dijagnostičke i terapijske metode, odnosno, postupci hitnog rješavanja ovih patoloških stanja. Knjiga je pisana metodološki precizno, s taksativno iznesenom problematikom, konciznim i jasnim stilom, adekvatnim ilustracijama, gotovo udžbenički, a potkrepljena relevantnom literaturom, navedenom iza svakog poglavlja. Analitički pogled na sadržaj knjige govori nam o cjelovitoj i multiaspektnoj razrađenosti urgentnih uroloških stanja, od povreda urogenitalnog trakta preko infekcija, opstrukcija, do problema anestezije u hitnoj urologiji. Autor je znalački prezentirao građu u vidu manjih didaktičkih jedinica, sa logičkim slijedom prezentacije problema, algoritamskim dijagramima i digitalnim-dijagnostičkim imidžing i endoskopskim nalazima. Iza Uvoda slijedi opći pristup pacijentu sa hitnim urološkim stanjima, te obradom stanja ponaosob. Prvi korak u urološkim hitnim stanjima je prepoznati kliničku značajnost, i razdvojiti životno ugrožavajuće stanje kao što su urosepsa ili ruptura bubrega, hitne probleme kao torzija testisa i neugodna stanja kao cistitisi. Bitno je rangirati problem po težini i ugroženost pacijenta. U poglavlju "Povrede organa urogenitalnog trakta" obrađene su povrede bubrega, uretera, mokraćnog mjehura, vanjskih genitalija i uretre. Povrede bubrega su najčešće, pogotovo, tupe, nepenetrantne (saobraćajni udesi), ali i ubodne kao posljedica napada ili samopovređivanja. Klasifikacija povreda bubrega data je tabelarno prema ASST (American Association of the Surgery of Trauma), a potom navedene indikacije (hematurija) za radioreografske pretrage (IVU, CT, MRI, angiografiju), te indikacije za eksploraciju bubrežnih povreda, kao i tretman, te moguće komplikacije. Slijede povrede uretera, mokraćnog mjehura, vanjskih genitalija, povrede penisa, povrede prednje i stražnje uretre. Veoma su ilustrativni i edukativni "Algoritam - Evaluacija pacijenta sa tupom traumom donjeg urinarnog trakta", te "Algoritam pacijenta sa traumom bubrega", uz obilje relevantne i recentne literature vezane za ovu tematsku oblast. Poglavlje "Akutne infekcije u urologiji" predstavlja značajan segment urgentne urologije. Obraden je čitav niz urinarnih infekcija akutnog toka, sa etiološkim, patogenetskim pristupom, kliničkom slikom, dijagnozom, te tretmanom i preporukama. Redoslijed obrade akutnih infekcija ne znači prioritet i red hitnosti, već jedan logički slijed, pa je autor krenuo od akutnog pijelonefritisa preko ostalih infekcija do urosepse. Poglavlje "Akutni skrotum" dao je zasebno, pošto se radi o veoma kompleksnom diferencijalno-dijagnostičkom problemu, koji obuhvaća ona stanja ili bolesti skrotalne regije koje indiciraju aktivnu i hitnu hiruršku terapiju. Iz praktičnih razloga svaki akutni bolni otok skrotuma smatra se hitnom indikacijom za operativnu eksploraciju. Naime, čitav niz patoloških stanja ulazi u klinički kompleks akutnog skrotuma od ugriza insekta do torzije testisa (najčešći je patološki supstrat u dječijoj dobi), ali torzija testisa, odnosno, testisa i funikulusa, zauzima centralnu poziciju, a pozitivan Prehnov i Tenkoffov znak indikatori su stanja. Potom slijedi poglavlje "Opstrukcije gornjeg i donjeg urinarnog trakta" koja daju čitav slijed uroloških urgencija. No efikasna dijagnostika omogućava tačnu i brzu dijagnozu, te ciljani tretman. Diferencijalna dijagnoza opstrukcije gornjeg urinarnog trakta je široka i renalna kolika nije jedini kriterij. Etiološki uzroci opstrukcije su brojni, ali ih ugrubo dijelimo na vanjske i unutarnje. Opstrukcije mogu biti jednostrane i bilateralne, a

sveobuhvatna dijagnostička evaluacija zahtijeva uporednu medicinsku, laboratorijsku i radiološku evaluaciju. Tretman obuhvaća – akutni (omogućiti nesmetanu pasažu urina), privremeni (privremena drenaža, privremena drenaža u trudnoći), trenutni definitivni (trenutna ESWL- Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy), neposredni definitivni tretman tokom trudnoće, odgođeni definitivni tretman. Urolitijaza podrazumijeva prvo otklanjanje bola, a potom otklanjanje kamenca. Algoritamski dijagram tretmana urolitijaze daje uvid u sve korake koje urolog mora preduzeti, od početka do završetka liječenja. Nemogućnost pasaže urina, akutna retencija urina (AUR) jedno je od najčešćih stanja iz grupe opstrukcija donjeg urinarnog trakta. Postoperativna retencija urina je jedna od najčešćih slika AUR-a, mada postoje i neurološki poremećaji koji uzrokuju AUR, kao i traume. Opstrukcija donjeg urinarnog trakta kod žena zastupljena je u manjem procentu, ali se ne smije zanemariti. Opstrukcija donjeg urinarnog trakta zna ponekad da se javi nakon hirurškog zahvata za tretman stres inkontinencije. Uz to su na prvom mjestu uretralni kamenci, gdje je endoskopija dijagnostička metoda izbora, a tretman ovisi o veličini i lokaciji konkrementa. Završna poglavlja odnose se na "Ostala stanja u urologiji" i "Anesteziju pacijenata u hitnim urološkim stanjima". Prijapizam, fimozis i parafimozis čine grupu uroloških bolesti sa elementima urgentnih stanja, i zahtijevaju urgentni dijagnostičko-terapijski tretman. Preoperativnu pripremu bolesnika, procjenu operativnog rizika, te određivanje premedikacije i vrste anestezije autor je koncizno dao u završnom poglavlju ove knjige, popraćeno se recentnom literaturom.

Knjigu preporučujem ne samo specijalistima urgentne medicine, urolozima, nefrolozima i hirurzima, već i ostalim specijalistima, kao i specijalizantima i studentima medicine i postdiplomcima.

Prof.dr.Faris Gavrankapetanović

Doc. dr. sci. Asja Prohić

Klinika za kožne i venerične bolesti
 Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
 Bolnička 25
 71 000 Sarajevo
 e-mail: asjaprohic@hotmail.com

IZVJEŠTAJ O UČEŠĆU NA DRUGOM SVJETSKOM KONGRESU MAGIC BULLETS

(Nirnberg, Njemačka 3. – 5. oktobra 2008)

Na poziv profesora Fritza Sorgela sa Instituta za biomedicinska i farmaceutska istraživanja Univerziteta u Nirnbegu učestvovala sam na Drugom svjetskom kongresu Magic Bullets (EhrlichII), koji se u periodu 3. – 5. oktobra 2008. održao u Nirnbegu, Njemačka.

Kongres je organiziran pod pokroviteljstvom Njemačkog udruženja farmakologa i Internacionalnog udruženja anti-infektivne farmakologije. Predstavlja jedan od najvećih multidisciplinarnih i globalnih skupova u svijetu. Cilj konferencije bio je okupiti kliničke i farmakološke znanstvenike na polju novih dostignuća u terapiji različitih oboljenja.

Kongres je posvećen Paulu Ehrlichu i održava se u spomen na 100. obljetnicu njegove Nobelove nagrade, koju je dobio za svoj rad na području imunologije. Dokazao je da se može razviti imunost na neke biljne otrove, a ne samo na bakterijske toksine. Imunizirao je pokusne životinje protiv različitih biljnih toksalbumina. Zatim je utvrdio da se neki antitoksini prenose s mlijekom od dojilja na dojenčad. Izradio je metodu utvrđivanja antitoksične vrijednosti Behringova seruma protiv difterije, uveo je pojmove standardnog seruma, antitoksične jedinice i krivulje imuniteta. Ehrlich je unaprijedio imunobiologiju ne samo svojim praktičnim otkrićima nego i originalnim teoretskim koncepcijama. Razradio je temeljne pojmove o razlici aktivnog i pasivnog imuniteta, a posebno je veliko značenje imala njegova opća teorija imuniteta, tkz. teorija pobočnih lanaca. Područje njegovog interesovanja bila je i kemoterapija, što je zapravo nastavak njegovih pokusa s anilinskim bojama još iz studentskih dana. Naime, vratio se na misao da žive strukture imaju specifičan, različit afinitet za pojedine otrove i lijekove. Stoga Ehrlich postavlja sebi za cilj da pronađe takve hemijske spojeve, koji se vezuju za mikroorganizme i uništavaju ih, a ujedno ne djeluju na tkivo viših organizama. Ispitivao je različite arsenske spojeve i uspio pokazati da "spoj 606", kasnije nazvan Salvarsan, djeluje snažno na spirohetu *Treponenu pallidu*, uzročnika sifilisa. Preparat je ispitivan na velikom broju sifilitičara i postignuti su odlični rezultati, ali se pokazalo da preparat nije bezopasan i da se njime ne može potpuno izliječiti svaki bolesnik. Ipak, primjena Salvarsana imala je revolucionarno značenje u povijesti terapije. S njim je počela intravenozna primjena lijekova i otvoren put kemoterapiji.

Paul Ehrlich je skovao termin Magic Bullets koji je do danas ostao u znanosti, kao pojam za osobito važne i klinički efikasne lijekove. Pojam Magic Bullets je prijevod njemačke riječi Zauberkegeln – "čarobna kugla". Pretpostavlja se da je Ehrlich taj pojam preuzeo iz prve njemačke opere "Der Freischütz" Carl Marie von Webera. U toj operi mladić mora uspješno pogoditi cilj da bi mogao oženiti mladu. Da bi to postigao, on sklapa ugovor sa đavolom i dobiva čarobni metak kojim automatski pogađa cilj. Sličan cilj imao je Ehrlich za svoje spojeve.

Na ovoj konferenciji predstavljena su otkrića, razvoj i uspješno korištenje Magic Bullets u kliničkoj medicini, nakon čega je uslijedila rasprava.

Program se odvijao kroz stručne sastanke koji su bili podijeljeni u više kategorija: plenarna predavanja, simpoziji, kursevi i prikazi na posterima.

Glavne teme bile su slijedeće: biomarkeri i njihova primjena, antineoplasični agensi, antivirusna, antibakterijska i antigljivična sredstva, vaccine, rekombinantni proteini, terapija astme i Parkinsonove bolesti i druge.

Poseban značaj odnosio se na farmakokinetiku i farmakodinamiku - razvoj i korištenje Magic Bullets u pacijenata racionalnijim korištenjem modernih metoda individualizacije lijekova.

Na svečanoj proslavi obljetnice Paul Ehrlicha izveden je pozorišni komad "I wished I lived today" koji je napisao sam Profesor Sorgel.

Na Kongresu je učestvovalo 1546 naučnika iz gotovo 100 zemalja, koji su svoja iskustva izložili u vidu oralnih predavanja ili u vidu postera.

Na Kongresu sam bila jedini učesnik iz Kliničkog centra, a učestvovala sam aktivno sa radom "Nova biološka terapija za psorijazu" koji je oralno prezentiran u kategoriji "Lijekovi sa utjecajem na imunološki sistem".

UPUTSTVA AUTORIMA MEDICINSKOG ŽURNALA

UPUTSTVA AUTORIMA

Časopis "Medicinski žurnal" objavljuje originalne naučne radove, stručne, pregledne i edukativne radove, prikaze slučajeva, recenzije, saopćenja, stručne obavijesti i drugo iz područja svih medicinskih disciplina. Autori su odgovorni za sve navode i stavove u njihovim radovima. Ukoliko je rad pisalo više autora, potrebno je navesti tačnu adresu (uz telefonski broj i e-mail adresu) onog autora s kojim će Uredništvo sarađivati pri uređenju teksta za objavljivanje, kao i ako je jedan autor u pitanju.

Ukoliko su u radu prikazana istraživanja na ljudima, mora se navesti da su provedena u skladu s načelima medicinske deontologije i Deklaracije iz Helsinkija.

Ukoliko su u radu prikazana istraživanja na životinjama, mora se navesti da su provedena u skladu s etičkim načelima. Prilikom navođenja mjernih jedinica, poštovati pravila navedena u SI sistemu.

Radovi se šalju Redakciji na adresu:

"MEDICINSKI ŽURNAL"

Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

POPATNO PISMO

Uz svoj rad, autori su dužni Redakciji «Medicinskog žurnala» dostaviti popratno pismo. Ovo popratno pismo mora sadržavati vlastoručno potpisanu izjavu svih autora:

1. da navedeni rad nije objavljen ili primljen za objavljivanje u nekom drugom časopisu
2. da su sa sadržajem rada saglasni svi autori
3. da je istraživanje odobrila Etička komisija
4. da su ispitanici dali pismenu saglasnost za učešće u istraživanju
5. da autori imaju pismenu dozvolu izdavača, koji ima autorska prava, za objavu slika, shema ili tabela
6. da prihvaćeni rad postaje vlasništvo «Medicinskog žurnala».

OPSEG I OBLIK RUKOPISA

Radovi ne smiju biti duži od deset stranica na računaru, ubrajajući slike, grafikone, tabele i literaturu. Disketni zapis teksta je obavezan (Word of Windows).

Prored: 1,5; lijeva margina: 4 cm; desna margina: 2,5 cm; gornja i donja margina: 4 cm.

Materijal sa slikama i crtežima dostavlja se u originalu ili računarski obrađeno, a može biti uključen u tekst, što je i poželjno. Ukoliko je materijal odvojen od tekstualnog dijela kao zasebna datoteka, potrebno ga je na disketu ili CD pohraniti u slijedećim formatima: JPG, BMP, PCX, TIFF, EPS, CDR, GIF ili WMF, a u radu je potrebno naznačiti njihovu lokaciju.

Ako rad sadrži grafikone, isti se trebaju računarski obraditi i dostaviti (preporučuje se Excel). Uz grafikon obavezno treba dostaviti i izvorne podatke na osnovu kojih je isti sačinjen bez obzira da li se ti podaci prezentiraju ili ne prezentiraju u radu.

Rad se dostavlja na ispravnim disketama 3,5" ili CD-u bez kompjuterskih virusa, uz dva štampana primjerka. Diskete i CD se ne vraćaju.

NASLOVNA STRANA

NASLOV RADA NA NAŠEM JEZIKU

NASLOV RADA NA ENGLLESKOM JEZIKU

Ime i prezime autora i koautora.

Naziv i adresa institucije u kojoj autor-koautor/i zaposlen/i (jednako za sve autore), na našem i na engleskom jeziku

Sažetak na našem jeziku od oko 200 riječi, sa najznačajnijim činjenicama i podacima iz kojih se može dobiti uvid u kompletan rad.

Ključne riječi (na našem jeziku): do pet riječi; navode se ispod sažetka.

Apstrakt na engleskom jeziku (korektan prevod verzije sažetka na našem jeziku).

Key words: prevod; navode se ispod apstrakta.

SADRŽAJ

Sadržaj radova mora biti sistematično i strukturno pripremljen i podijeljen u poglavlja, i to:

- **UVOD**
- **MATERIJAL I METODE**
- **REZULTATI**
- **DISKUSIJA**
- **ZAKLJUČAK**
- **LITERATURA**

UVOD

Uvod je kratak, koncizan dio rada i u njemu se navodi svrha rada u odnosu na druge objavljene radove sa istom tematikom. Potrebno je navesti glavni problem, cilj istraživanja i/ili glavnu hipotezu koja se provjerava.

MATERIJAL I METODE

Potrebno je da sadrži opis originalnih ili modifikaciju poznatih metoda. Ukoliko se radi o ranije opisanoj metodi dovoljno je dati reference u pristupačnoj literaturi. Metodu treba opisati tako da se omogući prosuđivanje metode s obzirom na njenu tačnost, reproducibilnost, relevantnost i pouzdanost. U kliničko-epidemiološkim studijama opisuju se: uzorci, protokol i tip kliničkog istraživanja.

Potrebno je opisati glavne karakteristike izvedenog istraživanja, opisati uzorak koji se ispituje (npr. randomizacija, dvostruko slijepi pokus, unakrsno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrijednosti za testove, vremenski odnos (prospektivna, retrospektivna studija).

Neophodno je navesti način izbora ispitanika, kriterije za uključivanje u studiju, kriterije za isključivanje iz studije, broj ispitanika uključenih u ispitivanje i broj ispitanika uključenih u analizu.

Opisuju se i načini, metode, trajanje uzimanja pojedinog lijeka, kada se međusobno porede pojedini preparati (navodi se generičko ime, nikada fabrički naziv lijeka).

REZULTATI

Navode se glavni rezultati istraživanja. Pri navođenju navesti interval njihovog odstupanja i ravan njihove statističke značajnosti. U poredbenim studijama se interval odstupanja mora odnositi na razlike među grupama. Rezultati se mogu prikazivati tabelarno i grafički (slikom).

Tabele, grafikoni i slike se mogu unositi direktno u tekst, i to je poželjno. Ako se navode na kraju, odvojeno, onda na poledini tabele ili grafikona trebaju biti slijedeći podaci: ime autora, broj tabele ili grafikona, te naziv tabele (grafikona).

Tabele

Svaka tabela treba biti označena rednim brojem. Tabela treba imati najmanje dva stupca. Treba sadržavati: naslov (koji mora biti dovoljno koncizan), da obrazloži što tabela prikazuje; ukoliko su u tabeli podaci prikazani u procentima, u naslovu tabele treba navesti bazu za računanje za procenete. Sva polja tabele trebaju biti ispunjena i mora biti jasno naznačeno ukoliko pojedini podaci nedostaju. Obavezno treba označiti položaj tabele u tekstu.

Slike

Slike (grafikoni) trebaju biti čiste i kontrastne, tekst na slikama treba biti vidljiv i razumljiv kod smanjenja na polovinu veličine; označavaju se kako je navedeno za tabele. Prilikom prikazivanja rezultata tabelarno, grafički i slikom nisu dozvoljene naknadne prepravke. Eventualni tekst na slici treba biti ispisan laserskim štampačem.

Na poledini svake slike treba olovkom biti napisano ime i prezime autora, naslov rada, redni broj i naziv slike. Ukoliko je potrebno, označiti što je ispod, a što iznad. Obavezno se treba označiti položaj slike u tekstu.

DISKUSIJA

Piše se koncizno i odnosi se prvenstveno na vlastite rezultate, a potom se nastavlja upoređivanje vlastitih rezultata s rezultatima drugih autora. Završava se potvrdom zadanog cilja ili hipoteze, odnosno njihovim negiranjem.

ZAKLJUČAK

Treba da bude kratak i da sadrži najbitnije činjenice do kojih se došlo u radu. Navodi se zaključak, odnosno zaključci koji proizlaze iz podataka dobivenih tokom istraživanja; treba navesti eventualnu kliničku primjenu navedenih ispitivanja. Također, treba navesti koje dodatne studije su još potrebne, da bi zaključci ispitivanja imali kliničku primjenu. Treba navesti i afirmativne i negirajuće zaključke.

LITERATURA

Svaku tvrdnju, saznanje ili misao treba potvrditi referencom. Neobjavljeni podaci ne ubrajaju se u popis literature. Reference u tekstu treba označiti po redoslijedu pojavljivanja, arapskim brojevima u zagradi na kraju rečenice. Ukoliko se kasnije u tekstu pozivamo na istu referencu, navodimo broj koji je referenca dobila prilikom prvog pominjanja u tekstu. Navodi, korišteni u tabelama i slikama, označavaju se po redoslijedu pojavljivanja tabela i slika u tekstu. Pri citiranju više radova istog autora svakoj referenci se dodaje poseban broj.

Literatura se navodi na kraju rada, rednim brojevima pod kojim su se reference pojavile u tekstu (ulazni broj reference), a naslovi časopisa se skraćuju po pravilima koje određuje Index Medicus. Navode se autori, te naslov rada, naziv časopisa, godina, volumen, broj časopisa, te broj stranice na kojoj je rad objavljen. Ukoliko je citirani rad napisalo više autora, navodi se prvih šest i doda «et al.».

Primjeri citiranja literature

- **primjer za rad u časopisu:**

- *Standardni članak u časopisu:*

Navesti prvih šest autora, ukoliko ih je više, iza šestog dodati et al.

Vega KJ, Pina I, Krevszk B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary diseases. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood – leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

- *primjer za rad u časopisu kada je autor anonim:*

Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. *Am J Med* 1989; 86:459-464.

- *primjer za rad u časopisu kad je autor organizacija:*

American College of Physicians. Clinical ecology. *Ann Intern Med* 1989; 111:168-178.

- *primjer za rad u suplementu časopisa:*

Miller GJ. Antithrombotic therapy in primary prevention of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64 (Suppl.4):29B-32B.

- *Volumen i broj sa više dijelova:*

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt3):303-6.

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107(986 Pt1):377-8.

- **primjer za knjigu/ monografiju:**

Sperof L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. London: Williams & Wilkins; 1989. p.25-28.

- *primjer za poglavlje iz knjige:*

Bjersing L. Ovarium histochemistry. In: Zuckerman L, Weir BJ, eds. *The Ovary*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1977. p.45-47.

- **konferencijski sadržaji:**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

- **primjer za rad iz zbornika referata/radova:**

Bengston S, Southeim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 9th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p.1561-5.

- **Istraživački ili tehnički izvještaji :**

- Službeni izvještaji:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dalas (TX): Department of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

- **Magistarske i doktorske disertacije:**

Trebinjac S. Primjena biofeedback metode u liječenju inaktivne hipotrofije mišića (doktorska disertacija). Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet; 1996.

Druge vrste publiciranog materijala:

- *Neobjavljeni materijal*

- *U štampi (In press):*

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Elektronski zapisi:

- *Internet članak u elektronskom formatu:*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm)

- *Monografija u elektronskom formatu:*

CDC, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group. Producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

- *Kompjuterski podaci:*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics (computer program). Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Ovo uputstvo napisano je u skladu sa Vankuverskim pravilima. Trenutno je na snazi 5. revizija kriterijuma za objavljivanje radova u biomedicinskim časopisima. (Detaljnija uputstva mogu se naći u Ann Intern Med 1997; 126:36-47).

Kontakt osoba:

Mr. sc. Jelena Koprivica, bibliotekar

Tel.00387 33 266-650

E-mail: institutnir@bih.net.ba

ISSN 1512-5866

MEDICINSKI ŽURNAL je upisan u evidenciju javnih glasila u Ministarstvu obrazovanja, nauke, kulture i sporta pod rednim brojem 440, od 10.08.1994. godine. Upis u evidenciju javnih glasila izvršen je u skladu sa Zakonom o javnom informisanju ("Sl. List SRBiH", br 21/90)

Papir korišten za štampu / Paper used for pressing:
Korica / Binding - FABRIA Bianco 240 g/m² / gsm
Stranice / Pages - Fabria Bianco 100 g/m² / gsm










antihipertenziv / diuretik

LOPRIL[®] H

lizinopril i hidrohlorotiazid

tablete **20 mg + 12,5 mg**

tablete **10 mg + 12,5 mg**

-  Savršen sinergizam ACE inhibitora i diuretika
-  Povećanje antihipertenzivne efikasnosti uz smanjenje neželjenih efekata
-  Visoko djelotvorna terapija hipertenzije i u slučaju kada se monoterapijom ne postiže regulacija krvnog pritiska
-  Sve prednosti u jednoj prepoznatljivoj tableti
-  Samo jedna dnevno



DILATREND[®]

karvedilol

Beta i alfa blokada uz snažno antioksidativno djelovanje

Srčana insuficijencija

Angina pectoris

Hipertenzija tablete **6,25 mg**
 tablete **12,5 mg**
 tablete **25 mg**



Po licenci F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Švajcarska

