

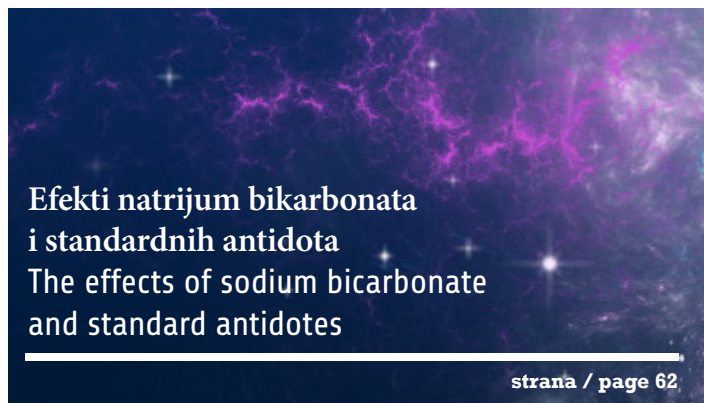
STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE



Procena kvaliteta života školske dece merena medicinskim, kulturnim i socijalnim pokazateljima
 Quality of life assessment measured with medical, cultural and social indicators in students

strana / page 58

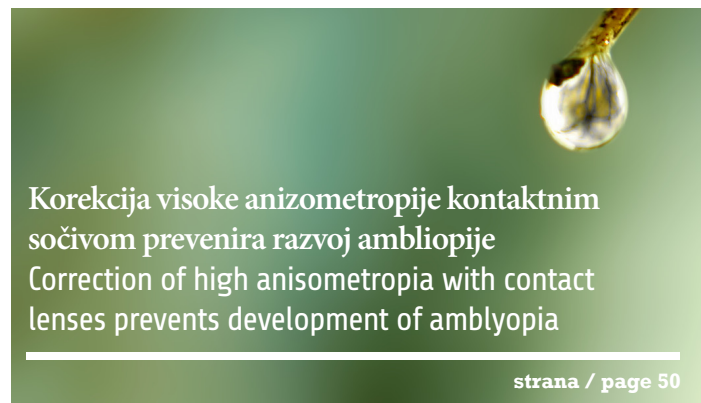
PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE



Efekti natrijum bikarbonata
 i standardnih antidota
 The effects of sodium bicarbonate
 and standard antidotes

strana / page 62

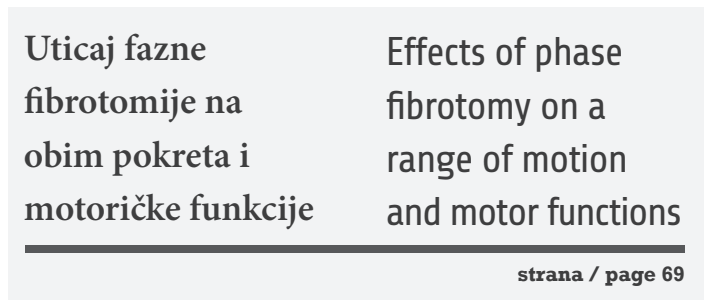
STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE



Korekcija visoke anizometropije kontaktnim
 sočivom prevenira razvoj ambliopije
 Correction of high anisometropia with contact
 lenses prevents development of amblyopia

strana / page 50

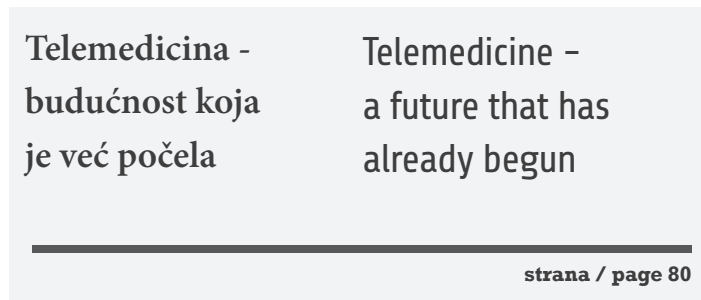
PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT



Uticaj fazne
 fibrotomije na
 obim pokreta i
 motoričke funkcije
 Effects of phase
 fibrotomy on a
 range of motion
 and motor functions

strana / page 69

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW



Telemedicina -
 budućnost koja
 je već počela
 Telemedicine -
 a future that has
 already begun

strana / page 80





OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog Iekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Dr sc. med. dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof. dr Isidor Jevtović, Čačak (SRB)
Prof. dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Dr Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof. dr Vlasta Damjanov, Beograd (SRB)
Prof. dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof. dr Milija Pavićević, Podgorica (MNE)
Prof. dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Branislav Tiodorović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Velimirović, Beograd (SRB)
Doc. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc. dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc. dr Vesna Škodrić Trifunović, Beograd (SRB)
Doc. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prim dr Miomir Pušac, Banja Luka (BIH)
Mr sc. med. dr Slađana Ilić, Čuprija (SRB)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Dr Jovan Delić, Čuprija, (SRB)
Dr Predrag Drenovaković, Čuprija (SRB)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Inž Sao. Miroslav Pešić, Čuprija (SRB)
Dr Dragan Bogdanović, Despotovac (SRB)
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Ecc Vladan Arsić, Jagodina (SRB)
Prof. dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Prof Dr Snježana Pejić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D., Cheshire (GBR)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković
Inž El. Vladimir Tomić
Ljubica Ignjatović
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN I TEHNIČKA OBRADA / DESIGN

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Clipart, Čuprija (SRB)

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesečno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizička lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/47-00-36, +381 (0)35/47-32-89

FAX

+381 (0)35/47-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Efekti natrijum bikarbonata i standardnih antidota na acido-bazni status pacova akutno trovanih malationom /
The effects of sodium bicarbonate and standard antidotes on acid-base status of the rats poisoned acutely with malathion
Miroslav Marković, Dubravko Bokonić, Slavica Vučinić, Bogdan Bošković, Tomislav Režić 43

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Korekcija visoke anizotropije kontaktnim sočivom prevenira razvoj ambliopije /
Correction of high anisometropia with contact lenses prevents development of amblyopia
Zorica Tončić, Snežana Zlatanović 52
- Procena kvaliteta života školske dece merena medicinskim, kulturnim i socijalnim pokazateljima
Quality of life assessment measured with medical, cultural and social indicators in students
Gordana Macanović 60

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Značaj serotonina u etiologiji autizma / The importance of serotonin in the etiology of autism
Katarina Tomić, Vladimir Jurišić, Muho Muratović, Isidor Jevtović 64

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Uticaj fazne fibrotomije na obim pokreta i motoričke funkcije /
Effects of phase fibrotomy on a range of motion and motor functions
Fadij Eminović, Sanela Paci, Radmila Nikić, Dejan Likić, Aleksandar J. Nazarkin 71

KLINIČKA PRAKSA / CLINICAL PRACTICE

- Antibiotska profilaksa u hirurgiji opšte bolnice u Srbiji /
Antibiotic prophylaxis in surgery of a general hospital in Serbia
Nadežda M. Petrović 75

KOMENTARI / COMMENTS

- Upotreba antibiotika u opštoj praksi povećava rizik za bakterijsku rezistenciju /
Use of antibiotics in general practice increases risk for bacterial resistance 80
- Lečenje ranog reumatoidnog artritisa: agresivno ili ne? /
Treatment of early rheumatoid arthritis: aggressive or not? 80
- Elektrodijagnostika lumbosakralne radikulopatije
Electrical diagnostic lumbosacral radiculopathy 81
- Nove informacije o bezbednosti inhibitora protonske pumpe /
Novel information about proton pump inhibitors safety 81

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

- Telemedicina - budućnost koja je već počela / Telemedicine - a future that has already begun
Aleksandar Gračanac, Dragutin Arsić 82

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- IX Simpozijum urgentne medicine Srbije / IX Symposium of emergency medicine of Serbia
Vladimir Gajić 83

IZVEŠTAJ SA KONGRESA / CONFERENCE REPORT

- Izazovi socijalne medicine u 21. veku / Challenges of the social medicine in the 21st century
Dragana Radovanović 84

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts 85
-

Efekti natrijum bikarbonata i standardnih antidota na acido-bazni status pacova akutno trovanih malationom

Miroslav Marković,¹ Dubravko Bokonić,² Slavica Vučinić,³ Bogdan Bošković,² Tomislav Režić⁵

1. Odeljenje za eksperimentalnu toksikologiju i farmakologiju, Institut za toksikologiju i farmakologiju, Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd / Experimental Toxicology and Pharmacology Department, Toxicology and Pharmacology Institute, Poison Control National Centre, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

2. Institut za toksikologiju i farmakologiju, Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd / Toxicology and Pharmacology Institute, Poison Control National Centre, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

3. Klinika za urgentnu toksikologiju, Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd / Emergency Toxicology Clinic, Poison Control National Centre, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 24.03.2010

PRIHVACEN / ACCEPTED 20.04.2010

APSTRAKT

Cilj. U svega nekoliko radova razmatrani su terapijski efekti natrijum bikarbonata u eksperimentalnim i kliničkim trovanjima malationom. Naša studija po prvi put ima za cilj bliže i detaljnije upoznavanje tačnih mehanizama dejstva natrijum bikarbonata u pacova trovanih malationom.

Metod. Na osnovu praćenja toksikokinetičkih činilaca metabolizma malationa, biohemijskih i drugih relevantnih parametara ispitali smo dejstvo natrijum bikarbonata datog samostalno ili u kombinaciji sa drugim standardnim antidotima na efikasnost primenjene terapije i preživljavanje pacova intoksiciranih malationom. Analitičkom proverom utvrđena je tehnička čistoća od 98,65% aktivne supstance malationa. U eksperimentu su korišćeni isključivo pacovi mužjaci, soja Wistar (180-240 g), dobijeni od farme eksperimentalnih životinja VMA. Protokol studije baziran je na Vodiču za životinjske studije br. 282-12/2002 (Etički Komitet Vojnomedicinske Akademije, Beograd, Srbija).

Rezultati. U svim ispitivanim grupama korišćeno je po 6 do 10 životinja. Da bi se proverio zaštitni efekat ispitivanih antidota posle 24 sata od primene, izračunate su srednje letalne doze (LD50) prema metodi Ličfilda i Wilkoksone. Utvrdili smo optimalne, netoksične doze natrijum bikarbonata koje bi samostalno ili u kombinaciji sa drugim antidotima dovele do jače hidrolize malationa i brže ekskrecije njegovih aktivnih metabolita iz organizma, kao i povećanje reaktivatorske moći oksima kada se primeni sa natrijum bikarbonatom.

Zaključak. Rezultati ovih studija govore u prilog primene infuzije natrijum bikarbonata u terapiji akutnog trovanja organofosforim jedinjenjima, uz objašnjenje da se endogeno pojačava hidroliza molekula organofosfata i njegova brža eliminacija urinom.

Ključne reči: organofosforna jedinjenja; trovanje; antidoti; natrijum bikarbonat; jedinjenja pralidoksima; atropin; diazepam.

The effects of sodium bicarbonate and standard antidotes on acid-base status of the rats poisoned acutely with malathion

ABSTRACT

Objective. In only a few papers the therapeutic effects of sodium bicarbonate in experimental and clinical malathion poisoning was discussed. Our study, for the first time, aims to introduce more detailed and precise mechanisms of action of sodium bicarbonate in rats poisoned with malathion.

Method. Based on the monitoring of malathion toxicokinetics factors, biochemical and other relevant parameters, we examined the effect of sodium bicarbonate given as monotherapy or in combination with other standard antidotes to the effectiveness of the treatment, and survival of rat acutely intoxicated with malathion pretreatments. Analytical testing determined the technical purity of 98.65% of active substance, malathion. In the experiment, used rats were exclusively male, Wistar strain (180-240 g), obtained by the experimental animal farm of MMA. Study protocol was based on the Guidelines for Animal Studies No. 282-12/2002 (Ethics Committee of the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia).

Results. In all tested groups from 6 to 10 animals were used. In order to verify the protective effect of the tested antidote after 24 hours of application, we calculated an average lethal dose (LD50) by methods according to Litchfield and Wilcoxon. To find out the optimal, non-toxic doses of sodium bicarbonate, which would as monotherapy or in combination with other antidote induce the stronger hydrolysis of malathion and faster excretion of its active metabolites from the body and be able to increase the reactive oximes when applied with sodium bicarbonate.

Conclusion. The results of our study are in favor of the use of the infusions of sodium bicarbonate in the treatment of acute poisoning by organophosphorus compounds, with an explanation that endogenous molecules increases hydrolysis of organophosphates and its rapid elimination via the urine.

Key words: organophosphorus compounds; poisoning; antidotes; sodium bicarbonate; pralidoxime compounds; atropine; diazepam.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Miroslav Marković, Mihaila Milovanovića 53, 11400 Mladenovac, Tel. 011 82 33 054, 064 21 41 341 E-mail: markovic53@ptt.rs

Miroslav Marković Mihaila Milovanovića 53, 11400 Mladenovac, Serbia, Phone *381 11 82 33 054, *381 64 21 41 341 E-mail: markovic53@ptt.rs

UVOD

Organofosforni insekticidi su savremena sredstva za suzbijanje štetnih nametnika u poljoprivredi i šumarstvu, kao i za suzbijanje insekata i drugih parazita u komunalnoj higijeni, veterinarskoj medicini, zdravstvenim ustanovama i domaćinstvima. Njihova primena u svetu je veoma široka, sa tendencijom stalnog porasta potrošnje u zemljama u razvoju. Razvoj efikasne terapije protiv trovanja organofosfatima (OF) kao što je malation je stalan izazov tokom proteklih decenija. Karakteristični znaci i simptomi akutne OF intoksikacije, proizilaze iz reverzibilne ili pak ireverzibilne inhibicije acetilholinesteraze (AChE) i prisustva holinergičkih kriza. U okviru spektra patofizioloških promena koje proističu iz akutne OF intoksikacije, stanje ventilatorne insuficijencije jasno predstavlja po život najopasniji elemenat njegove toksičnosti. OF indukovana ventilatorna insuficijencija manifestuje se: a) povećanim otporom u disajnim putevima i opstrukcijom prouzrokovanom bronhokonstrikcijom, laringospazmom i obilnim sekretom; b) neuromuskulatomnom blokadom muskulature povezane sa disajnim putevima; c) prestankom rada respiratornog centra u mozgu, i u završnoj fazi smrću otrovanog pacijenta.

Standardna terapija trovanja OF bazirana je na primeni atropina, diazepama i oksima kao specifičnih protivotrova.¹ Mehanizmi delovanja ovih lekova su dobro proučeni u terapijama akutnih trovanja OF, ali podaci o obnavljanju respiracije tek treba da budu proučivani. Atropin efikasno antagonizuje muskarinsko delovanje viška acetilholina. Nepoznanica je da li sadrži i neke dodatne efekte na nikotinska mesta kao što su neuromuskulotorni preseki. Oksimi su dobro biohemijski organizovani kao reaktivatori infibisane AChE. Enzimski efekti reaktivacije slede u određenim vremenskim periodima i utiču na neaktivisanu AChE bilo u krvi, tkivu ili serumu. Najlakše i najbrže se reaktivira acetilholinesteraza (AChE) crvenih krvnih zrnaca pa zatim u tkivima gde postoje individualne razlike u vremenu reaktivacije (mišići, mozak). Jedan od značajnih efekata OF je i da povećavaju propustljivost krvno-moždane barijere a samim tim u akutnim trovanjima OF i distribuciju i patogene efekte na samom CNS pacijenta. Ova pojava pozitivno omogućava i bolji efekat hemijskih supstanci koje prolaze krvno-moždanu barijeru a koriste se u akutnim trovanjima OF – bispirimidinijumski oksimi.^{2,3} Do danas, oksimi ne poseduju karakteristike „univerzalnog“ AChE reaktivatora. Stoga, oksimi nisu podjednako efektivni u antagonizaciji strukturalno različite toksičnosti OF. Dokazano je da među trenutno korišćenim oksimima : trimedoksim (TMB-4) i pralidoksima (PAM-2) i Luh-6 (Hi-6), da su to vrlo efikasni antidoti u akutnim trovanjima većinom OF insekticidima.⁴ Navedeni autori su izvestili stručnu javnost, da alkalizacija krvi pacijenta akutno otrovnog OF, i to na pH od 7,50,

bitno poboljšava i skraćuje vreme razgradnje OF i povratak pozitivnih acido-baznih parametara otrovanog pacijenta u fiziološke granice. Rana istraživanja na ovu navedenu temu,⁵ pokazala su da pred tretman bikarbonatima uz standardnu terapiju kod pacova otrovanih diizopropil fosfatom, statistički značajno povećava terapijsku efikasnost pralidoksim hlorida, sa promenom pH krvi od 7,63 do 11,70.

Da bi objasnili način delovanja bikarbonata, isti autori istražili su primenu koja vodi do značajnog povećanja distribucije oksima u tkiva pacijenata. Autori su zaključili da se bolja aktivacija infibisanog AChE u ciljanom tkivu, dobila uvećavanjem očiglednog obima distribucije oksima u centralnim i perifernim delovima tela pacijenta. Šta više došlo je do većeg stepena hidrolize OF kao estara fosforne kiseline na višim vrednostima pH odnosno na vrednostima alkalizacije krvi natrijum bikarbonatom. Takođe izvestili su da je primena natrijum bikarbonata potencirala terapijsku aktivnost atropina kod akutnih trovanja.^{6,7} Prethodno objavljene studije na životinjskom modelu, nagoveštavale su da potporna terapija natrijum bikarbonatom, znatno smanjuje smrtnost kod trovanja životinja organofosfornim insekticidima.⁸

Bajgar je istražio potencijalno korisnu ulogu natrijum bikarbonata (4 mmol/L-i.p.), kod eksperimentalnog trovanja pacova sa LD50 sarina (s.c.), dihlora i piridostigmina. Utvrđeno je da je natrijum bikarbonat imao još bolji terapijski efekat u kombinaciji sa atropinom (i.m.).

Kliničari su dokazali uspešnost korišćenja infuzija natrijum bikarbonata u terapijama akutnog trovanja OF.^{6,7} U studiji koju je objavio Balali-Mood 2000 godine, pacijenti sa poznatim OF trovanjima (suicidalna trovanja), tretirani su intravenozno sa atropinom i natrijum bikarbonatom (3 mEq/kg tokom jednog sata od prijema pacijenta pa po 3 mEq/kg u jednom litru dekstroze u toku celog dana do oporavka ili smrti). Sudeći po kliničkim rezultatima, autori su zaključili da bi infuzija natrijum bikarbonata bila korisna u terapiji akutnih trovanja OF. Dalja iskustva navedenih autora sugerišu i visoke doze natrijum bikarbonata (5 mEq/kg prvih pet minuta, zatim ista koncentracija do oporavka ili smrti), da bi se brže dobila željena koncentracija i alkalizacija od pH 7,50 krvi. Autori su preporučili da infuzija natrijum bikarbonata može biti kvalitetna potporna terapija akutnog trovanja OF insekticidima.

Malation kao organofosforni insekticid spada u grupu organotifosfata iliti propesticida, indirektni je inhibitor acetilholin esteraze i ima osobinu da se, kao i svi pripadnici navedene grupe organofosfornih insekticida, prvo metabolizuje u jetri i drugim organima i tkivima u toksične metabolite i tek kao takvi toksični metaboliti malationa (izomalation, malaokson i dr.) inhibiraju eritrocitnu i tkivnu acetilholin

esterazu u organizmu otrovanog. Bitna karakteristika ovog organotiofosfornog insekticida je i njegova izvanredna selektivnost koja se zasniva na različitoj brzini njihove enzimatske razgradnje u organizmu insekata i kičmenjaka.

Ustanovljeno je da je toksičnost malationa oko 1000 puta veća za insekte nego za kičmenjake, i to iz dva razloga: prvo, acetilholin esterase visoko su aktivne u kičmenjaka, a slabo aktivne u insekata, tako da se malaokson, za razliku od kičmenjaka akumulira i dugotrajno zadržava u organizmu insekata, i drugo, metabolička razgradnja malationa putem karboksil esteraza, kao i njegovo vezivanje za nespecifične strukture u organizmu (na pr. aliesteraze) daleko su intenzivnije u kičmenjaka nego u insekata.

Pri primeni preparata malationa može, kod nesvesne primene, da dodje do masovnog trovanja, a zbog onečišćenja u prvom redu malaoksona i izomalationa. Fosfataze i karboksil esterase, a posebno ovi drugi enzimi, veoma brzo razgrađuju malation u organizmu čoveka na neaktivne komponente. Obzirom da oralni LD50 rekristalizovanog malationa u pacova iznosi oko 10000 mg/kg, a malaoksona LD50=158 mg/kg, to znači da od 65 molekula malationa samo jedan molekul biva metabolisan u malaokson, dok 64 molekula bivaju inaktivirana u netoksične produkte. Međutim, u uslovima inhibicije karboksil esteraza 3,2 tolifosfatom, oralni LD50 malaoksona penje se na čak 23 mg/kg, što u odnosu na toksičnost malationa, predstavlja porast toksičnosti takvog onečišćenog preparata za 425 puta. Kako je izomalation direktni snažni inhibitor karboksil esteraza, to je onda jasno zašto pri kontaminaciji ljudi onečišćenim preparatima malationa, dolazi do trovanja i posledičnog pomeranja enzimskog sistema čoveka ka enzimskom sistemu insekata.

Cilj ove eksperimentalne studije je bio da ispita efikasnost terapijskog modela primene natrijum bikarbonata u akutnim trovanjima organofosfornim insekticidima, kao originalan pristup, zasnovan na pretpostavljenoj alkalizaciji krvi koja bi povoljno uticala na degradaciju i brzinu eliminacije organofosfornih insekticida, te reaktivaciju serumske i eritrocitne holinesteraze.

MATERIJAL I METOD

U eksperimentu korišćeni su pacovi mužjaci, soja Wistar (180-240 g), dobijeni od strane Farme eksperimentalnih životinja VMA, pre upotrebe svaka grupa ispitivanih pacova je bihevioralno adaptirana, najmanje nedelju dana pre početka eksperimenta, na hranu, vodu i smeštaj. Protokol studije baziran je na Vodiču za životinjske studije br. 282-12/2002 (Etički Komitet Vojnomedicinske Akademije, Beograd, Srbija) i ranijim sličnim studijama (14).⁹

Malation je nabavljen i dobijen od firme „Galenika-

Fitofarmacija“, Beograd, sa prečišćavanjem utvrđena je tehnička čistoća od 95,00% aktivne supstance malationa a 5,00% su predstavljaju tehničke nečistoće i nosači nastali u tehnološkom procesu proizvodnje malationa. Pralidoksim je dobijen od Vojnomedicinske akademije, Beograd. Atropin sulfat je nabavljen od Sigma Hemijske kompanije, St. Luis MO, SAD. Sve druge hemikalije korišćene u ovoj studiji su kupljene od legalnih komercijalnih izvora. Zalihe rastvora malationa su čuvane u hladnom režimu čuvanja a oksim kao čvrsta supstanca je rastvaran neposredno pre aplikovanja.

Da bi se proverio zaštitni efekat specifičnog protivotrova, otrovano je pet grupa eksperimentalnih životinja (n=6 po grupi), pa su pacovi tretirani sa atropinom 10 mg/kg, i.m., oksimom 10 mg/kg, i.m., diazepamom 10 mg/kg, i.m. i natrijum bikarbonatom 3 mmol/L, i.p. Ovaj navedeni koktel protivotrova je administriran ili kao samostalni režim (jedan na jednu grupu) ili kao kombinacija radi komparacije. Posle registracije preživljavanja od 24 sata, izračunate su srednje letalne doze (LD50) prema metodi Litchfield i Wilcoxon sa 95 % sigurnosti. Zaštitne indicije (Pis) izračunate su prema sledećoj jednačini :

$$PI \text{ (protivotrov)} = \frac{\text{LD50 (malation + protivotrov)}}{\text{LD50 (malationa)}}$$

U biohemijskim setovima eksperimenata, utvrđivan je kompletni saturacioni status (pH, pO₂, pCO₂), oksimetrijski status (ctHb, sO₂, fO₂Hb, fCOHb, fHHb, FMet.Hb), metabolički status (cGlu, cLac, ctBil), temperaturne korekcije prema telesnoj temperaturi pacova (pH, pCO₂, pO₂), oksigeni status (ctOx, p50c) i acido-bazni status (cbase(Ecf) c, cHCO₃) – (P_{st}) arterijske krvi pacova. U prvom delu eksperimenta cilj je bio utvrđivanje optimalnog vremena koje je relevantno za procenu statističke značajnosti promene biohemijskih parametara arterijske krvi pacova. U drugom delu eksperimenta, kada se već utvrdilo 10 minutno vreme optimalizacije biohemijskih parametara arterijske krvi pacova, pacovi su ujedno trovani malationom sa 1,3 LD50 malationa per os i odmah potom tretirani sa antidotskom terapijom i to: atropinom 10 mg/kg i.m., oksimom 10 mg/kg i.m., 3 mmol/L natrijum bikarbonatom i.p. i kao pojedinačni režim (grupa n = 6) ili kao kombinacija jedan + jedan (grupa n = 6).

Statistička vrednost dobijenih eksperimentalnih rezultata određena je statističkim metodama Student t- testa i Mann-Whitney U- testa, a razlike koje su bile značajne imale su korelacije p< 0,05, p< 0,01, p< 0,001.

REZULTATI

Rezultati studije su analizirani prema efektima antidotske zaštite, vrednostima biohemijskih parametara i toksikološkim parametrima.

Antidotska zaštita

Koadministracija natrijum bikarbonata statistički značajno je povećala zaštitne efekte standardne antidotske terapije kod pacova otrovanih sa 2,0 LD50 malationa. Doatak natrijum bikarbonata statistički značajno je podigao zaštitni efekat (PI) atropina (1,72 puta), pralidoksima (2,27 puta) i diazepam (2,57 puta) i (2,86 puta) u kombinaciji svih antidota sa 3 mmol/L NaHCO₃.

Biohemijski parametri

U ovoj studiji, biohemijski eksperiment podeljen je u tri dela. Rezultati u prvom delu biohemijskog ispitivanja parametara u arterijskoj krvi pacova, pokazuju osnovne biohemijske parametre prve kontrolne grupe (n=5) i zatim sledeće ispitivane grupe (n=10) u kojoj je utvrđena srednja letalna doza malationa (LD50 malationa) i prikazani biohemijski parametri uzorkovane arterijske krve navedene ispitivane grupe, zatim prikaz ispitivanih gasnih parametara posle 10-minutne koadministracije natrijum bikarbonata u koncentraciji 3 mmol/L na telesnu masu pacova (n=5).

Postavlja se hipotetičko pitanje: zašto baš biohemijski parametri arterijske krvi pacova posle 10 minutne aplikacije 3 mmol/L NaHCO₃ a neko drugo vreme i minutaža. Taj odgovor morali smo potvrditi i naći višestrukim aplikacijama 1 mmol/L, 2 mmol/L, 3 mmol/L i 4 mmol/L NaHCO₃. Vrednosti pO₂ i pCO₂ kod pacova tretiranih 3 mmol/L NaHCO₃ u 0 minuta, 10 minuta, 20 minuta i 30 minuta. Koncentracija od 3 mmol/L NaHCO₃ je molarno ekvivalentna i srazmerna puferskom kapacitetu arterijske krvi pacova i može adekvatno korigovati acidozu u alkalozu i u slučaju komparativne aplikacije fiziološkog rastvora. Ispitivanjem različitih molarnih koncentracija NaHCO₃, odnosno dozne zavisnosti na preživljavanje grupa od po 5 ispitivanih pacova pri akutnom peroralnom trovanju sa 1,3 LD50 malationa

(3640 mg/kg) dobili smo sledeće rezultate:

1. 1,3 LD50 malationa + 1 mmol/L NaHCO₃ = 4 uginula (80%) i 1 preživeo (20%);

2. 1,3 LD50 malationa + 2 mmol/L NaHCO₃ = 3 uginula (60%) i 2 preživela (40%);

3. 1,3 LD50 malationa + 3 mmol/L NaHCO₃ = 1 uginuo (20%) i 4 preživela (80%);

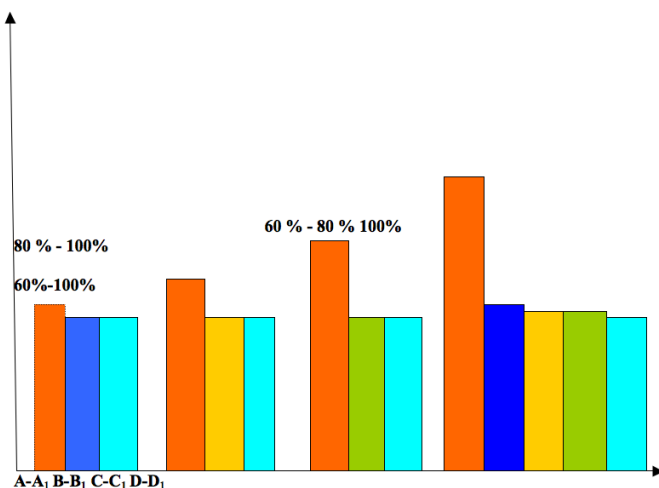
4. 1,3 LD50 malationa + 4 mmol/L NaHCO₃ = 4 uginula (20%) i 1 preživeo (80%).

Toksikologija

Ispitivanjem na deset pacova mužjaka, soja Wistar, težine od 290-300 g, utvrdili smo srednju letalnu dozu preparata Malation Fitofarmacija Galenika koji nam je dostavljen sa propisanom tehničkom čistoćom aktivne supstance od 95 % metodom po Litchfield-Wilkocsonu, i dobili da je LD50=2800 mg/kg navedenog ispitivanog preparata.

Sumirano, rezultati navedenih eksperimenata su prikazani na tabelama 1-6 i slici 1. Dejstvo različitih doza malationa na preživljavanje, uz pojedinačnu antidotsku zaštitu i u kombinaciji sa više antidota i NaHCO₃ je prikazano na slici 1. Uticaj letalne doze malationa i različitih doza NaHCO₃ na parcijalni pritisak gasova, metabolitički status i acido-bazne parametre u arterijskoj krvi, 6 i 24 sata po trovanju je prikazan na tabeli 1 i 2. Vrednosti gasnih analiza i acido-bazni status kod pacova tretiranih NaHCO₃ u periodu od 0-30 minuta su date u tabeli 3 i 4. Komparativni pregled vrednosti gasnih analiza i acido-baznog statusa u arterijskoj krvi ispitivanih pacova tretiranih pojedinačnim antidotskim preparatima i u kombinaciji je dati u tabeli 5 i 6.

Slika 1. Grafički prikaz procentualnog odnosa broja preživelih i uginulih pacova akutno otrovanih sa različitim dozama LD50 malationa uz pojedinačnu antidotsku zaštitu i u kombinaciji sa više antidota i 3 mmol/L NaHCO₃. Slovne oznake označavaju sledeće:



A – 5 pacova + 2,6 LD50 (7280 mg/kg) + atropin (10 mg/kg i.m.) = 2 uginula (40%) i 3 preživela (60%);

A1 – 5 pacova + 2,6 LD50 (7280 mg/kg) + atropin (10 mg/kg i.m.) + 3 mmol/L NaHCO₃ (0,2 mL int. per.) = 5 preživelih (100%);

B – 5 pacova + 3,9 LD50 (10920 mg/kg) + oksim (10 mg/kg i.m.) = 1 uginuo (20%) i 4 preživela (80%);

B1 – 5 pacova + 3,9 LD50 (10920 mg/kg) + oksim (10 mg/kg i.m.) + 3 mmol/L NaHCO₃ (0,2 mL int.per.) = 5 preživelih (100%);

C – 5 pacova + 2,6 LD50 (7280 mg/kg) + diazepam (10 mg/kg) = 2 uginula (40%) i 3 preživela (60%);

C1 – 5 pacova + 2,6 LD50 (7280 mg/kg) + diazepam (10mg/kg) + 3 mmol/L NaHCO₃ (0,2 mL int.per.) = 1 uginuo (20%) i 4 preživela (80%);

D – 5 pacova + 5,2 LD50 malationa (14560 mg/kg) + atropin (10 mg/kg i.m.) + oksim (10 mg/kg i.m.) + diazepam (10 mg/kg) = 5 preživelih (100%);

D1 – 5 pacova + 5,2 LD50 malationa (14560 mg/kg) + atropin (10 mg/kg i.m.) + oksim (10 mg/kg i.m.) + diazepam (10 mg/kg) + 3 mmol/L NaHCO₃ (0,2 mL int. per.) = 5 preživelih (100%).

Tabela 1. Uticaj 1,3 LD₅₀ (3640 mg/kg) malationa i različita milimolarnost NaHCO₃ na parcijalni pritisak gasova u arterijskoj krvi pacova mužjaka u vremenskom intervalu od 6 i 24 sata po trovanju.

GASNI PARAMETRI	KONTROLNA GRUPA	MALATION 1,3 LD ₅₀ (6 h)	MALATION 1,3 LD ₅₀ (24 h)	NaHCO ₃ 1 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 2 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 3 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 4 mmol/L 10 min posle i.p.
pH 1.	7,10 ± 0,70	7,02 ± 1,02	7,20 ± 0,78	7,16 ± 0,35	7,13 ± 0,83	7,19 ± 0,50	7,19 ± 0,55
pCO ₂ (mmHg) 2.	41,61 ± 10,90	32,06 ± 5,41	44,69 ± 5,52	41,92 ± 15,60	54,60 ± 6,04	46,82 ± 7,19	36,10 ± 10,52
pO ₂ (mmHg) 3.	41,52 ± 12,07	114,21 ± 25,13	27,24 ± 5,61	65,58 ± 24,99	53,17 ± 11,52	41,82 ± 13,16	62,57 ± 37,60
ctHb (g/dl) 4.	11,40 ± 1,80	8,12 ± 0,70	13,72 ± 1,37	10,38 ± 4,04	14,82 ± 1,37	14,22 ± 1,82	9,35 ± 2,29
fO ₂ Hb % 5.	42,62 ± 16,77	88,9 ± 3,30	24,74 ± 9,00	61,35 ± 22,25	39,85 ± 8,12	43,27 ± 18,49	55,82 ± 25,41
sO ₂ % 6.	43,31 ± 17,81	94,20 ± 3,38	24,92 ± 9,21	64,35 ± 24,94	40,60 ± 8,50	44,27 ± 19,43	58,31 ± 27,70
fCOHb % 7.	1,20 ± 1,03	4,22 ± 0,20	0,11 ± 0,57	2,92 ± 1,62	1,08 ± 0,49	1,15 ± 1,08	2,63 ± 1,66
fHHb % 8.	55,78 ± 18,01	5,48 ± 3,19	74,76 ± 9,71	34,67 ± 24,41	58,58 ± 8,72	54,95 ± 19,79	40,72 ± 27,48
fMetHb % 9.	0,72 ± 0,22	1,37 ± 0,34	0,38 ± 0,16	34,67 ± 24,41	0,48 ± 0,17	0,63 ± 0,22	0,83 ± 0,41

1-pH arterijske krvi pacova;

2-parcijalni pritisak CO₂ u arterijskoj krvi pacova (mmHg);3-parcijalni pritisak O₂ u arterijskoj krvi pacova (mmHg);

4-koncentracija hemoglobina u arterijskoj krvi pacova (g/dl);

5-procenat vezanog kiseonika za hemoglobin u arterijskoj krvi pacova (%);

6-procenat saturacije kiseonika u arterijskoj krvi pacova (%);

7-procenat ugljen monoksida vezanog za hemoglobin (%);

8-procenat slobodnog hem-hemoglobina u arterijskoj krvi pacova (%);

9-procenat met-hemoglobina u arterijskoj krvi pacova (%)

Tabela 2. Uticaj 1,3 LD₅₀ (3640 mg/kg) malationa i različita milimolarnost NaHCO₃ na metabolički status i acido-bazne parametre arterijske krvi pacova mužjaka u vremenskom intervalu od 6 i 24 sata po trovanju.

GASNI PARAMETRI	KONTROLNA GRUPA	MALATION 1,3 LD ₅₀ (6 h)	MALATION 1,3 LD ₅₀ (24 h)	NaHCO ₃ 1 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 2 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 3 mmol/L 10 min posle i.p.	NaHCO ₃ 4 mmol/L 10 min posle i.p.
cGLU (mmol/L) 1.	4,08 ± 0,76	1,72 ± 0,45	6,44 ± 1,82	2,52 ± 0,65	3,00 ± 0,94	6,1833 ± 1,7769	3,9000 ± 1,9078
cLAC (mmol/L) 2.	7,23 ± 1,65	4,08 ± 0,92	7,00 ± 1,35	5,38 ± 1,88	8,18 ± 0,64	7,60 ± 1,1	4,32 ± 0,89
ctBIL (μmol/L) 3.	0,17 ± 0,40	0,17 ± 0,40	-	0,17 ± 0,40	-	-	-
ctO ₂ c % 4.	6,67 ± 2,18	0,17 ± 0,40	4,71 ± 1,66	0,17 ± 0,40	8,33 ± 1,72	8,47 ± 3,22	6,87 ± 2,15
pbO ₂ (mmHg) 5.	44,81 ± 5,80	41,98 ± 4,34	41,58 ± 2,66	45,49 ± 9,04	60,03 ± 5,96	44,03 ± 2,28	44,80 ± 6,66
cBase (mmol/L) 6.	-15,42 ± 2,23	-9,21 ± 3,71	-21,03 ± 2,55	-12,58 ± 6,55	-9,97 ± 4,58	-9,25 ± 4,22	-12,95 ± 5,94
cHCO ₃ (mmol/L) 7.	11,37 ± 1,38	15,28 ± 2,71	8,52 ± 1,68	13,47 ± 4,05	14,33 ± 2,96	15,37 ± 2,49	13,55 ± 3,63

1-koncentracija glukoze u arterijskoj krvi pacova (mmol/L);

2-koncentracija laktoze u arterijskoj krvi pacova (mmol/L);

3-koncentracija bilirubina u arterijskoj krvi pacova (μmol/L);

4-koncentracija hemoglobina u arterijskoj krvi pacova (g/dl);

5-procent vezanog kiseonika za hemoglobin u arterijskoj krvi pacova (%);

6-koncentracija vezanog baznog puferskog potencija u krvi pacova (mmol/L);

7-koncentracija slobodnog bikarbonatnog jona u krvi pacova (mmol/L)

Tabela 3. Vrednosti pO₂ i pCO₂ kod pacova tretiranih 3 mmol/L NaHCO₃ u 0 minuta, 10 minuta, 20 minuta i 30 minuta.

Vreme uzorkovanja arterijske krvi pacova posle aplikacije 3 mmol/L NaHCO ₃ (min.)	pO ₂ (kPa)	pCO ₂ (kPa)
0	15,20 ± 4,68	4,66 ± 0,47
10a	9,62 ± 2,81 a	5,54 ± 0,93 a
20b	9,86 ± 3,05 b	5,33 ± 1,08 b
30	11,78 ± 0,79	4,89 ± 0,37

a vs b < p=0,05

Tabela 4. Acido-bazni status baziran na vrednostima kiselinog puferskog sistema kod pacova tretiranih 3mmol/L NaHCO₃ u 0 minut, 10 minuta, 20 minuta i 30 minuta.

Vreme uzorkovanja arterijske krvi pacova posle aplikacije 3 mmol/L NaHCO ₃ (min.)	ctCO ₂ ² (mmol/L)	ctCO ₂ ² (mmol/L)	cLac (mmol/L)	pH	cBase (Ect) c. (mmol/L)	cHCO ₃ (mmol/L)
0	31,60 ± 2,24	4,10 ± 0,89	8,20 ± 0,58	7,049 ± 0,27	18,00 ± 0,78	9,50 ± 1,23
10	44,20 ± 2,93 a2	3,60 ± 2,30 a1	7,40 ± 0,55 a1	7,121 ± 0,05	13,80 ± 0,56 a1	12,60 ± 0,38 a1
20	28,10 ± 3,89 a	4,80 ± 2,06 a	8,50 ± 0,78 a	7,182 ± 0,97	10,00 ± 0,69 a	15,00 ± 1,47 a
30	26,13 ± 2,89	8,30 ± 2,30	5,80 ± 0,80	7,269 ± 0,67	2,30 ± 0,96	19,80 ± 1,32

a vs a1 vs a2 < 0,05; 0,001; 0,001

Tabela 5. Komparativni pregled vrednosti pO₂ i pCO₂ u arterijskoj krvi ispitivanih pacova tretirani pojedinačnim antidotskim preparatima i u kombinaciji.

Tretman	pO ₂ (kPa)	pCO ₂ (kPa)
kontrolna grupa	15,02 ± 4,34	4,52 ± 0,61
3 mmol/L NaHCO ₃	9,42 ± 2,71 a	5,40 ± 0,82 a
1,3 LD ⁵⁰ malationa	2,73 ± 2,87 a1	10,28 ± 4,24 a2
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10 mg/kg)	3,33 ± 2,73 a1	10,28 ± 4,24 a2
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10 mg/kg) + NaHCO ₃ (3mmol/L)	6,00 ± 3,88 a	5,98 ± 1,23 a
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10 mg/kg) + PAM -2 (10 mg/kg)	10,11 ± 2,98 b1	9,89 ± 3,54 b1
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10 mg/kg) + PAM -2 (10 mg/kg) + NaHCO ₃ (3 mmol/L)	15,89 ± 3,45 b	7,87 ± 3,78 b
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10 mg/kg) + PAM -2 (10 mg/kg) + diazepam (10 mg/kg)	12,34 ± 4,35 b2	10,87 ± 3,98 b2
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin (10mg/kg) + PAM -2 (10mg/kg) + diazepam (10mg/kg) + NaHCO ₃ (3mmol/L)	17,98 ± 4,78 b	8,89 ± 3,76 b

a, a1, a2 < 0,05; 0,01; 0,001 značajno se razlikuje od ispitivane grupe sa fiziološkim rastvorom

b, b1, b2 < 0,05; 0,01; 0,001 značajno se razlikuje od ispitivane grupe sa malationom

Tabela 6. Komparativni acido-bazni status baziran na vrednostima kiselinskog puferskog sistema kod pacova tretiranih 1,3 LD⁵⁰ malationom, 3 mmol/L NaHCO³, atropinom, PAM-2, i diazepamom.

Tretman	ct CO ² (mmol/L)	Beb (mmol /L)	SCB (mmol/L)	pH	c Base (Ect) c. (mmol/L)	sO ² c (%)
fiziološki rastvor	23,08 ± 2,19	-0,52 ± 1,86	24,98 ± 1,30	7,049	-2,16 ± 2,01	98,65 ± 1,62
NaHCO ³ (3 mmol/L)	31,06 ± 2,93 a2	6,24 ± 3,78 a1	29,64 ± 3,01 a1	7,121 a1	6,00 ± 3,89 a1	92,50 ± 5,93 a1
1,3 LD ⁵⁰ malationa	25,51 ± 2,01	-7,25 ± 5,50 a	17,31 ± 5,11 a1	7,005 a1	-6,53 ± 4,57	31,00 ± 7,34 b1
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin	24,60 ± 3,99 b	-7,13 ± 6,80 a	17,63 ± 5,11 a1	7,237 a	-6,71 ± 4,57	38,05 ± 29,69
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin + PAM -2	28,39 ± 2,93	2,05 ± 2,40	25,71 ± 1,81	7,247 b	1,71 ± 2,78	69,88 ± 14,49 a1, b1
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin + PAM -2 + diazepam	28,49 ± 2,93 b2	2,55 ± 2,40 a2	25,91 ± 1,81 a2	7,267 b	2,71 ± 2,78 a2	69,88 ± 14,49 a1, b1
1,3 LD ⁵⁰ malationa + atropin + PAM -2 + diaz- epam + NaHCO ³ (3 mmol/L)	30,80 ± 3,90 b, c	-3,98 ± 5,96	21,76 ± 4,72	7,170	5,70 ± 5,75	92,25 ± 3,88 b1

a,a1, a2 < 0,05; 0,01; 0,001 značajno se razlikuje od grupe sa fizioloških rastvorom

b, b1, b2 < 0,05; 0,01; 0,001 značajno se razlikuje od grupe sa malationom značajno se razlikuje od grupe sa malationom + PAM/2 i atropinom + diazepam

DISKUSIJA

Rezultati naše studije su pokazali da su atropin + PAM -2 + diazepam + natrijum bikarbonat, korišćeni kao koktel protivotrova kod akutnog trovanja malationom (OF insekticid) davali bolja i statistički značajna poboljšanja u svim testiranim biohemijskim parametrima arterijske krvi pacova, nego u administraciji pojedinačnih navedenih protivotrovnih supstanci i u administraciji njihovih kombinacija. Relativni postojeći pomaci u poboljšanju funkcija periferne neuromuskulature i reaktivnosti centralno nervne acetilholinesteraze još uvek su predmet naučnog izučavanja i istraživanja i tu nema statistički značajnih parametara u ovoj studiji u cilju dokazivanja kliničkog pozitivnog ishoda.¹⁰ Podaci predstavljeni u rezultatima jasno pokazuju da koadministracija 3 mmol/L NaHCO₃ u kontinuiranoj infuziji dovodi do poboljšanja gasnih parametara arterijske krvi pacova uz konvencionalnu antidotsku terapiju akutnog trovanja organofosfatnim insekticidima konkretno malationom. Malation je veoma lipofilna supstanca i dobro prolazi centralno-moždanu barijeru i difunduje u sve strukture CNS, te time veoma depresivno deluje na respiratorne centre u produženoj kičmenoj moždini i posledično izaziva depresiju respiratornih organa pacijenta i samu smrt. Testirane vrednosti u ovoj predkliničkoj studiji pokazale su promenu vrednosti gasnih parametara arterijske krvi pacova i to: povećanje koncentracije pCO₂ i smanjenja pO₂

što je klinički prouzrokovalo respiratornu acidozu kod ispitanih pacova mužjaka soja „Wistar-blu“.

U prethodnim studijama koje su koristile kao animalni model, domaće svinje rase landras, koje su bile izložene VX otrovima (koji takođe spadaju u grupu organofosfornih jedinjenja) pokazale su statistički značajno povećanje jona K⁺, neorganskih fosfata, pCO₂, tCO₂, i te vrednosti su ispitane u momentu apnoje pri niskom pH (acidoza) arterijske krvi. Kod Bajger-a (2001) i Balali-Mood-a (2000), pH arterijske krvi pacijenata tokom intoksikacije sa organofosfornim insekticidima bio je nizak (acidoza).^{6,7} Dobijeni rezultati u jednoj drugoj studiji takođe pokazuju indentična naučna saznanja u vezi pozitivnog kliničkog efekta aplikacije NaHCO₃ kao infuzionog potpornog rastvora.¹¹

Aplikacijom 3 mmol/L NaHCO₃ u kombinaciji sa atropinom (10 mg/kg i.m.), diazepamom (10 mg/kg i.m.) i oksimima dobila se statistički značajna pozitivna korekcija gasnih parametara u arterijskoj krvi pacova akutno otrovanog malationom. Dodatno delovanje oksima koji se koriste javlja se usled reaktivacije dijafragmalne acetilholinesteraze i efekta na aktivnost.

U zaključku, aplikacija natrijum bikarbonat u eksperimentalnim uslovima na animalnom modelu in vivo, u vidu infuzionog rastvora, je efikasna u korekciji acido-baznog

statusa i vraćanja gasnih parametara arterijske krvi pacova na normalne fiziološke granice. Dalja bazična i klinička istraživanja, detaljnijeg i ciljanog dizajna i veće statističke snage su potrebna kako bi se ovi rezultati definitivno potvrdili i našli svoje mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Vučinić S, Joksović D, Jovanović D, Vučinić Ž, Todorović V. Factors influencing the degree and outcome of acute beta-blockers poisoning. *Vojnosanit Pregl* 2000; 619-23.

2. Balali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H. Uticaj velikih doza natrijum bikarbonata u akutnom organofosforom trovanju pesticidima. Četvrti simpozijum o biološkom i medicinskom tretmanu. Spiez, 2002, 28 April-3 Maj. Zbornik sažetaka: 21-5.

3. Vučinić S, Todorović V, Đorđević D, Srnić D, Potrebić O, Jovanović M. Smrtnost u akutnim trovanjima insekticidima. Četvrta Beogradska konferencija o suzbijanju štetnih artropoda i glodara. Zbornik radova: 2000; 211-7.

4. Heath AJW, Merdith T. Atropin u rukovođenju antiholinesteraznim trovanjima, U: Klinička i eksperimentalna toksikologija organofosfata i karbamata. Oxford: Ballantyne & Marrs, 1992; 543-55.

5. Dunn MA, Sidell R. Napredak u medicinskoj odbrani od nervnih agenasa. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 649-52.

6. Bajgar J. Lečenje intoksikacija sa odabranim organofosfatima i karbamatima : poređenja različitih terapijskih pristupa. CBMTS procedure – Industrija II. Svetski kongres o hemijskom i biološkom terorizmu. Dubrovnik, 2001, 22-27 April. Zbornik radova: 180-184.

ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju prof. dr Draganu Milovanoviću na pomoći u oblikovanju završne verzije rukopisa.

7. Balali-Mood M, Shahab-Ahmadi A, Salimifar M, Shariate M. Uticaj natrijum bikarbonata u humanim organofosforom trovanjima. Treći simpozijum o hemijskim i biološkim medicinskim tretmanima. Spiez, 2000, 7-12 Maj. Zbornik sažetaka: 1-4.

8. Bošković B. Pesticidi-toksikologija i terapija trovanja. Beograd: Insitut zaštite, 1980.

9. Jokanović M, Kosanović M, Maksimović M. Interaction of organophosphorus compounds with carboxyesterases in the rat. *Arch Toxicol* 1996; 70: 444-50.

10. Worek F, Kirchner T, Szinicz L. Uticaj atropina, LuH-7 i LuH-6 na funkcije disanja i cirkulacije kod gvinejskih svinja otrovanih O-etil-S-2-(diisopropilamino)-etil- metilfosfonotioatom (VX otrovom). *Pharmacol Toxicol* 1994; 75 : 302-9.

11. Antonijević B, Stefanović D, Bokonjić D, Milovanović Z, Stojiljković M, Nedeljković M. Uticaj sode bikarbone i standardnih protivotrova na kiselo-baznoj osnovi kod pacova otrovanih sa dihlorfosom. *Jugosl Med Biochem* 2004; 23: 165-70.

Korekcija visoke anizometrije kontaktnim sočivom prevenira razvoj ambliopije

Zorica Tončić¹ i Snežana Zlatanović²

1. Klinički centar Podgorica u Podgorici, Crna Gora / Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

2. Odjeljenje neurologije, Zdravstveni centar, Prokuplje, Srbija / Department of Neurology, Health Center, Prokuplje, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 06.04. 2010

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 20.04. 2010

APSTRAKT

Cilj. Analiza uspjeha primjene kontaktnih sočiva kod visoke anizometrije eliminišući u cjelini anizeikoniju i upoređujući rezultate postignute kontaktnim sočivima.

Metod. Eksperimentalnu grupu su činila 72 ispitanika iz Instituta za očne bolesti "Dr Đorđe Nešić", Beograd a kontrolnu 72 ispitanika iz Instituta za bolesti djece – Dječja očna ambulanta Kliničko-bolničkog centra Crne Gore, Podgorice, svi ispitanici bez manifestnog strabizma. Sva tri stepena binokularne saradnje i stereo vida kod anizometropa procenjena su sinoptoforom i Randot testom. Vidna oština ispitivana je pomoću optotipa (Landotovim prstenom) a korekcija je vršena naočarima i kontaktnim sočivima. Vidna disparacija je utvrđivana na osnovu vidne oštine, bez i sa korekcijom naočarima i kontaktnim sočivima. Utvrđivan je korelativni odnos između vidne oštine i kvaliteta binokularne saradnje, kao i između veličine vidne disparacije i binokularne saradnje.

Rezultati. Nakon korekcije naočarima, a posebno kontaktnim sočivima, kod visoke anizometrije je došlo do poboljšanja vidne oštine, vidne disparacije, kao i smanjenja anizeikonije kod svih, sem kod dva ispitanika. Kod niskih vrijednosti anizometrije naočarima se postiže dobra vidna oština (100%). Kod srednjih i visokih vrijednosti anizometrije kontaktna sočiva su bila jedini i najbolji izbor. Najlošiju oštinu vida bez korekcije imali su ispitanici uzrasta od 7-9 i 10-12 godina; nakon korekcije kontaktnim sočivima, došlo je do najznačajnijeg poboljšanja oštine vida.

Zaključak. Kontaktna sočiva su bolji izbor od naočara zbog poboljšanja veličine i kvaliteta retinalne slike, normalizovanja širine vidnog polja i aktiviranja akomodacije. Optičkom korekcijom dolazi do značajnog poboljšanja vidne oštine što uslovljava svođenje na minimum ili nestajanje vidne disparacije.

Ključne reči: oko; vizualna percepcija; vid, binokularni; oština vida; refrakcione anomalije; anizometrija; hipermetropija; miopija; kontaktna sočiva; naočari.

Correction of high anisometropia with contact lenses prevents development of amblyopia

ABSTRACT

Objective. The analysis of success with contact lenses use in cases of high anisometropia by eliminating aniseikonia completely, and comparing results achieved with contact lenses.

Method. Experimental group include 72 subjects from Eye Institute "Dr Djordje Nesic", Belgrade and control, 72 subjects from Institute for Childhood Diseases, Ambulance for Children's Ophthalmology, Clinical-Hospital Centre of Montenegro, Podgorica, all subjects without manifest strabismus. All three binocular cooperation levels and stereo vision of anisometropes was estimated with synoptophore and Randot test. Visual acuity examined with optotype (Landolt ring) and correction performed with spectacles and contact lenses. Visual disparity estimation based on visual acuity, without and with correction with spectacles and contact lenses. Correlation between visual acuity and binocular cooperation quality, as well as between visual disparity level and binocular cooperation was examined.

Results. After correction with spectacles, and especially contact lenses, in high anisometropia, improvement of visual acuity, visual disparity and aniseikonia decrease occurred in all, except two subjects. At low anisometropia levels, good visual acuity was achieved with spectacles (100%). However, contact lenses in middle and high anisometropia were only and the best choice. The worst visual acuity, without correction, had subjects 7-9 and 10-12 years old; after correction with contact lenses, the most significant improvement in visual acuity was achieved.

Conclusion. Contact lenses are better choice than spectacles because of achieving improvement of retinal image size and quality, visual field normalizing and activating of accommodation. Optical correction significantly improves visual acuity which reduces to a minimum or even removes visual disparity.

Key words: eye; visual perception; vision, binocular; visual acuity; refractive errors; anisometropia; hyperopia; myopia; contact lenses; eyeglasses.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Zorica Tončić, Bulevar Vuka Mićunovića br. 32, 81400 Nikšić, Crna Gora Tel. *382 69 451 686 E-mail: rajozorica@gmail.com

Zorica Tončić, Vuk Mićunović Boulevard 32, 81400 Nikšić, Montenegro, Phone. *382 69 451 686, E-mail: rajozorica@gmail.com

UVOD

Anizometropija je stanje u kojem postoji razlika u refrakcijskoj grešci oba oka.¹ To može biti neznatno, kada je jedno oko miopsko -0.25 D a drugo hiperopsko $+0.50$ D, ili može biti značajno, gdje je jedno oko hiperopsko $+2.0$ D, a drugo miopsko -2.0 D.² Stanja koja se pojavljuju sa anizometropijom su: razlika u vidnoj ošttrini oka, nizeikonija ili razlika u veličini retinalne slike, anizoforija ili razlika u stepenu heteroforije u različitim smjerovima pogleda.³ Visoka anizometropija, posebno monokularna refrakciona anomalija, je u uskom indikacijskom području primjene kontaktnih sočiva, zbog poznate činjenice da, ukoliko je anizometropija veća od 3 D, korekcija naočarima nije podnošljiva.

U dostupnoj literaturi nema premnogo studija koje su ciljano istraživale zastupljenost anizometropije kod dece. Takve studije su ispitivale incidencu i prevalencu ovog oboljenja kod dece u Iranu,⁴ Koreji,⁵ Holandiji,⁶ Australiji,⁷ Tajvanu⁸ i Sudanu.⁹ Međutim, podaci o učestalosti anizometropije kod dece u Crnoj Gori, u dostupnoj literaturi su još oskudniji, posebno kada se radi o studijama recezivnih periodičnih publikacija. Sem toga, studije koje su ciljano istraživale uticaj korekcije anizometropije kontaktnim sočivima na prevenciju ambliopije kod dece su takodje vrlo retke.¹⁰

Zato je cilj našeg istraživanja bio da analiziramo uspješnost primjene kontaktnih sočiva kod visoke anizometropije eliminišući u cjelini anizeikoniju i upoređujući rezultate postignute kontaktnim sočivima.

ISPITANICI I METOD

Studija je dizajnirana kao kliničko, neinterventno istraživanje u uslovima realne kliničke prakse (tzv. naturalistički dizajn).¹¹ Uzorkom su obuhvaćena 144 ispitanika koji su podijeljeni su u dvije grupe: eksperimentalnu i kontrolnu. Eksperimentalnu grupu su činila 72 ispitanika sa anizometropijom (27 djevojčica i 45 dječaka) sa Instituta za očne bolesti "Dr Đorđe Nešić" - Klinički centar Srbije iz Beograda, a kontrolnu 72 ispitanika bez anizometropije (31 djevojčica i 41 dječak) iz Instituta za bolesti djece-Dječja očna ambulanta Kliničko-bolničkog centra Podgorica. Po uzrastu su podijeljeni u tri podgrupe: prva-od 7 do 9 godina (ukupno 35 djece), druga-od 10 do 12 godina (23) i treća-13 godina(14). Nijedan od ispitanika u obe grupe nije imao strabizam.

Istraživanje je obavljeno u periodu od 1994-1996. Nakon dijagnostičkog postupka, ispitanicima je određivan terapijski modalitet. Kontrolna grupa dece (72) nije primjenjivala nikakva pomagala. U eksperimentalnoj grupi miopi

(ukupno 47) su primjenjivali i kontaktna sočiva i naočare, a hipermetropi (25) samo jedno pomagalo. Evaluacija je vršena posle 3 godine, pri čemu se kao dobni uzrast smatrao onaj kada je započeto lečenje. Dijagnostička evaluacija i terapijski postupak su vršena prema preporukama standardne prakse^{12,13} kao i metodologiji korišćenoj u dosadašnjim studijama.^{14,15}

Pregled vidne ošttrine vršen je prema uzrastu i to Landotvim prstenom. Za uspostavljanje poremećaja okulomotorne ravnoteže korišćena je metoda ispitivanja primarnog položaja očiju, testom se utvrđuje ili procjenjuje refleksija svijetla na objema rožnjačama istovremeno. Za ispitivanje heteroforija, da bi se utvrdilo odsustvo manifestne devijacije, tj strabizma (kod kontrolne grupe) ispitivanje je vršeno Madoks krilom i mjerenjem ugla alfa (kappa) pomoću sinoptofora. Motorna binokularna saradnja ispitivana je pomoću „Cover-uncover“ testa, uobičajena dijagnostička procedura, njenom primjenom može se utvrditi forija i tropija.

Verzije i dukcije korišćene su kod ispitivanja motiliteta da bi se utvrdilo da li su vidne osovine paralelne. Senzorna binokularna saradnja ispitivana je pomoću sinoptofora uz odgovarajuće parove sličica za simultanu percepciju i fuziju. Refrakcija oka i refrakcione anomalije analizirane su na osnovu medicinske dokumentacije iz Kabineta za strabizam i kontaktna sočiva a odnose se na pacijente na kojima je primjenjivana terapija-okluzija, naočari, kontaktna sočiva.

Vidna disparacija je utvrđivana na osnovu podataka dobijenih ispitivanjem vidne ošttrine i notirana u sva tri slučaja bez i sa korekcijom naočarima i kontaktnim sočivima. Utvrđivan je korelativni odnos između vidne ošttrine i kvaliteta binokularne saradnje, kao i između veličine vidne disparacije i binokularne saradnje. Nakon korekcije naočarima, a posebno kontaktnim sočivima kod visoke anizometropije je došlo do poboljšanja vidne ošttrine, vidne disparacije, kao i smanjenja anizeikonije kod gotovo svih ispitanika.

S obzirom da je studija sprovedjena u uslovima realne kliničke prakse, te da se oftalmološka dijagnostika i lečenje (korekcija) određivala isključivo prema doktrinarnim stavovima koji se rutinski primenjuju, etički aspekt studije je obezbeđen anonimnošću indentiteta ispitanika u svim test listama, analizom podataka od strane samog istraživača a pre svega dobrovoljnim pristankom roditelja za učešće u studiji detea, uz njihovu punu obaveštenost.

U statističkoj analizi, korišćen je metod deskriptivne statistike.¹⁶ Veličina uzorka je određena brojem datih slučajeva koji se pojavljuju u odabranom, relevantnom vremenskom periodu.¹⁷

REZULTATI

Anizometropija je bila zastupljena kod svih ispitanika (tabela 1). Kod svih uzrasnih grupa vrijednosti anizometropije od 0,0 do -2,75 i od 0,0 do +2,75 su najzastupljenije, i to u prvom slučaju 42 (58,33%), a u drugom 16 (22,22%) ispitanika. Vrijednost od -5,75 D imaju dva (2,8%) ispitanika, a +5,75 D osam (11,11%). Dva ispitanika (2,8%) imaju vrijednost od -9,0 D, jedan +9,0 D (1,4%), manje od -9,0 D jedan. Podaci o izvršenoj korekciji kod 72 ispitanika od kojih je 45 bilo sa monokularnom, a 27 sa binokularnom korekcijom su prikazani u tabeli 2. Na desnom oku je miopiju sa rasponom kratkovidosti od 0,0 do -10 D imalo 47, a hipermetropiju na desnom oku sa rasponom od 0,0 do +6,25 D 25 ispitanika. Svi ispitanici su na desnom oku bili ametropi (sa prisustvom refrakcione anomalije). Na lijevom oku 45 ispitanika su bili emetropi (bez prisustva refrakcione anomalije). Osamanaest ispitanika je na lijevom oku imalo miopiju u rasponu kratkovidosti od 0,0 do -3,75 D, a devet, takođe na lijevom oku, imalo je hipermetropiju u rasponu od 0,0 do +5,0 D.

Tabela 1. Vrijednosti anizometropije za različite uzrasne grupe.

Anizometropija	UZRAST				
		7-9	10-12	13	Ukupno
0 -	-2.75	17	16	9	42
	2.75	7	4	5	16
0 -	-5.75	2	0	0	2
	5.75	5	3	0	8
0 -	-9.00	2	0	0	2
	9.00	1	0	0	1
0 -	< -9.00	1	0	0	1
		0	0	0	0
Ukupno		35	23	14	72

Oštrinu vida na desnom oku od 0 do 0,1 imalo je 38 ispitanika (52,8%); od 0,2 do 0,4 dvadeset jedan (29,2%); od 0,5 do 0,7 pet (6,9%); od 0,8 do 1,0 osam ispitanika (11,1%). Vidnu oštrinu za lijevo oko u prvoj graničnoj vrijednosti imalo je deset ispitanika (13,9%); u drugoj petnaest (20,8%); u trećoj pet (6,9%) i u četvrtoj 42 ispitanika (58,3%). Trideset ispitanika uzrasta od 7 do 9 godina ima slabiju vidnu oštrinu na desnom oku, a 5 slabiju na oba oka. Dvadeset dječaka ima slabiju vidnu oštrinu na desnom oku, dva na oba oka, deset djevojčica ima slabiju vidnu oštrinu na des-

nom oku, 3 djevojčice na oba. Četrnaest ispitanika (60,8%) uzrasta od 10 do 12 godina ima slabiju vidnu oštrinu na jednom, a 9 (39%) ispitanika na oba oka. Osam dječaka ovog uzrasta ima slabiju vidnu oštrinu na jednom oku, a 4 na oba, dok 7 djevojčica ima slabiju vidnu oštrinu na jednom, a 4 na oba oka.

Tabela 2. Broj ispitanika sa tipom izvršene korekcije.

Korekcija	Uzrast			Ukupno
	7-9	10-12	13	
Monokularna	17	15	13	45
Binokularna	18	8	1	27
Ukupno	35	23	5	72

Tip izvršene korekcije u eksperimentalnoj grupi i podaci o oštrini vida nakon perioda praćenja za kontrolnu i eksperimentalnu grupu, prema dobnom uzrastu su prikazani na tabelama 2-5.

Oštrina vida nakon korekcije naočarima

Vidnu oštrinu od 0 do 0,1 na desnom oku imalo je 2 ispitanika (3,3%), od 0,2 do 0,4 šesnaest (26,2%), od 0,5 do 0,7 sedam (11,5%), a od 0,8 do 1,0 trideset šest ispitanika (59,0%). Što se tiče vidne oštrine na lijevom oku kod ispitanika prve i treće granične vrijednosti procenat je nula, u drugoj (od 0,2 do 0,4) je deset ispitanika (16,4%), a u četvrtoj je pedeset jedan ispitanik (83,6%). Na uzrastu od 7 do 9 godina bilo je 35 ispitanika. Kod 24 oštrina vida je korigovana naočarima i do poboljšanja vidne oštrine došlo je u svim graničnim vrijednostima. Značajno poboljšanje vidne oštrine postignuto je naočarima kod ispitanika u drugoj i četvrtoj graničnoj vrijednosti (od 0,2 do 0,4 i od 0,8 do 1,0). Uzrasta od 10 do 12 godina bila su 23 ispitanika, prikazane su granične vrijednosti vidne oštrine za desno i lijevo oko. Naočarima je korigovana oštrina vida kod 23 ispitanika, a do poboljšanja vidne oštrine je došlo kod svih ispitanika ovog uzrasta. Značajno poboljšanje vidne oštrine postignuto je naočarima kod ispitanika u graničnim vrijednostima od 0,2 do 0,4 i od 0,8 do 1,0. Bilo je 14 ispitanika uzrasta 13 godina. Prikazane su takođe četiri granične vrijednosti vidne oštrine za desno i lijevo oko. Oštrina vida kod svih 14 ispitanika korigovana je naočarima i svi su dobili vidnu oštrinu 100%.

Kod 14 ispitanika uzrasta od 7 do 9 godina vidna oštrina na vodećem oku bila je normalna (40%) i skoro normalna na slabijem oku. Kod 10 ispitanika (28,6%) ona nije nor-

malna ni na pratećem oku, a 11 ispitanika (31,43%) nije korigovano naočarima. Kod 19 ispitanika (82,5%) uzrasta od 10 do 12 godina bila je normalna vidna oštrina na vodećem oku i skoro normalna na pratećem, a kod 4 (17,4%) nije bila normalna ni na pratećem oku. Deset dječaka (71,4%) od 13 godina je imalo normalnu vidnu oštrinu na vodećem oku i skoro normalnu na pratećem, jedan dječak (7%) nije imao normalnu vidnu oštrinu ni na pratećem oku, 3 djevojčice (21,4%) su imale normalnu vidnu oštrinu na vodećem i skoro normalnu na pratećem oku.

Oštrina vida nakon korekcije kontaktnim sočivima

Prikazane su takođe 4 granične vrijednosti vidne oštrine (tabela 5). Vidnu oštrinu prve granične vrijednosti na desnom oku imala su dva ispitanika (3,4%), druge devet (15,5%), treće deset (17,2%) i četvrte 37 ispitanika (63,8%). Što se tiče vidne oštrine na lijevom oku kod ispitanika u prvoj i drugoj graničnoj vrijednosti procenat je nula, kod onih u trećoj osam ispitanika (13,8%), a u četvrtoj 50 (86,2%). Uzrasta od 7 do 9 godina bilo je 35 ispitanika i kod svih je oštrina vida korigovana kontaktnim sočivima. Značajno poboljšanje je bilo kod ispitanika u svim graničnim vrijednostima, osim kod dva gdje nije došlo do poboljšanja vidne oštrine ni korekcijom kontaktnim sočivima. Do većeg poboljšanja je došlo kod ispitanika u trećoj i četvrtoj graničnoj vrijednosti (od 0,5 do 0,7 i od 0,8 do 1,0). Uzrasta od 10 do 12 godina bila su 23 ispitanika i kod svih je oštrina vida korigovana kontaktnim sočivima. Značajno poboljšanje oštrine vida postignuto je kod ispitanika u trećoj i četvrtoj graničnoj vrijednosti.

Vidna disparicija

Podaci o vidnoj disparaciji bez i uz odgovarajuće korekcije su prikazani u tabeli 6. Zbog značajnosti ovdje ističemo podatke za ujednačenu vidnu disparaciju gdje je razlika od 0,1 do 0,2. Prije korekcije, od ukupno 72 ispitanika 6 je imalo ujednačenu vidnu disparaciju, a kod 26 je bila razlika od 0,1 do 0,2. Nakon korekcije naočarima ujednačenu vidnu disparaciju je imalo 34, a sa razlikom od 0,1 do 0,2 ih je bilo 12. Nakon korekcije kontaktnim sočivima ujednačenu vidnu disparaciju su imala 33 ispitanika a sa razlikom od 0,1 do 0,2 ih je bilo 12. Treba istaći i podatak da je prije korekcije razliku veću od 0,6 imalo 27, nakon korekcije naočarima bilo ih je četvoro sa ovim stepenom razlike, a nakon korekcije kontaktnim sočivima samo 1 ispitanik. Nakon korekcije naočarima vidna disparacija od 0,1 do 0,4 je znatno smanjena, dakle došlo je do poboljšanja kod 19 ispitanika – vidna disparacija je iznosila 26,32 %, bez korekcije ih je bilo znatno više 34 (47,23%). Za istu ovu grupu, nakon korekcije sočivima procenat iznosi 33,32%.

Korelativni odnosi eksperimentalne i kontrolne grupe

Upoređene su oštrine vida kod ispitanika eksperimentalne grupe (korekcija sočivima) i ispitanika kontrolne grupe, da bi se pokazalo da i pored upotrebe pomagala postoji razlika između ispitanika eksperimentalne grupe i ispitanika kontrolne grupe. Primijenjen je neparametrijski Vald-Volfoviciov ("Wald-Wolfowitz") test za dva nezavisna uzorka (oštrina vida ispitanika eksperimentalne grupe ko-

Tabela 3. Distribucija rezultata prema oštrini vida bez upotrebe pomagala za sve tri uzrasne grupe.

BEZ POMAGALA									
Uzrast	POL	od 0 do 0.1		od 0.2 do 0.4		od 0.5 do 0.7		od 0.8 do 1	
		DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO
od 7 do 9	M	21	2	1	5	0	1	0	14
	%	95.5%	9.1%	4.5%	22.7%	0.0%	4.5%	0.0%	63.6%
	Ž	13	4	0	7	0	0	0	2
	%	100.0%	30.8%	0.0%	53.8%	0.0%	0.0%	0.0%	15.4%
	Ukupno	34	6	1	12	0	1	0	16
od 10 do 12	M	1	1	11	2	0	1	0	8
	%	8.3%	8.3%	91.7%	16.7%	0.0%	8.3%	0.0%	66.7%
	Ž	3	3	8	1	0	3	0	4
	%	27.3%	27.3%	72.7%	9.1%	0.0%	27.3%	0.0%	36.4%
	Ukupno	4	4	19	3	0	4	0	12
13	M	0	0	1	0	3	0	7	11
	%	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%	27.3%	0.0%	63.6%	100.0%
	Ž	0	0	0	0	2	0	1	3
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	100.0%
	Ukupno	0	0	1	0	5	0	8	14
UKUPNO	M	22	3	13	7	3	2	7	33
	%	48.9%	6.7%	28.9%	15.6%	6.7%	4.4%	15.6%	73.3%
	Ž	16	7	8	8	2	3	1	9
	%	59.3%	25.9%	29.6%	29.6%	7.4%	11.1%	3.7%	33.3%
	Ukupno	38	10	21	15	5	5	8	42
	%	52.8%	13.9%	29.2%	20.8%	6.9%	6.9%	11.1%	58.3%

Tabela 4. Distribucija rezultata prema oštini vida kada su pacijenti koristili naočari-za sve tri uzrasne grupe.

NAOČARI									
Uzrast	POL	od 0 do 0.1		od 0.2 do 0.4		od 0.5 do 0.7		od 0.8 do 1	
		DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO
od 7 do 9	M	1	0	8	4	2	0	4	11
	%	6.7%	0.0%	53.3%	26.7%	13.3%	0.0%	26.7%	73.3%
	Ž	1	0	4	2	0	0	4	7
	%	11.1%	0.0%	44.4%	22.2%	0.0%	0.0%	44.4%	77.8%
	Ukupno	2	0	12	6	2	0	8	18
	%	8.3%	0.0%	50.0%	25.0%	8.3%	0.0%	33.3%	75.0%
od 10 do 12	M	0	0	1	2	2	0	9	10
	%	0.0%	0.0%	8.3%	16.7%	16.7%	0.0%	75.0%	83.3%
	Ž	0	0	3	2	3	0	5	9
	%	0.0%	0.0%	27.3%	18.2%	27.3%	0.0%	45.5%	81.8%
	Ukupno	0	0	4	4	5	0	14	19
	%	0.0%	0.0%	17.4%	17.4%	21.7%	0.0%	60.9%	82.6%
13	M	0	0	0	0	0	0	11	11
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	Ž	0	0	0	0	0	0	3	3
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno	0	0	0	0	0	0	14	14
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
UKUPNO	M	1	0	9	6	4	0	24	32
	%	2.6%	0.0%	23.7%	15.8%	10.5%	0.0%	63.2%	84.2%
	Ž	1	0	7	4	3	0	12	19
	%	4.3%	0.0%	30.4%	17.4%	13.0%	0.0%	52.2%	82.6%
	Ukupno	2	0	16	10	7	0	36	51
	%	3.3%	0.0%	26.2%	16.4%	11.5%	0.0%	59.0%	83.6%
NAPOMENA: 11 ISPITANIK NE NOSI NAOČARE (SEDMOGODIŠNJACI)									

Tabela 5. Distribucija rezultata prema oštini vida kada su pacijenti koristili sočiva-za sve tri uzrasne grupe.

SOČIVA									
Uzrast	POL	od 0 do 0.1		od 0.2 do 0.4		od 0.5 do 0.7		od 0.8 do 1	
		DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO	DESNO	LEVO
od 7 do 9	M	1	0	4	0	6	3	11	19
	%	4.5%	0.0%	18.2%	0.0%	27.3%	13.6%	50.0%	86.4%
	Ž	1	0	3	0	2	2	7	11
	%	7.7%	0.0%	23.1%	0.0%	15.4%	15.4%	53.8%	84.6%
	Ukupno	2	0	7	0	8	5	18	30
	%	5.7%	0.0%	20.0%	0.0%	22.9%	14.3%	51.4%	85.7%
od 10 do 12	M	0	0	0	0	1	0	11	12
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.3%	0.0%	91.7%	100.0%
	Ž	0	0	2	0	1	3	8	8
	%	0.0%	0.0%	18.2%	0.0%	9.1%	27.3%	72.7%	72.7%
	Ukupno	0	0	2	0	2	3	19	20
	%	0.0%	0.0%	8.7%	0.0%	8.7%	13.0%	82.6%	87.0%
13	M	0	0	0	0	0	0	0	0
	%								
	Ž	0	0	0	0	0	0	0	0
	%								
	Ukupno	0	0	0	0	0	0	0	0
	%								
UKUPNO	M	1	0	4	0	7	3	22	31
	%	2.9%	0.0%	11.8%	0.0%	20.6%	8.8%	64.7%	91.2%
	Ž	1	0	5	0	3	5	15	19
	%	4.2%	0.0%	20.8%	0.0%	12.5%	20.8%	62.5%	79.2%
	Ukupno	2	0	9	0	10	8	37	50
	%	3.4%	0.0%	15.5%	0.0%	17.2%	13.8%	63.8%	86.2%
NAPOMENA: 14 ISPITANIK NE NOSI NAOČARE (TRINAESTOGODIŠNJACI)									

Tabela 6. Vidna disparacija bez i uz odgovarajuću korekciju.

	Vidna disparacija	UZRAST			
		7-9	10-12	13	Ukupno
Bez korekcije	Ujednačena	5	1	0	6
	Razlika 0.1 do 0.2	10	8	8	26
	Razlika 0.3 do 0.4	2	1	5	8
	Razlika 0.5 do 0.6	2	2	1	5
	Razlika veća 0.6	16	11	0	27
		35	23	14	72
Korekcija naočarima	Ujednačena	7	13	14	34
	Razlika 0.1 do 0.2	7	5	0	12
	Razlika 0.3 do 0.4	2	5	0	7
	Razlika 0.5 do 0.6	4	0	0	4
	Razlika veća 0.6	4	0	0	4
		24	23	14	61
Korekcija sočivima	Ujednačena	14	19	0	33
	Razlika 0.1 do 0.2	8	4	0	12
	Razlika 0.3 do 0.4	12	0	0	12
	Razlika 0.5 do 0.6	0	0	0	0
	Razlika veća 0.6	1	0	0	1
		35	23	0	58

jima je izvršena korekcija vida kontaktnim sočivima i oštrina vida ispitanika kontrolne grupe).

Rezultati testa su bili sledeći: p vrednost, $p < 0.001$ srednja vrednost u grupama 77.93% i 28.58%, broj ispitanika 58 i 72. Broj ispitanika kod eksperimentalne grupe ovdje je 58 jer za 14 ispitanika uzrasta 13 godina nije bilo potrebe za korekcijom kontaktnim sočivima zato što je poboljšanje postignuto već nakon korekcije naočarima. Na osnovu prikazanih rezultata vidi se da je razlika srednjih vrijednosti statistički značajna, čak na novou povjerenja $p < 0.001$. Srednja vrijednost oštrine vida kod ispitanika eksperimentalne grupe kojima je izvršena korekcija vida upotrebom sočiva je 77,93% (28,58%) a kod ispitanika kontrolne 1 (0). Treba, svakako, napomenuti ovdje da su kod ispitanika kontrolne grupe srednje vrijednosti stereo vida 100, a motorne fuzije 39,69 %. I ovi parametri potvrđuju da se refraktivne anomalije mogu značajno korigovati, ali ne u toj mjeri da se može dobiti kvalitet vida normalnog oka.

DISKUSIJA

Istraživanjem smo utvrdili da je vidna oštrina na uzrastu od 7 do 9 godina bez upotrebe pomagala bila najlošija, a nakon korekcije sočivima poboljšanje je bilo najznačajnije. Rezultati istraživanja pokazuju značajnu razliku između vidne oštrine desnog oka u odnosu na lijevo u svim slučajevima kada ispitanici nijesu koristili optička pomagala. U slučaju kada su korišćene naočari u uzrastu od 10 do 12 godina razlika je bila značajna, dok u slučaju kada su korišćena kontaktna sočiva razlike nema. Razlika između vidne oštrine lijevog i desnog oka smanjuje upotrebom odgovarajućeg optičkog pomagala. Kod ispitanika od 10 do 12 godina nije utvrđena značajnija razlika između vidne oštrine desnog i lijevog oka nakon korekcije naočarima. Primjenom adekvatnih kontaktnih sočiva eliminiše se skoro u cjelini anizeikonija, uz znatno poboljšanje oštrine vida ametropnog oka.

Podaci u našoj studiji korespondiraju sa podacima i zaključcima do kojih su došli Milenković i Stankov.¹⁸ Oštrina vida posmatrana je bez i sa korekcijom naočarima i kontaktnim sočivima. Korekcijom naočarima došlo je do znatnog poboljšanja oštrine vida, tako da je sa oštrinom vida do 0,1 eliminisan svaki procenat a bilo ih je 44%, od 0,2 do 0,4 je 8% a bilo ih je 30%, od 0,5 do 0,7 je 40% a bilo ih je 16%, a od 0,8 do 1,0 52% a bilo ih je 10%. Nakon korekcije sočivima čak 86% je imalo oštrinu vida od 0,8 do 1,0.

Posebno su interesantni slučajevi dati u radu Marjanovića, Stankova, Kovača i Bačanca.¹⁹ Od ukupno 35 pacijenata, tokom nošenja kontaktnih sočiva došlo je do poboljšanja vidne oštrine u periodu od 1 – 3 godine i to: kod jednog (9 godina) koji ima miopiju - 7 D oštrina vida se

nakon tri godine sa početne 0,2 poboljšala u rasponu od 0,9 do 1,0; kod drugog (7 godina) koji ima miopiju - 5 D nakon jedne godine oštrina vida se sa početne 0,2 poboljšala na 0,7; kod trećeg (7 godina) koji ima miopiju - 9 D nakon tri godine oštrina vida se poboljšala sa početnih 5/60 na 0,9; kod četvrtog pacijenta (12 godina) koji ima hipermetropiju +6 D nakon tri godine se oštrina vida popravila sa početnih 0,1 na 0,3. Autori napominju da u ovim slučajevima nije primijenjena nikakva terapija osim korekcija kontaktnim sočivom i povremenih okluzija, te preporučuju da u slučaju postojanja dileme: primijeniti korekciju ili ne – treba se odlučiti za primjenu korekcije kontaktnim sočivima. Poboljšanjem vida korigovanog oka, smanjuje se vidna disparacija i time stvaraju preduslovi za dobar kvalitet binokularnog vida. Od 35 pacijenata prosječne starosti 13,7 godina kod kojih je korigovana visoka anizometropija (monokularna ametropija) kontaktnim sočivom kod 26 (74%) postignuta je optimalna vidna disparacija, što je uslov za dobar binokularni, posebno stereoskopski vid.

Kod slučaja gdje se početnom korekcijom ne postiže odmah dobra oštrina vida, treba nastaviti sa nošenjem kontaktnih sočiva, jer se nakon izvjesnog vremena može očekivati poboljšanje. Sa primjenom kontaktnih sočiva treba početi što ranije. Strabološkim pregledom ustanovljeno je da svi ispitanici imaju binokularni vid različitog stepena. Ni kod jednog ispitanika nije bilo manifestne devijacije-strabizma. Druge studije, kod ispitivanih i drugih anomalija u oftalmologiji takodje ističu potrebu pravovremene dijagnostike i lečenja.²⁰⁻²³

U zaključku, rezultati ovog istraživanja potvrđuju da se refraktivne anomalije mogu značajno korigovati, ali ne u toj mjeri da se može dobiti kvalitet normalnog oka. Blagovremeno otkrivanje i dijagnostika poremećaja vida u najranijem uzrastu, odnosno organizovana i dobra prevencija veoma značajna za očuvanje vidnih funkcija i njihovo poboljšanje.

ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju prof. Draganu Milovanoviću na korisnim sugestijama u pripremi završne verzije rukopisa.

LITERATURA

1. von Noorden GK, Burian. Von Noorden's Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1996.
2. von Noorden GK, Crawford MLJ. The effects of total unilateral occlusion vs. lid suture in the visual system of infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 142-6.
3. Greenwald MJ. Refractive abnormalities in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(1): 197-212.
4. Yekta A, Fotouhi A, Hashemi H, et al. The prevalence of anisometropia, amblyopia and strabismus in schoolchildren of Shiraz, Iran. *Strabismus* 2010; 18(3): 104-10.
5. Lee CE, Lee YC, Lee SY. Factors influencing the prevalence of amblyopia in children with anisometropia. *Korean J Ophthalmol* 2010; 24(4): 225-9.
6. Hendricks TJ, de Brabander J, Vankan-Hendricks MH, van der Horst FG, Hendrikse F, Knottnerus JA. Prevalence of habitual refractive errors and anisometropia among Dutch schoolchildren and hospital employees. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(5): 538-43.
7. Huynh SC, Wang XY, Ip J, Robaei D, Kifley A, Rose KA, Mitchell P. Prevalence and associations of anisometropia and aniso-astigmatism in a population based sample of 6 year old children. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(5): 597-601.
8. Shih YF, Hsiao CH, Wen SH, Lin LL, Chen CJ, Hung PT. Prevalence of anisometropia in Taiwanese schoolchildren. *J Formos Med Assoc* 2005; 104(6): 412-7.
9. Lithander J. Prevalence of amblyopia with anisometropia or strabismus among schoolchildren in the Sultanate of Oman. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76(6): 658-62.
10. Ueno I, Sawamoto Y, Uchida S. Treatment of amblyopia due to anisometropia. *Kaibun Dayori Nippon Kontakuto Renzu Gakkai* 1964; 119: 23-6.
11. Tong L, Chan YH, Gazzard G, Tan D, Saw SM. Longitudinal study of anisometropia in Singaporean school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8): 3247-52.
12. Biga S, Blagojević M, Cvetković D, i ost. *Oftalmologija. Medicinska knjiga: Beograd*, 1992.
13. Parunović A, Cvetković D, ur. Korekcija refrakcionih anomalija oka – naočare, kontaktne sočiva, operacije. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva: Beograd*, 1995.
14. Qin XJ, Margrain TH, To CH, Bromham N, Guggenheim JA. Anisometropia is independently associated with both spherical and cylindrical ametropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11): 4024-31.
15. BenEzra D, Cohen E, Karshai I. Phakic posterior chamber intraocular lens for the correction of anisometropia and treatment of amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(3): 292-6.
16. Jevtović IM. *Medicinska statistika. Kragujevac: Medicinski fakultet*, 2002.
17. Musonda P, Farrington CP, Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Stat Med* 2006; 25(15): 2618-31.
18. Milenković L, Stankov B. *Medicinske indikacije za primjenu mekih kontaktnih sočiva u najranijem uzrastu. Beograd: Klinički centar Srbije, Institut za oftalmologiju "Prof. Dr Đorđe Nešić"*, 1996.
19. Marjanović S, Stankov B, Kovač Lj, Bačanac M. *Korekcija visoke anisotropije kontaktnim sočivima u funkciji prevencije ambliopije Beograd: Klinički centar Srbije, Institut za oftalmologiju "Prof. Dr Đorđe Nešić"*, 1996.
20. Kushner BJ, Fisher M. Is alignment within 8 prism diopters of orthotropia a successful outcome for infantile esotropia surgery? *Arch Ophthalmol* 1996; 114(2): 176-80.
21. Sharma P, Prakash P. Effect of aniseikonia on fusion. *Indian J Ophthalmol* 1991; 39: 170-3.
22. Yoshida M, Sato M, Awaya S. Evaluation of the clinical usefulness of the New Aniseikonia Tests. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997; 22: 101-18.

Procena kvaliteta života školske dece merena medicinskim, kulturnim i socijalnim pokazateljima

Gordana Macanović

Služba za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Dom zdravlja, Novi Sad
Health Services Children and Youth, Health Center, Novi Sad, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 28.03.2010
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 20.04. 2010

Quality of life assessment measured with medical, cultural and social indicators in students

APSTRAKT

Cilj. Procena kvaliteta života zasniva se na medicinskim, psihološkim i socijalnim pokazateljima i sve više zaokuplja pažnju psihijatar, sociologa i psihologa. Cilj istraživanja bio je da se, sagledavajući neke medicinske, kulturne i socijalne parametre, utvrdi da li je kriza u kojoj se naše društvo nalazi proizvela takve uslove koji su mogli dovesti do promena u kvalitetu života školske dece, i u kojoj meri se to odrazilo na njihovo zdravlje.

Metod. Istraživanje je obuhvatilo 420 učenika i njihove roditelje iz tri osnovne škole u Kraljevu. Dizajnirano je u obliku studije preseka, uzorak je formiran metodom slučajnog izbora i stratifikovan po polu, uzrastu i školama, a u ispitivanju su korišćeni upitnici sa pitanjima sa zatvorenim odgovorima u različitim varijantama – od dihotomnih, preko skala stavova i rangiranja do onih kombinovanih sa otvorenim dodatnim pitanjem. Takođe su korišćene dve vrste upitnika: za decu i roditelje.

Rezultati. Istraživanje medicinskih i socio-kulturnih pokazatelja kvaliteta života je pokazalo da su obrazovanje roditelja i njihov materijalni položaj značajno uticali na kvalitet života dece.

Zaključak. Budući da značajnije prisustvo nekih bolesti tipičnih za nizak životni standard u posmatranom uzorku dece nije zabeleženo, moglo bi se zaključiti da su socio-kulturne odlike uticale na kvalitet života dece, ali se nisu u značajnoj meri odrazile na njihovo zdravstveno stanje.

Ključne reči: kvalitet života; zdravlje; socioekonomski faktori; školska deca

ABSTRACT

Objective. Quality of life assessment is based on the medical, psychological and social indicators and is increasingly attracting the attention of psychiatrists, sociologists and psychologists. The aim of this study was to determine whether a crisis in which our society is, considering medical, cultural and social parameters, is producing such conditions that could lead to changes in quality of life of students, and to what extent this is reflected on their health.

Method. The investigation included 420 students and their parents from three primary schools in Kraljevo. Designed in the shape of a cross-section studies, the sample was created by random and stratified by gender, age and schools. Questionnaires with closed questions responses in different varieties were used – from dichotomy, through the scale of attitudes and ranking, to those combined with additional open question. Two types of questionnaires were used, for children and parents separately.

Results. The survey of medical and socio-cultural quality of life indicators has shown that education of parents and their financial position significantly influenced the quality of life of their children.

Conclusion. Since the significant presence of some diseases typical for low living standards in the examined sample of children was not recorded, it could be concluded that the socio-cultural characteristics affect the quality of life of the children, but did not significantly impact their health.

Key words: quality of life; health; socioeconomic factors; students

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Gordana Macanović, Čirpanova br. 6, 21000 Novi Sad, E-mail: aleksamacanovic@yahoo.com
Gordana Macanovic MD, Čirpanova 6, 21000 Novi Sad, Serbia, E-mail: aleksamacanovic@yahoo.com

UVOD

Definicija zdravlja, data od strane SZO još 1948. godine, definiše zdravlje kao stanje fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i nesposobnosti.

Pojam kvalitet života se u novije vreme upotrebljava sa nekoliko značenja. U opštem dnevnom govoru pod kvaliteto-
tom života se smatra splet spoljnih uslova i ličnih obeležja, na temelju kojih pojedinac doživljava zadovoljstvo i nezadovoljstvo, planira čuvanje ili izmenu okolnosti u kojima živi. Mediji se najčešće koriste tim terminom misleći na čovekovu okolinu, međutim, ovakvo određenje čini tek deo obeležja pojma kvaliteta života. Za izradu novih pokazatelja medicinskog rada važno je voditi računa i o subjektivnim aspektima (osećaj uspeha, ljubavi, poverenja i drugih odnosa među ljudima).¹ Procena kvaliteta života zasniva se na medicinskim (stanje organa i sistema, funkcionalni poremećaji i sposobnost za rad), psihološkim (emocionalni status u smislu odnosa prema životu, ličnog i opštih osećanja i odnosa prema sebi i drugima) i socijalnim pokazateljima (materijalni status u opštem smislu, zaposlenost, uslovi rada, uslovi stanovanja, mogućnosti adekvatne ishrane, lečenja i slično, kao i nivo obrazovanja, kulturnih potreba i vrednosti).² Uže određivanje kvaliteta života kao medicinskog i društvenog zadatka datira iz sredine 60-ih godina, dok se sam izraz vodi u Indexu Medicusu od 1976. godine.

Navedeno jasno ukazuje da bi u proceni kvaliteta života trebalo da učestvuju psihijatar, psiholog i sociolog. Malo je studija koje su se bavile procenom kvaliteta života na našim prostorima, mada se može pretpostaviti da su događaji u našoj zemlji odnosno društvu tokom poslednjih 20 godina imali značajan uticaj na kvalitet života opšte populacije, a naročito dece kao vulnerabilne kategorije. Posebno je interesantno ispitivanje kvaliteta života školske dece zbog specifičnih karakteristika te populacije.³⁻⁶

Cilj istraživanja bio je da se na osnovu određenih medicinskih, socijalnih i kulturnih pokazatelja da procena kvaliteta života školske dece, odnosno da se ispita da li je kriza, u kojoj se naše društvo našlo poslednjih godina, stvorila takve uslove života koji su mogli dovesti do stvaranja okruženja gde bi se promena u kvalitetu života dece odrazila na njihovo zdravlje.

ISPITANICI I METOD

Istraživanje je dizajnirano u obliku studije preseka, na uzorku od 420 učenika tri osnovne škole iz Kraljeva: OŠ "Jovo Kursula", OŠ "Braća Vilotijević" i OŠ "Dimitrije Tucović" i njihovih roditelja. Studija je dizajnirana kao istraživanje prema tipu ankete, shodno ranije publikovanoj metodologiji.⁷ Uzorak je formiran metodom slučajnog izbora, stratifikovan po polu, uzrastu i školama.

U istraživanju su korišćene dve vrste upitnika, jedan za decu i jedan za roditelje. Upitnik je dizajniran imajući u vidu aktuelne standarde i specifičnosti naše socio-kulturološke srednice, za odgovarajući uzrast.⁸ Najveći broj pitanja bio je sa zatvorenim odgovorima u različitim varijantama - od dihotomnih, preko skala stavova i rangiranja do onih kombinovanih sa otvorenim dodatnim pitanjem. Upitnici su sadržali značajan broj pitanja koja se odnose na: promene u zdravlju, fizičko funkcionisanje, emocionalno stanje, mentalno zdravlje, obavljanje socijalnih uloga, materijalni status, obrazovanje roditelja, nivo kulturnih potreba i vrednosti, porodično okruženje i odnose u porodici, kvalitet stanovanja i ishrane, kao i provođenje školskih raspusta van mesta boravka. Na osnovu školske spremljenosti roditelja, deca su klasifikovana u određene grupe socijalnog statusa, tako što je niža školska sprema roditelja podrazumevala niži nivo socijalnog statusa deteta (I grupa - bez škole ili nepotpuna osnovna škola roditelja, II grupa - osnovna škola, III grupa - srednja škola ili zanat, IV grupa - viša školska sprema i V grupa - visoka školska sprema roditelja, uključujući i specijalizaciju, mr i dr). U ovom radu prikazani su rezultati istraživanja koji se odnose na uticaj socio-kulturnih odlika na zdravlje i kvalitet života školske dece.

Prikupljeni podaci su analizirani metodama deskriptivne statistike i prikazani u vidu odgovarajućih tabela.⁹

REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeno 420 učenika, što predstavlja 16,8% od ukupnog broja učenika u ovim školama, kao i njihovi roditelji. Od 420 anketiranih učenika, 218 (51,9%) je muškog i 202 (48,1%) ženskog pola. Neki od prva četiri razreda pohađalo je 169 učenika (40,2%), a 251 (59,8%) neki od druga četiri razreda osnovne škole. U ispitivanom uzorku najbrojnija je bila III grupa socijalnog statusa (53,57%), zatim su po brojnosti sledile V (18,33%), IV grupa (15,95%), II (8,8%) grupa i I grupa (3,33%) što se vidi u tabeli 1. Većina anketirane dece živi u ekonomski nestabilnim porodicama, koje su suočene sa finansijskim problemima i u 60,1% slučajeva nemaju nikakve dodatne prihode. Mnogi od njih (55,4% dece) žive u kućama ili stanovima koji nisu dovoljno prostrani, bez posebnih soba za dečiju igru i učenje. Podaci istraživanja, takođe, govore da najveći procenat dece ima redovne obroke i kvalitetnu ishranu. Kao što prikazuje tabela 2, kod najvećeg broja dece najzastupljeniji u ishrani jesu mleko i mlečni proizvodi, koje 70,2% dece unosi svakoga dana ili 5-6 dana sedmično, zatim povrće (62,5%), voće (60,6%) i na kraju meso i mesne prerađevine (47,9%). Rezultati su pokazali da deca koja retko u ishrani koriste meso i mesne prerađevine, kao i mleko i mlečne proizvode pripadaju, uglavnom, nižoj grupi socijalnog statusa.

Zbog sumnjive verodostojnosti, ove podatke o kvalitetu ishrane dece potrebno je prihvatiti sa izvesnom rezervom, budući da su statistički podaci, vezani za kvalitet ishrane dece na teritoriji Srbije u vremenu od 1986. do 1998. godine, daleko nepovoljniji.⁶

U 35,7% slučajeva deca boljeg socijalnog statusa imala su veće mogućnosti da školske raspuste provode van mesta boravka. Najveći procenat anketirane dece (92,2%) izjasnio se kao zdrav, 4,5% njih kao bolesno i 3,3% onih koji imaju povremene smetnje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (tabela 3). Rezultati istraživanja prikazani u tabeli 4 su po-

kazali da se među bolestima koje su učenici preležali izd-
vajaju bolesti gornjih respiratornih puteva (60,5%). Ređe se sreću bolesti poput astme (1,2%), povreda (1,6%) i bolesti kože i potkožnog tkiva (1,3%). Zabeleženi su retki slučajevi meningitisa, febrilnih konvulzija, infektivne mononukleoze i zarazne žutice (0,6%).

U pogledu zdravstvene kulture, istraživanje pokazuje da 80,5 % anketirane dece više puta dnevno pere ruke, 47,7% dece više puta dnevno pere zube, 37,4% to čini svakoga dana, dok se 40,1% dece kupuje više puta sedmično (tabela 5). Ne postoje bitne razlike u izgrađenim higijenskim navikama među decom različitog uzrasta i pola.

Tabela 1. Socijalni status učenika u ispitivanom uzorku.

Grupa socijalnog statusa	Broj učenika	Procenat (%)
I	14	3,33
II	37	8,8
III	225	53,57
IV	67	15,95
V	77	18,33

Tabela 2. Zastupljenost pojedinih namirnica u ishrani učenika u ispitivanom uzorku.

Namirnica	Broj učenika	Procenat (%)
Mleko i mlečni proizvodi	295	70,2
Povrće	262	62,5
Voće	254	60,6
Meso i mesne prerađevine	201	47,9

DISKUSIJA

Kvalitet života se procenjuje na osnovu medicinskih, psiholoških i socijalnih pokazatelja. Oni pojedinačno utiču na kvalitet života, ali su i uzročno-posledično međusobno povezani. Ovom studijom su posebno istraženi medicinski, socijalni i kulturni pokazatelji za procenu kvaliteta života školske dece. Rezultati ukazuju da većina dece živi u ekonomski nestabilnim porodicama (60,1%), sa neadekvatnim uslovima stanovanja (55,4%). Slični su nalazi i nekih socioloških ispitivanja,¹⁰ što se objašnjava činjenicom da se naše društvo nalazi u dubokoj ekonomskoj i socijalnoj krizi, koja je izazvala drastično opadanje standarda stanovništva. Iako je ova kriza nužno pogodila sve društvene slojeve, ona je dovela do još većeg raslojavanja u društvu. Tako je pogoršanje kvaliteta života u većoj meri pogodilo ljude nižeg socijalnog statusa.^{11,12}

Socijalni status deteta meri se i stepenom školske spreme roditelja, pri čemu se deca klasifikuju u pet grupa. U ispitivanoj populaciji dece najviše ih pripada trećoj grupi, odnosno porodicama koje su suočene sa finansijskim problemima. Istraživanje je pokazalo da postoji pozitivna korelacija između socijalnog statusa roditelja i kvaliteta života njihove dece, odnosno da roditelji sa višim obrazovanjem i boljim materijalnim statusom svojoj deci mogu pružiti bolji kvalitet života, što nalaze i drugi autori.¹³⁻¹⁵

Podaci, takođe, govore da tek svako treće dete ima mogućnosti da školske raspuste provodi van mesta boravka, što jasno svedoči o tome da je socijalna i ekonomska kriza uticala na pogoršanje kvaliteta života kod dece. Možemo reći da podaci o kvalitetu ishrane ne pokazuju neke značajnije

razlike među decom, izuzev nešto manjeg korišćenja mesa, mleka i prerađevina u dece koja pripadaju nižoj grupi socijalnog statusa. Uzimajući u obzir mogućnost nepouzdanosti izvora informacija, ovo bi se moglo objasniti i činjenicom da roditelji nižeg socijalnog statusa ulažu velike napore kako bi deci obezbedili bolju ishranu od one koju sami imaju, što je pokazano i ispitivanjem kvaliteta ishrane stanovništva Srbije, koje je 1990. godine obavio Institut za sociološko istraživanje na Filozofskom fakultetu u Beogradu.¹⁶

Obzirom na ukupne uslove života, koji naravno zavise od socijalnog statusa porodice u kojoj školsko dete živi, može se reći da je zdravstvena kultura na zadovoljavajućem nivou. Naravno veliki napredak je moguće postići samo adekvatnom zdravstvenom edukacijom dece ali i njihovih roditelja. Najveći procenat anketirane dece se oseća zdravo, ali je značajan broj onih koji se osećaju bolesno ili imaju povremene tegobe u obavljanju svakodnevni aktivnosti. Tegobe mogu, ali ne moraju biti povezane sa socijalnim činiocima, ali sasvim sigurno utiču na kvalitet života.¹⁷

LITERATURA

1. Jakšić Ž. Socijalna medicina. Praktikum I. Zagreb: Sveučilište, 1985.
2. Heller A. Svakodnevni život. Beograd: Nolit, 1978
3. Vrcan S. Položaj, svijest i ponašanje mlade generacije u Jugoslaviji. Zagreb-Beograd: Idis-Cidid, 1986.
4. Eisen M, Ware JE, Donald CA, Brook RH. Measuring components of children's health status. *Med Care* 1979; 17(9): 902-21.
5. Landgruf JM, Abetz LN. Functional status and well – being of children representing three cultural groups: Initial Self - Reports using The CHQ - CF87. *Psychol Health* 1997; 12: 839-54.
6. Zdravstveno stanje stanovništva Srbije 1986-1998. Ishrana. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije, 1997.
7. Kvarme LG, Haraldstad K, Helseth S, Sørsum R, Natvig GK. Associations between general self-efficacy and health-related quality of life among 12-13-year-old school children: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 85.
8. Petković J, Bašić Slobodanka V. Socio-kulturni i medicinski pokazatelji kvaliteta života školske dece *Acta medica Medianae* 2003; 42(1): 7-10.
9. Stanišić Z, Jevtović I, Mekić S. Opšta poslovna i demografska statistika: praktikum. Kraljevo: Kvar, 2006.
10. Popović M, Boličić S, Pešić V. Društveni slojevi i društvena svest. Beograd: Institut društvenih nauka, Bigz, 1997.
11. Lay V. Kvalitet svakidašnjeg života društvenih grupa. *Revija za sociologiju* 1986; 1(1): 65-97.
12. Close P, Collins R. Family and economy in modern society. London: Macmillan Press, 1985.
13. Spilker B. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press, 1990.
14. Zill N. Parental schooling and children's health. *Public Health Rep* 1996; 111: 34-43.
15. Popović M, Bogdanović M, Petrović R. Srbija krajem osamdesetih (sociološko istraživanje društvenih nejednakosti i neusklađenosti). Beograd: Institut za sociološka istraživanja Filozofskog fakulteta, 1991.
16. Gvozdenović B, Đurđević N, Vidović D. Kvalitet života u vezi sa zdravljem - subjektivni ishod terapijskih intervencija. *Pharmaca Iugoslavica* 1998; 36: 3-6.
17. Starfield B, Berger M, Reiley A, et al. Adolescent health status measurement; Development of the child health and illness profile. *Pediatrics* 1993; 91: 430-5.

Značaj serotonina u etiologiji autizma

Katarina Tomić,¹ Vladimir Jurišić,² Muho Muratović,³
Isidor Jevtović⁴

1. Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača, Kruševac, Srbija / High School for Kindergarten Teachers Education, Krusevac, Serbia

2. Medicinski Fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija / Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

3. Zdravstveni centar Berane, Crna Gora / Health Center Berane, Montenegro

4. Univerzitet „Union“, Beograd / University „Union“, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 10.03.2010

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 20.04.2010

The importance of serotonin in the etiology of autism

APSTRAKT

Ubrzan napredak molekularne biologije poslednjih decenija otvorio je novu perspektivu u izučavanju etiologije i patogeneze autizma. Otkriće Shein-a i Freedman-a iz 1961. godine ukazalo je na povišeni nivo krvnog serotonina kod osoba sa autizmom, posle čega je usledio čitav niz istraživačkih poduhvata, koji su nesumnjivo dokazali disfunkciju serotoninске neurotransmisije kod autističara, što se smatra ključnim faktorom simptomatologije autizma, obzirom na značaj koji serotonin ima u modulaciji ponašanja i kognitivnog i emocionalnog razvoja. Ovaj pregledni članak razmatra značaj serotonina u razvoju mozga, zatim na koji način bogata serotoninergička inervacija limbičkih struktura može da objasni široki spektar poremećaja socijalne rekognicije, prosocijalnog ponašanja, komunikacije, percepcije i imaginacije specifičnih za autizam, a čime se otvaraju nove mogućnosti psihofarmakološkog pristupa u lečenju i rehabilitaciji autističara.

Cljučne reči: autistični poremećaj; serotonin; oksitocin; peptid srodan genu za kalcitonin.

ABSTRACT

Fast progress of molecular biology in the last few decades opened a new perspective in studying the etiology and pathogenesis of autism. Since Shein and Freedman have discovered the elevated levels of blood serotonin in great number of persons with autism (1961), there were series of research attempts, which prove, beyond any doubt, that there was a significant dysfunction in serotonergic neurotransmission in autistic brain, which is now considered to be a key cause of overall symptoms of autism, knowing the role of serotonin in behavioral modulation and cognitive and emotional development. This review discusses the importance of serotonin in brain development, than, how the rich serotonergic innervation of limbic structures of the brain can explain the wide spectrum of disorders in social recognition, social behavior, communication, perception and imagination associated with autism, which may lead to some new psychopharmacological approaches in therapy and rehabilitation of autistic persons.

Key words: autistic disorder; serotonin; oxytocin; calcitonin-gene related peptide

KORESPONDENCIJA / CORESPONDENCE

Katarina Tomić, Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača, , Ćirila i Metodija 18, 37000 Kruševac, Tel. 0373562350, 062794234, 0641326564, E-mail: katarinat@vaspks.edu.rs
Katarina Tomic, High School for Kindergarten Teachers Education, Ćirila and Metodija 18, 37000 Kruševac, Serbia, Phone *381373562350, *38162794234, E-mail: katarinat@vaspks.edu.rs

UVOD

Autizam je kompleksan neurorazvojni poremećaj sa početkom u ranom detinjstvu, koji se posebno karakteriše ozbiljnim oštećenjima sledećih aspekata funkcionisanja: a) socijalna interakcija, b) jezik, komunikacija i imaginativna/simbolička igra, c) opseg interesovanja i aktivnosti.

Autizam spada u grupu pervazivnih poremećaja razvoja (Pervasive Developmental Disorders) definisanih u klasifikacionim sistemima DSM-IV I ICD-10, u koje se ubrajaju još i Aspergerov sindrom (autizam bez mentalne retardacije i poremećaja u razvoju govora), dezintegrativni poremećaj, nespecifikovani pervazivni poremećaj razvoja i Retov sindrom. Zbog velike varijabilnosti simptomatologije prikladnije je govoriti o autističnom spektru poremećaja, kroz koji se proteže različit stepen izraženosti kognitivnih poremećaja, bihevioralnih smetnji i socio-komunikativnih problema, počev od potpunog mutizma i teške mentalne retardacije sa izraženim agresivnim ispadima i samopovređivanjem, pa do visokofunkcionalnog autizma kod kog mogu postojati i natprosečne intelektualne sposobnosti, ali uz redovno prisutne poremećaje recipročnih socijalnih interakcija i neprikladnu, nedograđenu jezičku pragmatiku.^{1,2} Dakle, mentalna retardacija nije definišući kriterijum za autizam, ali je prisutna u više od 2/3 autističnih osoba, jer se verovatnoća pojave mentalne retardacije povećava sa stepenom moždane disfunkcije.

ETIOLOGIJA AUTIZMA

Epidemiološke studije ukazuju da u etiologiji autizma mnogobrojni faktori mogu uzeti učešće. Autizam se ne može dovesti u vezu ni sa jednim etiološkim činiocem samostalno, već tu nailazimo na čitav niz genetskih i negenetskih uzročnika. U faktore koji mogu uticati na pojavu autizma spadaju, pre svega, prenatalne infekcije (rubeola, citomegalovirus), hormonalni poremećaji majke, različite druge komplikacije tokom trudnoće, uzimanje lekova, perinatalne povrede (težak porođaj, asfiksija), trovanja teškim metalima, ali i mnogi drugi faktori koji, kao ni pomenuti, nisu specifični za ovaj poremećaj.³ Poznati i definisani medicinski uzroci mogu se utvrditi u oko 10-25% autističnih osoba i to su najčešće kongenitalna hipotireoza, fenilketonurija, neurokutani sindromi (tuberozna skleroza, neurofibromatoza) kao i neki sindromi (Fragilno X sindrom, Kornelia de Lange sindrom). Poseban značaj poslednjih decenija dobijaju istraživanja na području genetike autizma, koja potvrđuju neosporan genetski etiološki uticaj. Istraživanja porodica i studije blizanaca pokazala su postojanje genetske predispozicije kod većine idiopatskih slučajeva. Prevalenca klasičnog autizma je od 5-10 na 10.000 živorođene dece⁴ dok je taj broj kod braće i sestara autističnih osoba 3-6%, ili 50-

100 puta veći nego u opštoj populaciji. Epidemiološke studije jednojajčanih blizanaca pokazuju da je konkordantnost za autizam od 36% do čak 90%.¹ Studija Bejlja i sar. ukazala je da čak u 92% slučajeva kod monozigotnih blizanaca može da se ustanovi čitav spektar kognitivnih i socijalnih abnormalnosti⁵, što opet potvrđuje genetsku podlogu autističnih poremećaja, obzirom na to da je konkordantnost kod dizigotnih blizanaca neuporedivo manja, do 10%.

Ipak, genetski faktori koji predisponiraju autizam još uvek su nepoznati i nejasni, najverovatnije su u većini slučajeva u pitanju multipli suspektibilni geni i poligeno nasleđivanje.⁶ Uzimajući u obzir znatno veću učestalost autizma kod osoba muškog pola (čak tri puta veća), a i visoku prevalencu autističnih poremećaja kod genetskih sindroma vezanih za X hromozom (sindrom fragilnog X, Tarnerov sindrom), pretpostavljalo se da je genetski lokus odgovoran za autizam upravo na X hromozomu,⁷ međutim epidemiološke studije i genetski skriningi nisu potvrdili takve pretpostavke. Štaviše, fragilno mesto na X hromozomu, signifikantna mutacija CGG tripleta na FMR-1 genskom lokusu hromozoma X, odgovorno za sindrom fragilnog X (mentalna retardacija, agresivnost, poremećaji socijalizacije, kraniofacijalne dizmorfije, EPI, makroorhidizam i dr.), nije bilo prisutno ni kod jedne od 141 osobe sa autizmom u istraživanju Klauka i saradnika, tako da je isključeno kao potencijalni kandidat gen za autizam.⁸ Ipak, ostaje činjenica da se kod oko 10% osoba sa fragilnim X može dijagnostikovati autizam, što upozorava da se ne sme zanemariti eventualna uloga genskih lokusa na X hromozomu u nastanku poremećaja iz autističnog spektra.⁹

Epigenetski faktori i sredinski uticaji koji ih modifikuju doprinose velikoj varijabilnosti ispoljenih autističnih crta. Genetski skriningi, studije porodica, citogenetske i molekularne studije ukazuju da je u pitanju kompleksna interakcija najmanje 10, a po nekim autorima čak i 20 gena.⁵ Tako, A. Ešli-Koh i sar. 1999. godine pronalaze translokaciju na hromozomu 7 i to regije q22-q33 značajne za kodiranje velikog glikoproteina označenog kao RELN, koji je potencijalno uključen u procese migracije neurona tokom razvoja.¹⁰ Promene RELN proteina odražavaju se na kortikalni i cerebelarni razvoj, a abnormalnosti cerebeluma česte su kod osoba sa autizmom. Na ovom lokusu hromozoma 7 ispitivani su i mnogi drugi geni, kao npr. FOXP2, neuronski pentraksin 2 (NPTX2) i nekodirajući RNK transkript označen kao TCAG 413353, IMMP2L i PAS1-CT7, iako se još uvek čeka na definitivne dokaze o njihovoj ulozi u nastanku autizma.¹¹

Aberacije hromozoma 15 su najčešće istraživane i evidentirane kada su u pitanju osobe sa autizmom. Opisuju se duplikacije, delecije i inverzije. Duplikacije se ispoljavaju kao prisustvo ekstra hromozoma 15 sa jednom ili dve kopije

na 15q11-q13, a asocijacija između autizma i duplikacija na pomenutoj regiji 15. hromozoma zavise od majčinske transmisije. Na regiji 15q11-q13 nalazi se klaster gena za GABAA receptore koji se sastoji od gena za tri receptorske subjedinice: GABRB3, GABRA5 i GABRG3. Ovi geni su uključeni u inhibiciju ekscitatornih nervnih impulsa.⁷

Poslednjih par decenija na polju autizma i ostalih pervazivnih poremećaja razvoja vlada veliko interesovanje naučnika za genetske komponente uključene u 5-HT (serotoninsku) transmisiju, zbog važnosti modulatorne uloge serotonina u mnogim fiziološkim, a posebno kognitivnim, emocionalnim i socijalnim funkcijama. Nekoliko asocijativnih genetskih studija ispitivalo je pre svega specifične varijante serotonin-transporter gena (5-HTT) na 17q11-q12 i njihovu povezanost sa etiologijom i kliničkim ispoljavanjima autizma.^{8,12} Iako te studije generalno ne daju mnogo ubedljivih dokaza o nedvosmislenoj povezanosti pomenutih alela i rizika od pojave autizma, ipak postoji povezanost, dokazana u studijama novijeg datuma, između datih genskih alela i stepena oštećenja komunikacije i recipročnih socijalnih interakcija karakterističnih za autizam. Može se zaključiti da varijante pojedinih gena utiču na različite bihevioralne domene, a geni značajni za serotoninski sistem dobri su kandidati za ispoljavanje multiplih interakcija koje utiču na specifična ponašanja.^{13,14}

ZNAČAJ SEROTONINA U PROUČAVANJU AUTIZMA

Rani eksperimenti sa izolacijom i identifikacijom serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT) vršeni su još od kasnih '30-ih do '50-ih godina XX veka. Ove studije dokazale su prisustvo serotonina u krvi i gastro-intestinalnom traktu, a 1953. godine i u CNS-u sisara, od kada i počinje interesovanje za ulogu ovog transmitera u mentalnim procesima, a posebno mentalnim poremećajima. Od značaja za proučavanje autizma bio je nalaz Shein-a i Freedman-a iz 1961. koji je ukazao na prisustvo povišenog nivoa serotonina u krvi (trombocitima) kod velikog broja autističnih osoba,¹⁵ kada i počinje interesovanje za potencijalnu ulogu serotonina u etiologiji autizma.¹⁶

Serotonin je biogeni amin koji se sintetiše iz esencijalne aminokiseline triptofana, koji dejstvom enzima triptofan-hidroksilaze prelazi najpre u 5-hidroksitriptofan, pa mehanizmom dekarboksilacije, preko dekarboksilaze aromatskih aminokiselina (AADC) u 5-hidroksitriptamin. U epifizi (a i u mrežnjači, nekim područjima hipofize i mezencefalona) postoje dodatni enzimi za dalji metabolizam serotonina u N-acetilserotonin i melatonin (N-acetil-5-O-metilserotonin). Uskladišten je u malim i srednjim presinaptičkim vezikulama guste "srži", ima modulacijsku ulogu i moćno deluje na

mnoga moždana područja. Gastro-intestinalni trakt sadrži 80% ukupnog telesnog serotonina smeštenog pre svega u enterohromafinskim ćelijama. Serotonin je snažan vazokonstriktor i kardiostimulator, učestvuje u kontrakcijama glatkih mišića, regulaciji krvnog pritiska, perifernoj i centralnoj neurotransmisiji. Poznavanje neuroanatomske organizacije serotoninergičkih ćelija u mozgu objašnjava ulogu ovog neurotransmitera u mentalnim procesima i psihičkim poremećajima. Brzina njegove sinteze zavisi od aktuelne potrebe. Razgradnja serotonina odvija se putem oksidativne deaminacije pod dejstvom MAO (monoaminoksidaza). Serotonin ima veoma značajno mesto među neurotransmiterima jer utiče na mnoge fiziološke funkcije: regulaciju apetita, termoregulaciju, regulaciju cirkadijalnih ritmova, lokomotornu aktivnost, seksualno ponašanje, memoriju, percepciju bola, ali i na brojna psihopatološka stanja, kao što su: depresija, anksioznost, agresivnost, shizofrenija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, socijalna fobija, autizam i drugi pervazivni poremećaji razvoja.

Teoretske pretpostavke koje leže u osnovi interesovanja za proučavanje serotoninske transmisije kod osoba sa autizmom bazirane su na veoma značajnoj ulozi serotonina u razvoju mozga, zatim njegovoj bogatoj inervaciji limbičkih struktura presudnih za emocionalnu ekspresiju i socijalno ponašanje, ali i uključenosti serotonina u širok spektar ponašanja koja su kod autizma izmenjena i poremećena.¹⁷ Serotonin, serotonin-ski transporteri i receptori javljaju se veoma rano u razvoju, u 4. mesecu gestacije i to rano prisustvo vezano je za ulogu serotonina kao faktora rasta i regulacije moždanog razvoja, ali i kao modulatora neuralne transmisije, jer serotonin ima presudne efekte u neurogenezi, morfogenezi i sinaptogenezi nervnog sistema u razvoju.¹³ Genetika serotoninskog sistema i neuralni razvoj ukrštaju se u opservaciji da postoje efekti genskih varijanti 5-HT transporter gena (HTT intron 2 alela) na obrasce ekspresije 5-HT transporter gena u razvoju moždanog stabla sisara. 5-HT projekcije prolaze kroz različite promene tokom ranog razvoja, koje su zavisne od uzrasta, što govori u prilog velike plastičnosti serotoninskog sistema.^{12,18}

Krucijalni deficit kod autizma vezan je za poremećaje socijalnog ponašanja i oštećenje recipročnih socijalnih interakcija, što u prvi plan u izučavanju etiologije poremećaja, od moždanih struktura, stavlja strukture limbičkog sistema, posebno amigdale, septum, medijalni orbitofrontalni korteks, anteriorni inzularni korteks, cingularni korteks, nc. accumbens i hipokampus.¹⁹ Poznato je da su različite limbičke strukture bogato inervisane serotoninским projekcijama. Takođe, u izučavanju autizma intenzivno je proučavan i cerebelum, zbog u velikom broju slučajeva evidentiranih promena na Purkinjeovim ćelijama, kao i značajne uloge cerebeluma u motornoj kontroli i regulaciji pažnje. Iako je 5-HT inervacija cerebeluma manje izražena, 5-HT projekcije su veoma važne

za normalno funkcionisanje cerebeluma. Isto tako, u ranim periodima razvoja izražena gusta ekspresija 5-HT receptora (5-HT1A) veoma je važna za formiranje cerebelarnog korteksa.²⁰

Aktivnosti serotoninergičkog sistema su kompleksne i zavise od specifične lokacije i klase stimulisanih receptora. U mnogim istraživanjima na životinjama utvrđeno je da serotonin igra značajnu ulogu u moduliranju raznovrsnih ponašanja koja su značajno izmenjena u kliničkoj slici autizma, kao što su: spavanje, raspoloženje, arusal, agresija, impulsivnost i udruživanje, socijalno opštenje sa drugima. Smanjenje serotoninergičke aktivnosti dovodilo je do pogoršanja spavanja, depresivnog raspoloženja, izmenjenog arusala, pojačane agresivnosti, impulsivnosti i smanjenja socijalnih interakcija.²¹

Genetske studije koje su dale dokaze o različitim efektima 5-HT vezanih genskih alela na terapijski odgovor na serotoninergičke antidepresive i atipične neuroleptike takođe govore u prilog povezanosti serotoninškog sistema i autizma. Mnoge studije su pokazale da farmakološka sredstva koja utiču na 5-HT transmisiju mogu pozitivno da deluju na poboljšanje simptoma kod osoba sa autizmom. Lekovi koji utiču na transport serotonina, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina - SSRI (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, klomipramin...) u širokoj su upotrebi kod osoba sa autizmom. SSRI utiču na većinu komponenata autističnog ponašanja, uključujući i socijalno povezivanje i socijalne interakcije.^{8,22}

HIPERSEROTONEMIJA KOD OSOBA SA AUTIZMOM

Od 1961. godine, kada je prvi put ustanovljen povišen nivo serotonina u krvi autističnih osoba u odnosu na neautistične,¹⁵ mnoge studije replicirale su te nalaze, tako da se oni smatraju jednim od najkonzistentnijih i najrepliciranih otkrića u biološkoj psihijatriji. Hiperserotonemija je potvrđena u preko 25 studija tokom proteklih 30 godina i obično se definiše kao povećanje nivoa serotonina u krvnim pločicama autističara i to do 50% u odnosu na uobičajene nivoe prisutne kod neautističnih osoba. Ovakav nalaz prisutan je kod oko 30-40% osoba sa autizmom. Uzroci i mehanizam nastanka hiperserotonemije još uvek nisu dovoljno jasni, kao ni njena veza sa centralnom 5-HT disfunkcijom i pojavom simptoma autizma. Verovatno je da se radi o više nego jednom uzroku, tj. specifičnoj kombinaciji genetskih, gastrointestinalnih, imunih, farmakoloških i sredinskih činilaca. U tom smislu, hiperserotonemija se može posmatrati kao endofenotip – evidentna biološka promena na putu između gena i fenotipa. Kao mogući uzroci navode se povećano preuzimanje 5-HT u trombocitima preko 5-HT transportera (5-

HTt), smanjeno oslobađanje iz trombocita preko 5-HT2 receptora, pojačana sinteza 5-HT u gastrointestinalnom traktu, izmenjeno oslobađanje iz ćelija enterohromafina ili smanjen metabolizam MAO (monoaminoksidaza).

Nivo serotonina u trombocitima i njegova aktivnost regulišu se ravnotežom između procesa preuzimanja i oslobađanja. Jedino mesto vezivanja serotonina na krvnim pločicama pripada podgrupi 5-HT2 serotoninških receptora. U studijama na osobama sa autizmom ustanovljene su izvesne abnormalnosti procesa vezivanja radioliganda za 5-HT2 receptore, kao i znatno smanjena gustina ovih receptora kod osoba sa autizmom i izraženom hiperserotonemijom, kao i kod njihovih prvostepenih rođaka.²³ Ustanovljena je značajna negativna korelacija između ukupnog nivoa serotonina u krvi i broja, gustine 5-HT2 receptorskih mesta vazivanja na trombocitima. Promene na 5-HT receptorima mogu objasniti modifikaciju serotoninške aktivnosti kod autizma, budući da postoji farmakološka srodnost receptorskih parametara 5-HT2A receptorskih mesta na trombocitima i u frontalnom korteksu. Kuk i sar. ustanovili su da mRNK 5-HT2 receptora ima identičan splajsing u trombocitima i mozgu, tako da 5-HT2 receptor trombocita predstavlja validan periferni model mozga posebno za neuropsihijatrijska molekularno-genetička ispitivanja.¹³

Primarno prisustvo hiperserotonemije kod autizma vezano je pre svega za gastrointestinalni trakt (GI), u kom se i nalazi, kao što je već rečeno, oko 80% telesnog serotonina. Serotonin je u GI traktu raspodeljen na 90-95% enterohromafinskog i oko 5-10% neuronskog. Serotonin uskladišten u bazolateralnom enterohromafinskom tkivu oslobađa se usled neuronalne, hemijske ili mehaničke stimulacije. Nekoliko familija 5-HT receptora regulišu motilitet, osetljivost i sekreciju u GI traktu. Nakon oslobađanja, 5-HT se eliminiše iz intestinalnog prostora pomoću 5-HT selektivnih transportera. Ipak, jedan deo 5-HT ulazi u portnu i sistemsku cirkulaciju, gde se ili brzo preuzima i akumulira u trombocitima, ili metaboliše u jetri, plućima i bubrezima u jedan od svojih osnovnih metabolita, 5-hidroksi-indolsirćetnu kiselinu (5-HIAA). U trombocitima se skladišti i kroz njih transportuje većina (95%) cirkulišućeg serotonina. Iz dosadašnjih istraživanja autizma poznato je da autistične osobe često pate od različitih gastrointestinalnih tegoba. Implikacije GI trakta u patofiziologiji autizma zahtevaju detaljna ispitivanja specifičnosti veze poremećenog oslobađanja serotonina iz GI trakta i uticaja tih procesa na pojavu kliničke slike autizma, pre svega zbog značajne uloge serotonina u transmisiji signala između mozga i GI trakta.²⁴

SEROTONINSKA NEUROMODULACIJA KOD OSOBA SA AUTIZMOM

Nasuprot nalazima o povišenom nivou serotonina u krvi autističnih osoba, studije koje su koristile tehniku pozitronske emisije tomografije pokazale su smanjenu aktivnost alfa-[11C]metil-L-triptofana (indikator serotonina) u frontalnom korteksu i talamusu autističnih osoba, kao i smanjenu sintezu serotonina kod autističnih dečaka uzrasta 2-5 godina.²⁵ Pored toga, nedavno sprovedena SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) studija u kojoj je odraslim osobama sa Aspergerovim sindromom ubrizgavan 5-HT_{2A} receptorski ligand (180 MBq od 123I-5-I-R91150), otkrila je značajno smanjen potencijal vezivanja u posteriornom cingularnom korteksu, kao i u frontalnom i gornjem temporalnom korteksu (bilateralno) i levom parijetalnom korteksu.²⁶ Pre nego što serotonin preuzme ulogu neurotransmitera u zrelom mozgu, on igra vitalnu ulogu u moždanom razvoju. Jedan od aspekata ovakve njegove uloge jeste i inhibicioni feedback na razvoj njegovih vlastitih neurona, gde visoke koncentracije serotonina tokom ranog razvoja mozga rezultiraju gubitkom serotoninских terminala u zrelom mozgu. Ova teorija može donekle objasniti konfliktan odnos krvnog i moždanog serotonina (višak serotonina u krvi, a smanjena produkcija u mozgu) kod osoba sa autizmom.^{13,27}

Serotoninski terminali inervišu paraventrikularno jedro hipotalamusa i centralna jedra amigdala, polazeći od dorzalnog nucleus raphe²⁸ što ukazuje na činjenicu da je serotonin jedan od osnovnih posrednika i značajan faktor koordinacije funkcija ovih regiona. Oslobođanje oksitocina iz paraventrikularnog jedra hipotalamusa posredovano je 5-HT_{1A} i 5-HT₂ receptorima²⁹ njegova vlakna projektuju se u različite moždane regione, uključujući moždano stablo i amigdale, a prethodna istraživanja potvrdila su da je oslobođanje oksitocina povezano sa socijalnom rekognicijom i prosocijalnim ponašanjem.³⁰ Oksitocin-knockout miševi imaju značajne poremećaje socijalne rekognicije i mnogih drugih aspekata ponašanja.³¹ Isto tako, eksperimentima je utvrđeno da, na primer, hronično uzimanje fenciklidina (PCP), koji smanjuje nivo serotonina u mozgu, takođe dovodi do smanjenja nivoa oksitocina i vazopresina u hipotalamusu i posledičnog oštećenja socijalnih interakcija.³²

Centralna jedra amigdala gusto su inervisana serotoninergičkim projekcijama iz dorzalnog nc. raphe, kao i oksitocinskim projekcijama iz paraventrikularnog jedra hipotalamusa. Unutar amigdala, kao i u različitim senzornim putevima, lociran je neuropeptid CGRP – kalcitonin gen vezani peptid (calcitonin-gene related peptide), smešten u aksonima neurona čija čelijska tela polaze iz strija terminalis, talamusa i nuclei parabrachiales, i tu stimuliše lučenje CRF – kortikotropin rilising faktora, što znači da su prikazane in-

terakcije amigdala i hipotalamusa značajne za interpretaciju stresnih situacija, straha, kao i socijalnih interakcija, jer se u stresnim situacijama pojačava oslobođanje serotonina u hipotalamusu.³³ CGRP projekcije u amigdali uključene su, takođe, u uslovljene odgovore na akustičku i somatosenzornu stimulaciju i imaju značajnu ulogu u stanjima straha. Kod osoba sa autizmom i trombocitnom hiperserotonemijom utvrđeno je smanjenje broja oksitocinskih neurona u hipotalamusu i povećanje gustine CGRP neurona u amigdali. Bogate veze između nuclei raphe, paraventrikularnog jedra hipotalamusa i amigdala posreduju ovim promenama, jer inhibitorna autoregulacija tokom razvoja koči razvoj serotoninergičkih neurona u nuclei raphe, zbog čega se umanjuje ekspresija oksitocinskih neurona i dolazi do smanjenja inhibicije CGRP.^{13,34}

Ovakva konstelacija neurotransmitornih faktora, koja ima poreklo pre svega u smanjanju produkcije serotonina u mozgu osoba sa autizmom, može objasniti većinu poremećaja koji čine samu srž kliničke slike autizma. Osobe sa autizmom, na primer, pokazuju pre svega poremećaje socijalnog ponašanja, nedostatak recipročnih interakcija i teškoće vezivanja, koji se mogu dovesti u vezu sa poremećajima produkcije i funkcije serotonina, oksitocina i CGRP. Na primer, kod osoba sa autizmom utvrđeno je smanjenje nivoa oksitocina u krvi, a davanje oksitocina tokom terapije može dovesti do poboljšanja nekih simptoma.³⁵ Isto tako, postoje dokazi o povećanoj količini CGRP u krvi autističara,³⁶ kao i već dobro poznatim patoanatomskim promenama – izmenjen volumen amigdala, zgusnut raspored neurona³⁷ i sl. Takođe, gubitak serotoninских neurona može objasniti nedostatak inhibicije u ponašanju i otpor prema promenama koji su karakteristični za autizam.³⁸ Naime, izrazita stereotipnost u ponašanju, strah od promena i težnja ka očuvanju istovetnosti mogu biti rezultat smanjene habituacije na nove draži, jer su ranija istraživanja potvrdila da lezije serotoninergičkog sistema oštećuju habituaciju.³⁹ Isto tako, za autizam karakteristični nedostatak inhibicije i samopovređujuće ponašanje vezani su za poremećaje serotoninergičke transmisije, jer je pokazano da serotonin učestvuje u modulaciji impulsivnosti kod čoveka, pre svega u smislu inhibicije i kontrole ponašanja u skladu sa ravnotežom spoljašnjih i unutrašnjih draži.

ZAKLJUČAK

Jedan od najkonzistentnijih biohemijskih nalaza vezanih za autizam jeste otkriće krvne hiperserotonemije praćene smanjenjem količine serotonina u mozgu kod više od 40% autističnih osoba. Rano tokom razvoja, određeni genetski ili negenetski faktori uslovljavaju povećanu produkciju serotonina u organizmu, koja dalje, mehanizmom negativnog feedback-a sprečava razvoj vlastitih neurona i smanjuje produkciju serotonina u zrelom mozgu, što ima za posledicu čitav

spektar poremećaja emocija, kognicije i socijalizacije, zbog velikog značaja serotonina u mnogobrojnim moždanim aktivnostima. Dosadašnja istraživanja donekle su uspostavila vezu između mnogih simptoma karakterističnih za autizam i poremećaja serotoninergičke neurotransmisije, ali na budućim studijama ostaje zadatak daljeg rasvetljavanja te veze. Do pre samo par decenija smatralo se da autizam nastaje kao posledica poremećenih objektnih odnosa u ranom detinjstvu, kao i odsustva topline i emocionalne razmene u odnosima dece i roditelja. Međutim napretkom molekularne genetike i biohemijskih procedura, svakim danom sve se bolje rasvetljavaju biološki uzroci poremećaja, iako još uvek nije uspostavljena dovoljno čvrsta korelacija biohemijskih, molekularnih i neuroanatomskih podataka. Otkriće da je serotonin jedan od

glavnih "krivaca" za autistični poremećaj daje novu nadu za primenu efikasnije terapije u smanjenju simptoma poremećaja, pa tako već imamo veoma dobre rezultate u primeni inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI, SNRI, triciklični antidepressivi i sl.), koji su posebno pogodni u smirivanju ponekad ugrožavajuće impulsivnosti, samopovređivanja, kao i ritualističkog i stereotipnog ponašanja, koje crpi energiju i predstavlja veliki problem za pojedinca, porodicu i društvo u celini. Naravno, farmakološke tehnike i farmakoterapija nalaze svoje mesto samo u kombinaciji sa bihevioralnim i psihoterapeutskim procedurama, koje moraju proizaći iz adekvatnog stava socijalne sredine prema specifičnostima i potrebama osoba sa autizmom.

LITERATURA

1. Héroult J, Petit E, Martineau J, et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features. *Psychiatry Res* 1996; 65(1): 33-43.
2. Anderson G M. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(12): 1513-6.
3. McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 2008; 1189: 203-14.
4. Fonbonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 365-82.
5. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 63-77.
6. Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R, Vuk T, Hock K, Jernej B. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(10): 1934-40.
7. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113(5): e472-86.
8. Klauck SM, Münstermann E, Bieber-Martig B, et al. Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum Genet* 1997; 100(2): 224-9.
9. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (Spec No 2): R138-50.
10. Skaar DA, Shao Y, Haines JL, et al. Analysis of RELN genes a genetic factor for autism. *Mol Psychiatry* 2005; 10(6): 563-71.
11. Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 1999; 8(5): 805-12.
12. Klauck S. M., Poustka, F., Benner, A., Lesch, K.-P., Poustka, A.: Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Human Mol Genet* 1997; 6(13): 2233-38.
13. Janusonis S, Anderson GM, Shifrovic I, Rakic P. Ontogeny of brain and blood serotonin levels in 5-HT1A receptor knockout mice: potential relevance to the neurobiology of autism. *J Neurochem* 2006; 99(3): 1019-31.
14. Wassink TH, Sutcliffe JS, Vieland VJ, Piven J. The molecular and cellular genetics of autism. In: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 549-63.
15. Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 1961; 58(3): 315-20.
16. Golubović S. Specifičnosti osnove autizma. Beogradska defektološka škola 2005; 3: 139-48.
17. Bujas-Petković Z. Autizam i autizmu slična stanja (pervazivni razvojni poremećaji). *Paediatr Croat* 2000; 44(Suppl. 1): 217-2.
18. Glumbić N. Odrasle osobe sa autizmom. Kragujevac: Izdavačka agencija "Grad", 2006.
19. Novak R, Babić M, Novokmet M, Bujas-Petković Z, Jernej B. Hyperserotonemia in autism: the potential role of 5-HT-related gene variants. *Coll Antropol* 2008; 32(Suppl 1): 75-80.

20. Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007; 17(4): 434-47.
21. Croonenberghs J, Wauters A, Deboutte D, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(4): 449-55.
22. Wassink TH, Hazlett HC, Epping EA, et al. Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variations of the serotonin transporter gene. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(6): 709-17.
23. Cook EH Jr, Arora RC, Anderson GM, et al. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993; 52(25): 2005-15.
24. Hohmann CF, Walker EM, Boylan CB, Blue ME. Neonatal serotonin depletion alters behavioral responses to spatial change and novelty. *Brain Res* 2007; 1139: 163-77.
25. Chugani DC, Muzik O, Behen M, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999; 45(3): 287-95.
26. Murphy DG, Daly E, Schmitz N, et al. Cortical serotonin 5-HT₂ receptor binding and social communication in adults with Asperger's Syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry* 2006; 163(5): 934-6.
27. Bethea TC, Sikich L. Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biol Psychiatry* 2007; 61(4): 521-37.
28. Petrov T, Krukoff TL, Jhamandas JH. Chemically defined collateral projections from the pons to the central nucleus of the amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Cell Tissue Res* 1994; 277(2): 289-95.
29. Jørgensen H, Riis M, Knigge U, Kjaer A, Warberg J. Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(3): 242-9.
30. Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav* 2006; 50(4): 506-17.
31. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the Medial Amygdala is Essential for Social Recognition in the Mouse. *J Neurosci* 2001; 21(20): 8278-85.
32. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(10): 1883-94.
33. Umriukhin AE, Wigger A, Singewald N, Landgraf R. Hypothalamic and hippocampal release of serotonin in rats bred for hypo- and hyper-anxiety. *Stress* 2002; 5(4): 299-305.
34. Tsujino N, Nakatani Y, Seki Y, et al. Abnormality of circadian rhythm accompanied by an increase in frontal cortex serotonin in animal model of autism. *Neurosci Res* 2007; 57(2): 289-95.
35. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(1): 193-8.
36. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001; 49(5): 597-606.
37. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, et al. Convergent neuroanatomical and behavioral evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport* 2000; 11(13): 2931-5.
38. Boylan CB, Blue ME, Hohmann CF. Modeling early cortical serotonergic deficit in autism. *Behav Brain Res* 2007; 176(1): 94-108.
39. Bidzinski A, Siemiakowski M, Czlonkowska A, Tonderska A, Plaznik A. The effect of serotonin depletion on motor activity habituation and [3H] muscimol binding in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1998; 353(1): 5-12.

Uticaj fazne fibrotomije na obim pokreta i motoričke funkcije

Fadilj Eminović,¹ Sanela Paci¹, Radmila Nikić,¹

Dejan Likić,² Aleksandar J. Nazarkin³

1. Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Beograd, Srbija / Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade, Serbia

2. Specijalna hirurška bolnica „Medikus“, Čuprija, Srbija / Special Surgical Hospital "Medicus", Cuprija, Serbia

3. Institut za kliničku rehabilitaciju, Tula, Rusija / Institute of Clinical Rehabilitation, Tula, Russia

Effects of phase fibrotomy on a range of motion and motor functions

PRIMLJEN / RECEIVED 03.04.2010

PRIHVACEN / ACCEPTED 20.04.2010

APSTRAKT

Cilj ovog rada je da se prikaže uticaj hirurške metode fazne fibrotomije, koja je razvijena i unapređena od strane ruskog profesora dr V.B. Uljzibata, na kvalitet života, stepen funkcionalne zavisnosti, i psihomotorne sposobnosti bolesnika sa cerebralnom paralizom kroz grafomotorne veštine. Funkcionalni status je procenjivan pre i posle operacije korišćenjem baterije odgovarajućih instrumenata kliničke procene. Oblasti u kojima je bio postignut najveći napredak su zadovoljenje ličnih potreba i pokretljivost. Nivo psihološke organizacije je bio poboljšan u svim posmatranim aspektima. Ostvareni terapijski efekti opravdavaju primenu ove metode kod precizno utvrđenih indikacija kao i sprovođenje daljih, detaljnijih i opsežnijih kliničkih istraživanja u ovoj oblasti.

Key words: osobe sa hendikepom; cerebralna paraliza; hirurške procedure, operativne.

ABSTRACT

The aim of this paper is to show the effects of surgical method of phase fibrotomy, developed and promoted by the Russian professor V.B. Uljzibat, on quality of life, the degree of functional dependence, and psychomotor performance in a patient with cerebral palsy through perceptive skills. Functional status was assessed before and after surgery using a battery of appropriate instruments of clinical assessment. Areas where most progress was achieved were the satisfaction of personal needs and mobility. The level of psychological organization was improved in all considered aspects. The achieved therapeutic effects justify the application of this method with precisely defined indications and implementation of further, more detailed and extensive clinical research in this area.

Key words: disabled persons; cerebral palsy; surgical procedures, operative.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Aleksandar J. Nazarkin, Specijalna hirurška bolnica "Medikus", Živke Damjanović 44, 35230 Čuprija, Tel: 035470440, 0600470440, E-mail: office@medikus.rs

Aleksandar J. Nazarkin, Special Surgical Hospital "Medicus", Živke Damjanovic 44, 35230 Cuprija, Serbia, Phone: *38135470440, *381600470440, E-mail: office@medikus.rs

UVOD

Hirurška metoda fazne fibrotomije, razvijena je i unapređena od strane ruskog profesora Dr.V.B. Uljzibata (patentni 1621901 RF Ne, 24.09.1987.) i zasniva se na eliminaciji lokalnih kontraktura i sindroma bolnog mišića.¹ Suština metode se sastoji u isecanju ugašenih mišićnih vlakana specijalno konstruisanim skalpelom, koji omogućava mali rez na koži. Cilj lečenja je da se uklone organske kontrakture mišića i miofascijalni bolni sindrom. Cilj ovog rada je da se testira uticaj hirurške metode na kvalitet života, stepen funkcionalne zavisnosti, i psihomotorne sposobnosti kroz grafomotorne veštine.

PRIKAZ SLUČAJA

Dečak, J.N. je rođen 25.04.1997. u Beogradu kao prematurus u 30. nedelji intrauterinog života. Dijagnostikovana mu je cerebralna paraliza – “Quadri-paresis spastica”. Na rođenju Apgar AS ocena = 6/7, težina 1750 g = TM, TD dužina tela = 42 cm, obim glave SI = 28 cm, a dijagnoza na rođenju je bila “Asphyxia perinatalis”. Nalazi magnetne rezonance su pokazali disgenezu corpus callosum-a, ventrikulomegaliju i nezrelost bele moždane mase.

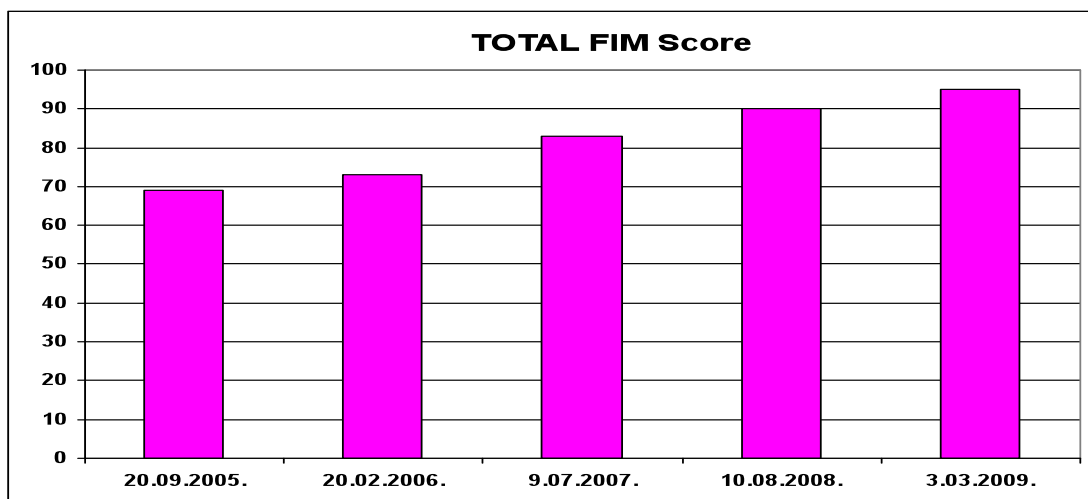
Pre i posle operacije, za potrebe kliničke procene korišćeni su sledeći instrumenti: poseban Upitnik za procenu kvaliteta života, FIM test (“Functional Independence Measure” - Merenje Funkcionalne Nezavisnosti), INDEKS Bartel test (prilagođen od strane Saha i saradnika), skala za procenu psiho-organizacije (prema Bojanin i Ćordić) i skala za ocenu zrelosti rukopisa (Ažiriagera, Ozias).^{2,3}

Dečak je po povratku sa operacije na leđima imao ograničen grafomotorni opseg, nije mogao da piše i nije imao adekvatnu funkciju ruke. Koristio je olovku i olovku za crtanje. Posle poslednje trećine počinje bolje da funkcioniše, i sve više i više odgovarajuće da koristi šaku. Funkcionalnost ruku je mnogo bolja. Kada se analizira rukopis uočava se da dete ima sve karakteristike deteta sa cerebralnom paralizom kao i da ima sve elemente agrafije. Dete čita samo štampan tekst (karaktere u vidu crte ne može da poveže). Rukopis je u celini neujednačen, veličina i karakter slova su neujednačeni, slova nisu uredno odvojena, slova sa viticama su više ili manje kaligrafskog oblika. Kako dete nije imalo uspostavljen veliki broj grafomotora posle poslednje intervencije, koristio je olovku, tako da smo imali prvi nedovršeni rukopis koji se odlikuje deformisanim i nečitkim grafemama infantilne forme. Slova su velika, predimenzionirana, loše organizovana na listu papira. Uspravno napisana linija nema trem, ne prekida sledeća slova uz dobar kvalitet same linije.

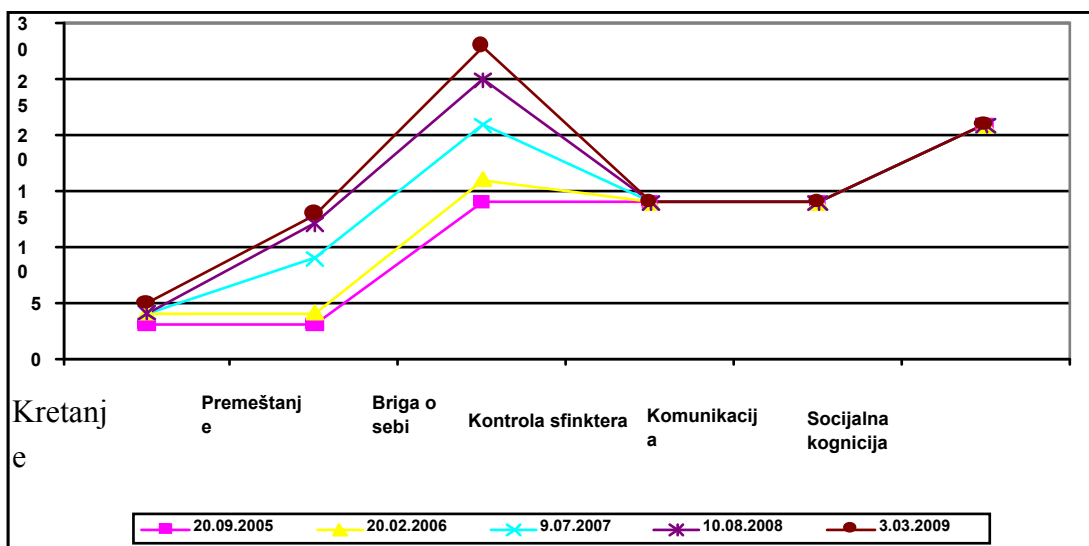
Dečak je, kada je prvi put primljen na lečenje (20.09.2005.) imao 8 godina i mogao je da stoji kratko uz pomoć majke jer je imao veliki broj kontraktura i deformiteta posebno u zglobu kolena (nemogućnost kretanja, fleksije i ekstenzije), i veoma ispravljena stopala (stoji na prstima). Uspeh J.N. na FIM testu (slika 1) i postizanje Bartel indeksa (slika 2) koji mere nivo nezavisnosti u svakodnevnom životu u porastu a najveći uspeh je prilikom poslednjeg merenja, tj. nakon poslednje operacije. Oblasti u kojima postoji najveći napredak je oblast zadovoljenja ličnih potreba i pokretljivost (slika 3 i 4). Nivo psiho-organizacije je najbolji u svim posmatranim aspektima (tabela 1). Analiza nivoa zrelosti rukopisa i pojava agrafije su vezani za psihomotorni razvoj. Sam akt pisanja je u tesnoj vezi sa stanjem psihomotorike i veštine pisanja a zanovalo na mentalnim i motornim strukturama koje su posle operacije leđa dovele do toga da slova dobijaju prepoznatljivi oblik. Kliničku sliku agrafije karakterišu nezreo izgled slova i neujednačen tonusa mišića.

DISKUSIJA

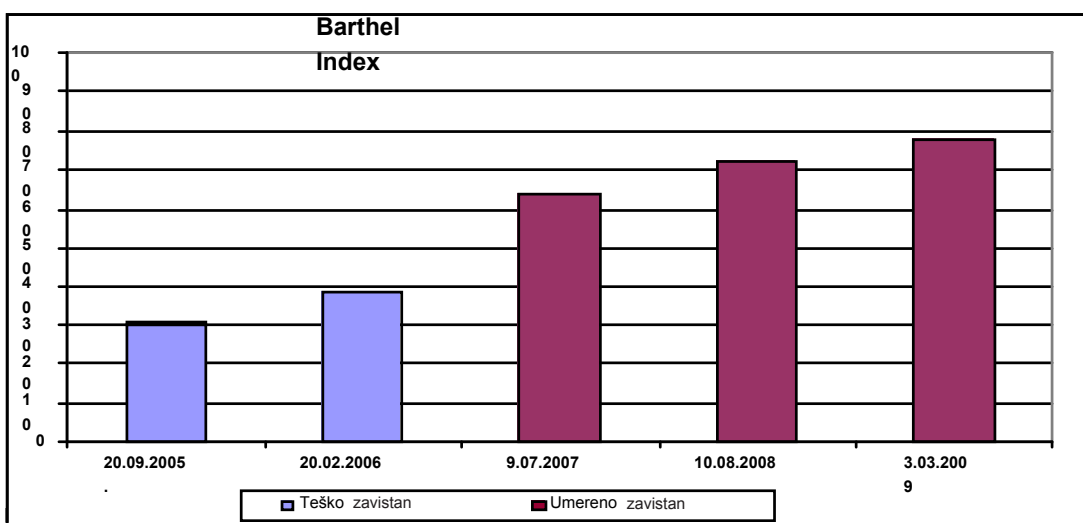
Cerebralna paraliza je jedno od stanja koje ometa pojedinca u svim aspektima funkcionisanja. Fizički hendikep i zdravstveni problemi često rezultiraju ograničenim izvođenjem finih pokreta kao i problemima u sazrevanju kompleksnih aktivnosti koje se ostvaruju uz učešće velikog broja moždanih funkcija: saznavna, motorna, vizuelna, slušna i druge, što je bio slučaj kod prikazanog bolesnika. Hirurško lečenje komplikacija koje prate cerebralnu paralizu imaju svoje mesto u složenom terapijskom protokolu ovog oboljenja. Dugotrajni efekti ovog lečenja mogu da budu klinički značajni, posebno u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima kao što je fizikalno lečenje.⁴ Pre i nakon operacija, potrebno je raditi periodičnu funkcionalnu procenu, upotrebom validiranih instrumenata.⁵ U prikazanom slučaju, primena nove hirurškog metoda, fazne fibrotomije, je imala evidentan klinički uspeh jer je takvo lečenje delom uklonilo a delom smanjilo efekte cerebralne paralize. Prikazani terapijski efekti opravdavaju primenu ove metode kod precizno utvrđenih indikacija kao i sprovođenje daljih, detaljnijih i opsežnijih kliničkih istraživanja u ovoj oblasti.



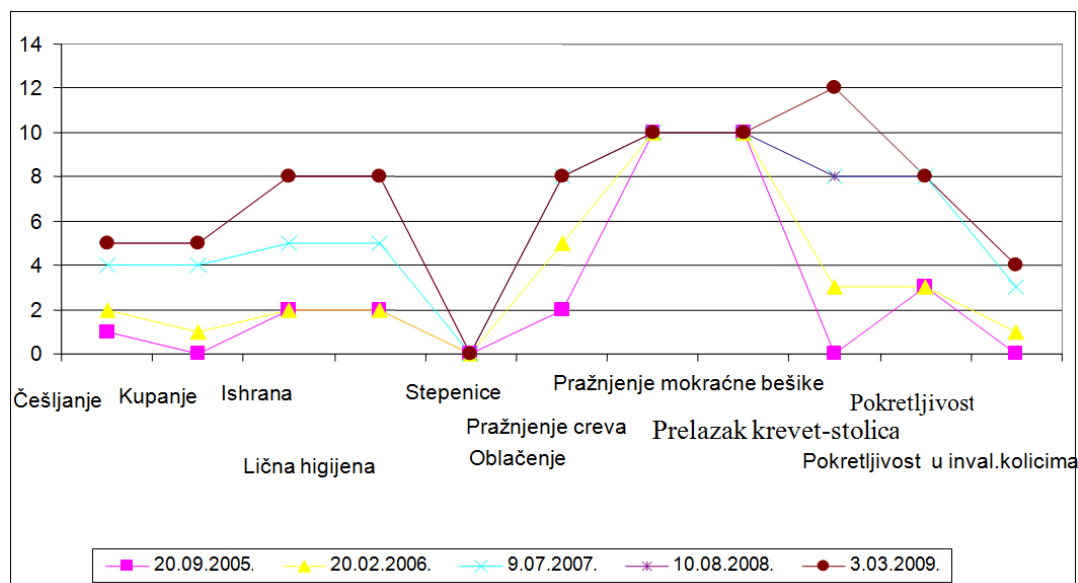
Slika 1. Raspored opšteg uspeha na FIM testu.



Slika 2. Raspored uspeha na FIM testu prema oblastima.



Slika 3. Raspored ukupnog uspeha po Bartel Index testu.



Slika 4. Raspoed ukupnog uspeha po Bartel Index testu prema oblastima.

Tabela 1. Uspeh na skali ocenjivanja psiho-organizacije.

Psihomotorna organizacija	20.09.2005.	20.02.2006.	09.07.2007.	10.08.2008.	03.03.2009.
Funkcionalna sposobnost gornjih ekstremiteta					
Viziomotorna kontrola	Nezrela viziomotorna kontrola	Delimično dobra viziomotorna kontrola	Odgovarajuća viziomotorna kontrola	Odgovarajuća viziomotorna kontrola	Odgovarajuća viziomotorna kontrola
Hvatanje	Lakatno-dlanski zahvat	Hvatanje drugom falangom	Hvatanje prvom falangom	Hvatanje prvom falangom	Nezrelo hvatanje kao kleštima
Manipulativna desnorukost	Loša manipulativna desnorukost	Delimično dobra manipulativna desnorukost	Delimično dobra manipulativna desnorukost	Dobra manipulativna desnorukost	Dobra manipulativna desnorukost
Gruba motorna sposobnost					
Sedenje	Odgovarajuća bez podrške	Odgovarajuća bez podrške	Odgovarajuća bez podrške	Odgovarajuća bez podrške	Odgovarajuća bez podrške
Puzanje	Teško (uz vučenje gornjih ekstremiteta)	Teško (uz vučenje gornjih ekstremiteta)	Moguće (bez unakrsne koordinacije)	Moguće (bez unakrsne koordinacije)	Moguće (bez unakrsne koordinacije)
Stajanje	Nemogućnost stajanja	Otežano stajanje, uz pomoć	Otežano stajanje, uz pomoć	Uz pomoć	Uz pomoć
Hodanje	Sa invalidskim kolicima	Sa invalidskim kolicima	Hodanje uz pomoć druge osobe	Hodanje uz pomoć druge osobe	Hodanje uz pomoć druge osobe
Sveukupne psihomotorne sposobnosti					
Motorna kontrola tela	Slaba mogućnost motorne kontrole	Slaba mogućnost motorne kontrole	Dobra mogućnost motorne kontrole	Dobra mogućnost motorne kontrole	Dobra mogućnost motorne kontrole
Ravnoteža	Ne održava ravnotežu	Ne održava ravnotežu	Ne održava ravnotežu	Uspešno održava ravnotežu	Uspešno održava ravnotežu

LITERATURA

1. Lečenje bolesnika sa patologijom potporno-pokretnog aparata. Osnovi metoda. Tula: Institut za kliničku rehabilitaciju, 2010. (pristupljeno, Maj 2010, kod <http://www.ulzibat.ru/rus/metod.html>).

2. Povše-Ivkić V, Govedarica T. Praktikum opšte defektološke dijagnostike. Beograd: Institut za mentalno zdravlje, 2000.

3. Nikić R, Metodika razredne nastave sa telesno invalidnim licima. Beograd: Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, 2008.

4. Kokavec M. Long-term results of surgical treatment of patients suffering from cerebral palsy. Bratisl Lek Listy 2006; 107(11-12): 430-4.

5. Borowski A, Kwapisz A, Dorman T, Grzegorzewski A, Synder M. Evaluation of satisfaction with surgical treatment for musculoskeletal dysfunction in children with cerebral palsy. Ortop Traumatol Rehabil 2010; 12(4): 347-52.

Antibiotska profilaksa u hirurgiji opšte bolnice u Srbiji

Nadežda M. Petrović

Opšta bolnica „Jagodina“, Jagodina / General Hospital „Jagodina“, Jagodina, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 20.03.2010

PRIHVACEN / ACCEPTED 20.04.2010

APSTRAKT

Profilaktička preoperativna upotreba antibiotika se koristi radi sprečavanja infekcije operativne rane. Sa primenom antibiotske profilakse u našoj ustanovi je započeto u toku prošle godine. U ovom radu su date osnovne smernice za profilaktičku upotrebu antibiotika u abdominalnoj hirurgiji u Opštoj bolnici Jagodina, a odnose se na indikacije za profilaksu, vrstu i dozu antimikrobnog leka koji najbolje pokriva najčešće prouzrokovane infekcije, vreme, način i dužinu davanja.

Pretražena je dostupna literatura koja se odnosi na upotrebu antibiotika za prevenciju infekcije u abdominalnoj hirurgiji. Istovremeno, u saradnji sa službom mikrobiologije, evidentirani su najčešći prouzrokovani infekcije u bolnici. Na osnovu takvih podataka, predložena je upotreba antibiotika koji će biti najefikasniji u prevenciji infekcije, vodeći računa kako o sigurnosti pacijenta tako i o ceni leka.

Poređenjem podataka iz dostupne literature i lokalnih podataka o najčešćim uzročnicima infekcije, došlo se do zaključka da su cefalosporini prve generacije lekovi izbora u prevenciji infekcije hirurške rane.

Preoperativna antimikrobna profilaksa je efikasan način za sprečavanje postoperativne infekcije hirurške rane. Naravno, da bi bila uspešna, moraju se poštovati osnovni principi vezani za indikacije, izbor antibiotika, dozu, način i vreme davanja kao i trajanje iste. Bolnički protokoli se moraju revidirati redovno u svetlu pojave novih ili rezistentnih mikroorganizama, kao i pogledu cene koštanja.

KLJUČNE REČI: anti-bakterijski lekovi; antibiotska profilaksa; hirurške procedure, operativne.

Antibiotic prophylaxis in surgery of a general hospital in Serbia

ABSTRACT

Prophylactic preoperative usage of antibiotics, includes the application of antibiotics in order to prevent surgical site infection. The application of antibiotic prophylaxis has been in force in our hospital since the previous year. This study comprises basic guidelines for prophylactic usage of antibiotics in abdominal surgery in General hospital in Jagodina, and they refer to the indications, kind and dose of prophylactic drugs which covers the most common pathogens, time, manner and duration of application.

An available literature related to the usage of antibiotics in prevention of infection in abdominal surgery has been searched. Also, the most frequent agents of infection have been isolated in cooperation with the microbiology ward. According to the reached conclusions, the most efficient antibiotics in prevention of infection have been suggested by paying attention to the safety of a patient and price of the medicine.

By comparing the facts from available literature to the local ones about the most common agents of infection, a conclusion has been drawn that the cephalosporins of the first generation are the chosen drugs in prevention of infection of the surgical site.

Preoperative antimicrobial prophylaxis is an effective way in prevention of infection of the surgical site. Of course, in order to be successful, the most important principles linked to the indications, choice of antibiotics, dosage, manner, time and duration of application must be taken into consideration. Hospital protocols must be revised on a regular basis in the context of the appearance of new or resistant microorganisms and in the context of the expense.

KEY WORDS: anti-bacterial agents; antibiotic prophylaxis; surgical procedures, operative.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Nadežda Petrović, Odeljenje anestezije Opšte bolnice „Jagodina“, Karadjordjeva 4, 35000 Jagodina, Tel: 0692447750. E-mail: nadafarm@nadlanu.com

Nadezda Petrovic, MD, Department of Anesthesiology, General Hospital „Jagodina“, Karadjordjeva 4, 35000 Jagodina, Serbia, Phone: *381692447750, E-mail: nadafarm@nadlanu.com

UVOD

Preoperativna profilaksa je primena antibiotika pri likom elektivnog zahvata kod bolesnika koji prethodno nema znakova infekcije, u cilju sprečavanja nastanka infekcije na mestu hirurškog zahvata.¹ Periproceduralna profilaksa je primena antibiotika u cilju sprečavanja infekcije nakon invazivnih dijagnostičko-terapijskih postupaka u hirurgiji i drugim nehirurškim medicinskim područjima (npr. endoskopski zahvati). Iako se sa preoperativnom antibiotskom profilaksom u svetu počelo šezdesetih godina prošlog veka, kod nas se sprovodila sporadično, tj. ostala je diskreciono pravo ordinirajućeg lekara. Možda je jedan od razloga nedostatak kvalifikovanih stručnjaka, npr. kliničkih farmakologa a svakako i želja operatora da svom pacijentu obezbedi sigurnost u smislu zaštite od postoperativne infekcije, što je za posledicu imalo veliku potrošnju antibiotika.

Infekcije hirurških rana tj. infekcija kože i mekih tkiva, najčešće su komplikacije u hirurškoj praksi. Procenjuje se da oko 2-5% bolesnika dobije infekciju operativnog područja nakon čistih vanabdominalnih zahvata, a čak 20% nakon abdominalnih zahvata.² S tim u vezi, oko 30% ukupne potrošnje antibiotika u bolničkim ustanovama čine antibiotici propisani u profilaksi, od čega se 40% daje duže nego što je potrebno. U našoj ustanovi se prema podacima bolničke apoteke, potrošnja antibiotika u 2009. godini povećala za oko 50% u odnosu na 2008. godinu. Nekon-trolisana potrošnja antimikrobnih lekova štetno deluje na zdravlje bolesnika (moguća neželjena dejstva, toksične reakcije i interakcije sa drugim lekovima), dovodi do porasta otpornosti mikroorganizama na antibiotike i ima negativan ekonomski učinak.

Antimikrobna preoperativna profilaksa je samo dopuna kvalitetnoj pripremi bolesnika za zahvat, dopuna odgovarajućim merama asepse i antiseptice, te dobroj hirurškoj tehnici a ne zamena. U cilju racionalnije upotrebe lekova a pozivajući se na preporuke Stručne komisije za nadzor nad bolničkim infekcijama Republike Srbije, Uprava naše bolnice je usvojila vodič za sprovođenje preoperativne antimikrobne profilakse. Kao takav, vodič je lokalnog karaktera i obavezujući.³ Pri izradi vodiča, rukovodili smo se podacima o najčešćim uzročnicima infekcije, dobijenih od Službe mikrobiologije. Cilj antimikrobne profilakse je da se smanji mikrobna kontaminacija u području hirurškog zahvata kako bi se sprečio nastanak infekcije. Na taj način se istovremeno smanjuje postoperativni morbiditet i mortalitet.² Ne koristi se za sprečavanje drugih infekcija koje mogu nastati kao posledica hospitalizacije (npr. hospitalne pneumonije). Treba razlikovati kontaminaciju tkiva (prisustvo mikroorganizama u tkivima bez reakcije tkiva) od infekcije (prisustvo mikroorganizama u tkivu sa upalom tkiva).

Indikacije za preoperativnu antimikrobnu profilaksu se odnose na:

1. Čist hirurški zahvat/rana - onaj kod koga nema upale i gde ne dolazi do otvaranja respiratornog, digestivnog ili genitourinarnog trakta. Tehnika ostaje aseptična do kraja postupka. Kod ovih operacija učestalost postoperativnih infekcija ne prelazi 1,5%.

2. Čisti-kontaminirani kirurški zahvat/rana - onaj kod koga dolazi do otvaranja respiratornog, digestivnog ili genitourinarnog trakta bez značajnog isticanja sadržaja iz organa (koloniziranih mikroorganizmima). Učestalost nastanka infekcija kod ovih zahvata je 7,7%.

3. Kontaminirani zahvat/rana - onaj u kome dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja digestivnog, bilijarnog ili genitourinarnog trakta ili kod kojeg je došlo do izmene aseptičnog postupka zbog greške ili tehničke potrebe. Učestalost postoperativnih infekcija kod ovih zahvata iznosi oko 15%.

Rizični faktori za nastanak infekcije hirurške rane

Opšti rizični faktori za nastanak infekcije hirurške rane su sledeći: šećerna bolest, upotreba kortikosteroida, gojaznost, životna dob, pothranjenost, nedavni hirurški zahvat, masivna transfuzija, multipli (3 ili više) preoperativni komorbiditet, dužina trajanja hirurškog zahvata (direktno proporcionalna riziku za infekciju hirurške rane), opšte stanje bolesnika prema ASA klasifikaciji - ako je ASA stepen >2, rizik nastanka infekcije hirurške rane je povećan.⁴ ASA klasifikacija od I-V je podela pacijenata u grupe na osnovu njihovog opšteg stanja, koja omogućava procenu operativnog rizika. Ovu podelu je usvojilo Američko udruženje anesteziologa - ASA („American Society of Anesthesiologists“). Lokalni faktori su sledeći: strano telo, elektrokauterizacija, injekcija adrenalina, brijanje britvom, prethodno zračenje hirurškog područja, hipotermija, ugradnja bilo kakvog protetskog materijala.

Uzročnici infekcije hirurške rane

Najčešće je infekcija uzrokovana bakterijama kojima je bolesnik koloniziran i koje su deo njegove fiziološke flore. Izuzetno, u duže hospitalizovanih, mogu se očekivati multirezistentni bolnički patogeni. Po podacima Službe mikrobiologije Opšte bolnice u Jagodini, najčešći uzročnici infekcije su: Enterobacteriaceae (Salmonella, Shigella, Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Yersinia), Staphylococcus aureus, Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp.

PRINCIPI PRIMENE ANTIBIOTIKA

A. Izbor antibiotika

1. Antibiotik treba da deluje na najčešće uzročnike infekcija hirurške rane (zavisí od anatomske lokalizacije hirurškog zahvata),

2. Treba da se razlikuje od lekova koji se koriste u terapiji u istom anatomskom području kako bi se sprečio nastanak rezistencije i sačuvali oni lekovi koji su delotvorni u lečenju infekcija pojedinog anatomskeg područja. Antimikrobna profilaksa nije potrebna ako bolesnik već prima antibiotik koji deluje na ciljane mikroorganizme za taj hirurški zahvat.

3. Za sve čiste i većinu čistih-kontaminiranih zahvata, cefazolin – cefalosporin I generacije je lek prvog izbora, jer izvrsno deluje na gram-pozitivne koke koji uglavnom čine kontaminaciju s kože.

4. Kada je moguća i kontaminacija aerobnim gram-negativnim uzročnicima (npr. za vreme zahvata na želucu i na bilijarnom traktu), preporučuju se i cefalosporini II generacije (cefuroksim npr.).

5. Ako je moguća kontaminacija anaerobima (npr. tokom kolorektalnih, ginekoloških i zahvata u području glave i vrata), preporučuje se primena leka s anti-anaerobnom aktivnošću.

Primereno tome, koji su najčešći prouzrokovajući infekcije, a i vodeći računa o ceni, odlučili smo se za cefalosporine I generacije, a za posebne indikacije cefalosporini III generacije i β laktami iz grupe karvopenema.

Cefalosporini III generacije se ne preporučuju u rutinskoj perioperativnoj profilaksi zbog njihovog širokog spektra delovanja koji uključuje i one uzročnike koji su retko odgovorni za hirurške infekcije. Osim toga skuplji su od cefalosporina I i II generacije, indukuju rezistenciju nekih enterobakterija kao i veću učestalost postantibiotskog pseudomembranoznog enterokolitisa

Vankomicin se ne preporučuje rutinski za perioperativnu profilaksu. Koristi se ukoliko pacijent dolazi iz sredine gde je procenat izolata meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a (MRSA) >30%, ako je bolesnik inficiran ili koloniziran s MRSA, ako bolesnik ide na veći hirurški zahvat (zahvat koji traje >3 h), a postoji rizik za MRSA infekciju, bolesnici alergični na penicilin i cefalosporine (anafilaktički šok i urtikarija).

B. Način i vreme davanja antibiotika

Preporučuje se intravenska primena antibiotika (osigurava odgovarajuću konc. leka tokom hir. zahvata), jer je apsorpcija leka nakon peroralne ili intramuskularne primene nepredvidiva. Antibiotik se optimalno daje 30 minuta pre incizije. Vankomicin treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti jedan sat pre incizije.

C. Trajanje profilakse

Kritično vreme za nastanak infekcije na mestu hirurškog zahvata predstavljaju prva 4 sata od ulaska bakterija u ranu. Stoga treba osigurati adekvatnu koncentraciju antimikrobnog leka za vreme zahvata i nekoliko sati nakon zatvaranja rane. Smatra se da je jedna doza odgovarajućeg antibiotika datog na vreme, u odgovarajućoj dozi, ekvivalentna petodnevnoj terapiji. Ako zahvat traje duže od dvostukog poluvremena eliminacije profilaktičkog antibiotika,⁵ treba ga ponoviti (za cefazolin nakon 3 h).

D. Doza antimikrobnog leka

U profilaksi dajemo uobičajenu terapijsku dozu leka (u odnosu na telesnu težinu bolesnika). Kod bolesnika težih od 85 kg potrebno je dati dvostruku dozu cefazolina (2 g), kako bi se postigla odgovarajuća koncentracija iznad minimalne inhibitorne koncentracije, a kod bolesnika ispod 85 kg doza je 1 g.^{6,7}

U odraslih je uticaj gubitka krvi ili nadoknade tečnosti na serumsku koncentraciju leka koji se daje u profilaksi zanemariv. Ipak, ako je gubitak krvi veći od 1500 ml ili postoji hemodilucija do 15 ml/kg, potrebno je dati dodatnu dozu profilaktičkog antibiotika.⁸

Rizici profilakse

Rizici profilakse uključuju povećanu učestalost kolitisa uzrokovanog sa *Clostridium difficile*,^{9,10} razvoj rezistencije bakterija na antibiotike kao i alergiju na antibiotik korišten u profilaksi.

Preoperativna profilaksa u abdominalnoj hirurgiji

Protokolom antibiotske profilakse u Opštoj bolnici Jagodina u Jagodini obuhvaćeno je tri kategorije operacija: gastroduodenalna i bilijarna hirurgija, uključujući laparoskopsku holecistektomiju, potom hirurgija kolona uključujući elektivne procedure i hitne hirurške intervencije i hernioplastika. Usvojeni protokoli za prve dve kategorije su prikazani u tabeli 1 i 2. Kod hernioplastike preoperativno se koristi cefazolin u jednoj dozi od 1 g.

Tabela 1. Gastroduodenalna i bilijarna hirurgija, uključujući laparoskopsku holecistektomiju.

Hirurška procedura	Antibiotici prvog izbora	Aternativni antibiotici
Gastroduodenalne operacije, uključujući perkutanu endoskopsku gastrostomu ^o	Cefazolin 1g (cefuroksim 1.5g) [†]	
Bilijarna hirurgija, uključujući Laparoskopsku holecistektomiju ^o	Cefazolin 1 g (cefuroksim 1.5 g) [†]	Gentamicin 80-120 mg [‡]
Perforacija ulkusa	Gentamicin 80-120mg plus klindamicin 600mg (metronidazol 500mg) [§]	

^oSamo za pacijente visokog rizika: krvareći ulkus želuca, snižen гастриčni aciditet, smanjen motilitet gastrointestinalnog trakta, malignitet, gojaznost, starost > 70 godina, akutna upala žučne kese, nefunkcionalna žučna kesa, opstruktivni ikterus, holedoholitijaza, imunosupresivna terapija, hipoproteinemija.¹¹

[†]Daje se jedna doza. Zavisno od procene ponavlja se na 12 h u trajanju od dva do tri dana.

[‡]Gentamicin se daje kao jedna doza i to u slučaju alergije na beta-laktame.

[§]Davanje lekova se ponavlja na 6 h do ukupno tri doze. Obavezna drenaža trbuha.

Tabela 2. Kolorektalna hirurgija, uključujući apendektomiju.

Hirurška procedura	Antibiotici prvog izbora	Aternativni antibiotici
Elektivna hirurgija ^o	Cefazolin 1-2g plus metronidazol 500mg [†]	Ceftriakson 2g plus metronidazol 500mg (ampicilin-sulbaktam 3g ili ertapenem 1g) Gentamicin 80-120 mg [‡]
Hitna hirurška intervencija	Cefazolin 1-2g plus metronidazol 500mg [§]	Ceftriakson 2g plus metronidazol 500mg (ertapenem 1g) [¶]

^oPeroralna priprema dan uoči operacije: 4 L polietilen glikol elektrolitnog rastvora: po 2 L u 10 h i 18 h dan pre operacije, u 19 h, 21 h i 05 h po 1 g eritromicina per os

[†]Lekovi u gore navedenoj dozi se ponavljaju na 6 h do ukupno tri doze

[‡]Lekovi u gore navedenoj dozi se ponavljaju na 8 h do ukupno tri doze

[§]Lekovi u gore navedenoj dozi se daju na 8 h u trajanju od pet dana

[¶]Ceftriakson 2 g na 12 h plus metronidazol 500 mg na 8 h ili ertapenem 1 g na 24 h

ZAKLJUČAK

Preoperativna antimikrobna profilaksa je efikasan način za sprečavanje postoperativne infekcije hirurške rane. Naravno, da bi bila uspešna, moraju se poštovati osnovni principi vezani za indikacije, izbor antibiotika, dozu, način i vreme davanja kao i trajanje iste. Bolnički protokoli se moraju revidirati redovno u svetlu pojave novih ili rezistentnih mikroorganizama, kao i pogledu cene koštanja. Izrada protokola preoperativne antibiotske profilakse je urađena zajedno sa

protokolom za empirijsko lečenje infekcija. Oba imaju za cilj da se smanji incidenca infekcija rane, rezistencija bakterija i troškovi lečenja. Kakav će biti efekat ovih mera, biće sagledano u budućnosti, odgovarajućim farmakoepidemiološkim i farmakoekonomskim evaluacijama.

LITERATURA

1. Munckhof W. Antibiotics for surgical prophylaxis. *Aust Prescr* 2005; 28: 38–40.
2. Yildirim G, Gungorduk K, Zafer HG, et al. When should we perform prophylactic antibiotics in elective cesarean cases. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 13-8 .
3. Janković S, Pavlović M, Pelemiš M, Dodd T. Izbor i upotreba antibiotika u opštoj praksi. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2004.
4. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24: 111.
5. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725-30.
6. Kanafani Z, Khalife N, Kanj S, Araj G, Khalifeh M, Sharara A. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect* 2005; 51(2): 128-34.
7. Edmiston CJr., Krepel C, Kelly H, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2005; 136(4): 738-47.
8. Sue D, Salazar TA, Turley K, Guglielmo BJ. Effect of surgical blood loss and volume replacement on antibiotic pharmacokinetics. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 857-9.
9. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2008. 38th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc.; 2008.
10. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lala F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 208-10.
11. Sanches-Manuel FJ, Lozano Garsia J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003769.

Upotreba antibiotika u opštoj praksi povećava rizik za bakterijsku rezistenciju

Use of antibiotics in general practice increases risk for bacterial resistance

Rezultati nove meta analize, zasnovane na prethodne 24 studije, su pokazali su da pacijenti koji su uzimali antibiotike u terapiji respiratornih ili urinarnih infekcija imaju povećan rizik za razvijanje bakterijske rezistencije. Od analiziranih studija kod 22 ispitanici su imali kliničke simptome infekcije a dve studije su se odnosile na zdrave dobrovoljce. Ukupno 19 studija su bile opservacione (od kojih su dve bile prospektivne), a njih pet su bile randomizirane kontrolisane studije. U pet studija koje su ispitivale bakterije u urinarnim infekcijama (ukupno 14,348 ispitanika) nakon dva meseca od primene antibiotika šansna za razvoj rezistencije je bila više od dva puta povećana (OR=2.5, 95%CI 2.1-2.9) a posle godinu dana je takodje bila povećana ali znatno manje, za oko trećinu (OR=1.33, 1.2-1.5). U podgrupi studija koje

su uključivale osobe sa respiratornim infekcijama (sedam studija, 2,605 ispitanika), za iste periode, šansa je takodje bila povećana (OR=2.4, 1.4-3.9; OR=2.4, 1.3-4.5). Na osnovu rezultata ove meta-analize može da se zaključi da lečene antibioticima značajno povećava rizik od razvijanja rezistencije u periodu od mesec dana posle tretmana, a efekat rezistencije može trajati i do godinu dana. Važeći princip, „što manje antibiotika za što kraće vreme“, dakle, je još uvek aktuelan.

Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096. doi:10.1136/bmj.c2096

5. Svetski kongres Medjunarodnog udruženja fizikalne medicine i rehabilitacije. 13 -17. Jun 2009.godine, Istanbul, Turska
5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, June 13-17, 2009 Istanbul, Turkey

Tuncer S. Lečenje ranog reumatoidnog artritisa: agresivno ili ne?

Reumatoidni artritis (RA) je sistemsko autoimuno oboljenje koje se karakteriše zapaljenjem više zglobova (poliartritis). U različitim populacijama zabeležena je prevalenca od 0,5-1%. Tipičnu kliničku sliku RA čine jutarnja ukočenost sa simetričnim bolom i otokom proksimalnih interfalangealnih i metakarpofalangealnih zglobova kao i zglobova ručja. Primarna karakteristika patološkog procesa je hronični sinovitis. Zglobne i vanzglobne strukture bivaju razorene od strane inflamirane sinovije, što dovodi do propadanja samog zgloba i nestanka njegova funkcije. Step en oštećenja strukture zloba koreliše sa dužinom i intenzitetom zapaljenja. Ova-ko nastalo oštećenje zgloba koje se očituje razaranjem kosti i promenama na hrskavici je glavni uzrok nesposobnosti pacijenata sa RA. Dokazano je da se strukturne promene javljaju u veoma ranoj fazi bolesti. Pošto je zapaljenje u RA hronično, ukoliko se ne primeni odgovarajući protokol lečenja zapaljenja, oštećenje zglobova će se nastaviti. Lečenje RA je usmereno na kontrolu zapaljenja. Rana i agresivna supresija sinovitisa je ključ za sprečavanje nastanka oštećenja zglobova i nastanka nesposobnosti. Rano dijagnostikovanje i lečenje pacijenata sa dugotrajnim sinovitisom i lošom prognozom je veoma važno. Započinjanje lečenja u veoma ranoj fazi bolesti, upotreba kombinovane terapije i bioloških inhibitora kao i pojava novih ciljanih terapija omogućuju poboljšanje kvaliteta života kod većine pacijenata sa RA.

Tuncer S. Treatment of early rheumatoid arthritis: aggressive or not?

References:

1. Gravallese EM, Monach PA. The Rheumatoid joint: synovitis and tissue destruction. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Elsevier ; 2008: 841-65
2. Bukhari M, Harrison B, Lunt M et al. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community- based study. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44: 1248-53
3. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK et al. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of an survey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1269-75
4. Singh JA, Pando JA, Tomaszewski J, Schumacher HR. Quantitative analysis of immunohistological features of very early rheumatoid synovitis in disease modifying antirheumatic drug-and corticosteroid-naive patients. *J Rheumatol* 2004;13:1281-85
5. Emery P. Optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheum* 1994;33:765-68

Lissens MA. Elektrodijagnostika lumbosakralne radikulopatije

Lissens MA. Electrical diagnostic lumbosacral radiculopathy

Lumbosakralna radikulopatija je jedan od najčešćih poremećaja koji opisuju neurofiziolozi i vodeća je dijagnoza koja iziskuje izvođenje elektromiografije (EMG). Iako ne postoje precizni epidemiološki podaci, lumbosakralna radikulopatija se pojavljuje u odprilike 3-5% populacije, i žene i muškarci su podjednako pogođeni, muškarci najčešće oboljevaju u svojim četrdesetim, a žene između pedesete i šezdesete godine života. Od onih koji imaju ovo oboljenje 10-25% razvijaju simptome koji traju duže od 6 nedelja. Sveobuhvatan fizikalni pregled pacijenta sa akutnim bolom u donjem delu leđa trebalo bi da uključi detaljno procenjivanje nervnog i mišićno-koštanog sistema. Neurološki pregled bi trebalo uvek da uključi procenu senzibiliteta, snage i refleksa u donjim ekstremitetima. Elektrodijagnostička ispitivanja (ispitivanja neuronskog sprovođenja i EMG sa iglama) treba da uslede posle uzimanja anamneze i kliničkog pregleda pacijenta sa lumbosakralnom radikulopatijom. Ova ispitivanja su od velike pomoći kada dijagnoza nije jasna (npr. peronealna neuropatija u odnosu na radikulopatiju) kod procenjivanja pacijenata koji imaju bol u ekstremitetu ili kada se pokušava da se na osnovu simptoma kod pacijenta odredi koji je nivo korena kičmenih živaca aficiran. Elektrodijagnostička ispitivanja su od velike pomoći i prilikom isključivanja drugih uzroka senzornih i motornih poremećaja kao što su periferna neuropatija i bolest motornog neurona. Uz sve ovo, ova ispitivanja obezbeđuju korisne prognostičke informacije kvantifikovanjem širine učešća i važnosti aksona u

radikulopatijama. Ako je pacijent ranije imao epizode radikularnih simptoma ili hirurških intervencija na kičmi može biti korisno da se, i sa stanovišta dijagnostike i sa stručno-medicinske perspektive, odmah po pojavi novih simptoma sprovedu početna elektrodijagnostička ispitivanja u cilju razdvajanja kasnijih događaja od predhodne bolesti. Sprovođeni testove kasnog odgovora, kao što je Hofman ili H-refleks, moguće je dobiti važne informacije koje se tiču odnosa proksimalni nerv-nervni koren. H-refleks je i senzitan i specifičan marker za aficiranost S1 korena i biće produžen od momenta nastanka simptoma. F talasi, koji se takođe koriste za otkrivanje abnormalnosti u proksimalnim delovima nerava, su nespecifični i klinički manje korisni u postavljanju dijagnoze lumbosakralne radikulopatije. Najčešća abnormalnost F-odgovora kod radikulopatija je produženi maksimum-minimum period latencije (hronodisperzija) pre nego abnormalnost minimalnog perioda latencije ili trajanja samog odgovora. Elektromiografija sa iglama pruža ogroman dijagnostički doprinos. Izbor momenta za sprovođenje dijagnostike je važan i ona treba da bude sprovedena posle 18-21 dana od pojave simptoma, ali ne kasnije od 4-6 meseci. Izazivanje somatosenzornih evociranih potencijala (SSEPs) nije indikovano osim ukoliko neurološki znaci i simptomi kod pacijenta ne ukazuju na patologiju somatosenzornih puteva. Dermatomski SSEPs (DSSEP) se koristi kao posebno osetljiv i specifičan dodatak SSEP testiranju prilikom lokalizacije kompresije korena živca.

Nove informacije o bezbednosti inhibitora protonske pumpe

Novel information about proton pump inhibitors safety

Na osnovu rezultata nekoliko epidemioloških studija Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih američkih država (FDA) je izmenila uputstva za lekove iz farmakološke grupe inhibitore protonske pumpe u smislu upozorenja dodavanjem novih informacija o mogućem povećanom riziku od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, a koji je u vezi sa primenom ovih lekova. Ova odluka je zasnovana na rezultatima sedam epidemioloških studija od kojih je šest pokazalo povećan rizik od preloma kod pacijenata koji su uzimali ove lekove godinu dana ili duže. Većina ovih studija je uključila pacijente stare 50 i više godina tako da je povećan rizik od fraktura prvenstveno razmatran u ovoj grupi. U ovim studi-

jama najveći rizik je zabeležen kod onih koji su uzimali inhibitore protonske pumpe u visokim dozama najmanje godinu dana. Ipak, Agencija za hranu i lekove preporučuje da se inhibitori protonske pumpe koriste u najmanjoj mogućoj dozi, u najkraćem vremenskom periodu, a koja bi bila efikasna u tretiranju oboljenja za koje je lek propisan.

MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm>

Telemedicina - budućnost koja je već počela

Isidor M. Jevtović

Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, 2008:

87. ISBN 978-86-911807-0-6

Kragujevac: Medical Faculty University of Kragujevac, 2008: 87.

ISBN 978-86-911807-0-6

Školske 2008/09 izašla je iz štampe monografija TELEMEDICINA budućnost koja je već počela, treće izdanje, autora prof. Dr Isidora Jevtovića. Prvo izdanje koje datira iz dvehiljadite godine dopunjeno je samo najnovijim saznanjima u smislu tehnike i tehnologije rada, tako da izdanje nije pretrpelo veće izmene.

Telemedicina pripada grupi najsavremenijih medicinskih disciplina i objedinjuje tri značajna aspekta čovekove delatnosti: medicinu, elektroniku i telekomunikacije. Njen cilj je savladavanje geografske i vremenske udaljenosti lekara i pacijenta putem interaktivnog povezivanja udaljenih medicinskih ustanova, čime se obezbeđuje vrhunska medicinska usluga svim korisnicima u sistemu zdravstvene zaštite bez obzira na to gde se zdravstvena ustanova nalazi. Time se postiže potpuna korisnost ovog medicinskog procesa i neizostavnog dela buduće dobre kliničke prakse: dostupnost vrhunskog lekarskog kadra svim pacijentima, smanjenje opterećenja većih medicinskih centara, mogućnost funkcionisanja manjih medicinskih centara bez skupe medicinske opreme i ulaganja velikih novčanih sredstava u školovanje kadrova čija prisutnost nije uvek i ekonomski opravdana.

Monografija Prof.dr Isidora M. Jevtovića, na pristupačan, a istovremeno stručan način nas upoznaje sa samim pojmom telemedicine. U uvodnom delu autor uvodi čitaoca u istorijat i razvoj telemedicine i oblasti iz kojih se telemedicina sastoji dajući tehničku i tehnološku osnovu principa i metoda koje idu ka zajedničkom nazivu "KOMPJUTERIZOVANA MEDICINA". Kroz 10 poglavlja ona nas upoznaje sa ciljem uvođenja telemedicine u našoj zemlji sa naglaskom na sveobuhvatnu korist od implementacije ovog medicinskog procesa (od proširenja spektra medicinskih usluga za svakog pacijenta bez obzira na njegovu mogućnost da pristupi većim medicinskim centrima i time adekvatnijoj zdravstvenoj zaštiti, do faktičke kontrole troškova lečenja, razmene stručnih iskustava sa domaćim i stranim klinikama, a sve u cilju unapređenja lečenja pacijenata, kao i ka jednom od najvažnijih ciljeva: omogućavanje naučno-istraživačkog rada i lečenja zasnovanog na prikupljenim dokazima – Evidence Based Medicine). Telemedicina pripada grupi najsavremenijih medicinskih disciplina čiji dometi nisu u potpunosti sagledani i gde postoje ogromne mogućnosti razvoja i primene u svakodnevnoj praksi. Posebno citiramo autora Prof. dr Isidora Jevtovića da je DIJAGNOZA KLJUČNI PROBLEM JER SE PRIRODNA ISTORIJA BOLESTI PROMENILA. Važno je naglasiti da je telemedicina proces a ne samo tehnologija.

Prema profesoru Jevtoviću izazovi razvoja i primene telemedicine su višestruki i značajni: od obezbeđivanja tehničkih uslova za multimedijalni prenos (neophodni hardware-radne stanice, digitajzeri u zdravstvenoj ustanovi i pratećih software-a za podršku prenosu podataka), do primene zakonskih propisa u cilju zaštite od neovlašćenog i zloupotrebe

Telemedicine – a future that has already begun

legitimnog pristupa informacijama. Informacione tehnologije su u stalnom usponu, a time i telemedicina koja ima za sada neslućene mogućnosti korišćenja – zahvaljujući minijaturizaciji uređaja, savršenijoj tehnici prenosa i kompresije podataka i poboljšanju lokalnih i globalnih mreža za rad u realnom i odloženom vremenu. Mogućnost dijagnostike i konsultacije više eksperata i ekspertskih timova na globalnom nivou bilo u realnom, bilo u odloženom vremenu, predstavlja izazov za dijagnostičke timove zbog činjenice zbog činjenice da se "prirodna istorija bolesti promenila", a teratogena, jatrogena, kao i dejstva na globalnom nivou (klimatska, ostaci fosilnih goriva) daju za potrebu da se telemedicina brže razvija.

Interesantan i najznačajniji učinak može se očekivati kod mnogih dijagnostičkih procedura: telepatologije, telemikroskopije, teleradiologije, teleonkologije, telekardiologije, telepsihologije, itd. Najčešće deo stručne literature prolazi nezapaženo zbog malog interesovanja, malog tiraža i zbog uže oblasti u materiji koja predstavlja visoko sofisticiranu tehnologiju i spoj objektivne klasične medicine i ograničenog broja korisnika. Nesporno dat je istorijat TELEMEDICINE, tehničke i tehnološke osnove i pregled današnjeg stanja uz naglašavanje najčešćih medicinskih oblasti gde postoje velike mogućnosti korišćenja a da te mogućnosti nisu ni izdaleka iskorišćene. Akcenat se svakako može staviti na primenu telemedicine u klasičnoj edukaciji, specijalističkoj edukaciji kao i svakodnevnom životu za korisnike usluga koji mogu biti na lak i jednostavan način umreženi. Ciljevi TELEMEDICINE STANDARDNO OSTAJU ISTI: dijagnostika, terapija, rehabilitacija i evaluacija. Autor predviđa tu i takvu budućnost da će telemedicina biti u mogućnosti da ostvari neprekidnu vezu između lekara i pacijenata i da to bitno može uticati na podizanje kvaliteta i brzine usluga a time i podizanje ukupnog kvaliteta života, na šta ukazuje i asocijativni naslov TELEMEDICINA - budućnost koja je već počela. Toplo je preporučujemo studentima, stručnjacima i svima koji žele nešto više da saznaju o toj oblasti.

Objektivno gledano već se kasni sa stvaranjem timova osposobljenih za telemedicinski pristup, stvaranjem infrastrukturnih uslova i kao najznačajnijim, stvaranjem timova za logističku podršku. Nesporno je da bi to poboljšalo kvalitet života a najveći benefit bi bio postavljanje prave dijagnoze i adekvatnijeg terapijskog pristupa, a time i skraćivanje lečenja.

Ova monografija nas upoznaje sa korisnošću telemedicine i njenim neiscrpnim mogućnostima, i u isto vreme ukazuje na put formiranja telemedicinske mreže u zdravstvenom sistemu. Iz tih razloga preporučujemo ovu monografiju svim zdravstvenim radnicima koji su shvatili da je budućnost već počela.

Prof. dr Aleksandar Gračanac

Prof. dr Dragutin Arsić, epidemiolog

IX Simpozijum urgentne medicine Srbije Niš, 30. Septembar – 03. Oktobar 2010.

IX Symposium of emergency medicine of Serbia
Niš, 30. September – 03. October 2010.

Sekcija urgentne medicine, Srpskog lekarskog društva organizuje trodnevni simpozijum sa međunarodnim učešćem koji će se održati u Nišu od 30. septembra do 03. oktobra 2010. Simpozijumi urgentne medicine se tradicionalno održavaju svake druge godine i ovo je deveti simpozijum po redu. Ovogodišnji Simpozijum tematski je posvećen urgentnim procedurama sa ciljem da se iznesu i razmene stručne novosti, nova naučna dostignuća, znanja i veštine iz oblasti Urgentne medicine.

Kako je upravo završen projekat Evropske unije pod nazivom „Tehnička pomoć hitnim pomoćima Srbije“, to se nametnula potreba uspostavljanja dijagnostičkih i terapijskih standarda koji bi doprineli unifikaciji rada hitnih službi na teritoriji cele Srbije. Uspostavljanje jedinstvenih urgentnih procedura znatno unapredilo rad ekipa na terenu, doprinelo bi boljoj pravnoj zaštiti medicinskih profesionalaca i pridonelo opštem benefitu za pacijente.

Tokom Simpozijuma predviđene su brojne, zanimljive i za praksu vrlo važne teme koje će biti obrađene kroz više radionica, kao što su: obezbeđen disajni put- indikacije, kontraindikacije i očekivane komplikacije, indikacije, komplikacije i upotreba portabilnog ventilatora u prehospitalnim uslovima, indikacije, komplikacije i upotreba infuzione pumpe u prehospitalnim uslovima, thoracocentesis, porođaj u prehospitalnim uslovima, urgentni ultrazvuk, transkutani pacing, postavljanje urinarnog i gastričnog katetera.

Najavljeni su i učešće više renomiranih domaćih i stranih eksperata iz oblasti urgentne i drugih oblasti medicine čiji se delokrug rada bitno prepliće sa urgentnom medicinom: dr Sarah Hoyer iz Velike Britanije, dr Reinhard Malzer iz Austrije, dr Nikola Snook iz Velike Britanije, Prof. dr Zoka Milan iz Velike Britanije, Prof. dr Viktor Švigelj iz Slovenije, dr Costas Bahtis iz Grčke, dr Ricardo Rodriguez iz Španije, kao i uvaženi domaći stručnjaci: Doc. dr Svetlana Pavlović, Prof. dr Zoran Perišić, Prof. dr Ana Šijački i Prof. dr Predrag Bošnjaković.

IX Simpozijum je akreditovan i predavačima i autorima usmenih prezentacija obezbeđuje 12 bodova, autorima poster prezentacija 9, a slušaocima 6 bodova. Takođe, IX Simpozijum na isti način obezbeđuje bodove i za medicinske sestre/tehničare. Poznata srdačnost kolega iz Niša, te višegodišnje iskustvo u organizovanju ovakvih i sličnih skupova će sasvim sigurno stvoriti i prijatno okruženje pogodno za nesmetanu diskusiju, razmenu ideja i prijatno druženje. Zato Vas toplo pozivamo da prisustvujete ovom događaju.

*Dr Vladimir Gajić, specijalista urgentne medicine
Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Kragujevac
E-mail: drgaja@sbb.rs*

Drugi kongres socijalne medicine Srbije sa međunarodnim učešćem

"Izazovi socijalne medicine u XXI veku"

9-12. Jun 2010., Hotel "Čigota" Zlatibor

Zbornik radova i rezimea

2010: ISBN 978-86-85313-92-9

Abstract Book

2010: ISBN 978-86-85313-92-9

Drugi kongres socijalne medicine Srbije sa međunarodnim učešćem održan je od 9.-12. juna 2010. godine u živopisnom ambijentu Čigote na Zlatiboru. Organizator kongresa je bila Sekcija za socijalnu medicinu Srpskog lekarskog društva, a pokrovitelji Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije i Pokrajinski sekretarijat za zdravstvo Vojvodine.

Kongres socijalnih medicinara, koji je održan posle osam, okupio je veliki broj uvažanih kolega iz Srbije, Bosne i Hercegovine, Republike Srpske, Crne Gore i Makedonije, kao i veći broj kolega drugih specijalnosti pre svega opšte medicine, pedijatrije, medicine rada, psihijatrije.

Cilj kongresa je bio da se prikažu najznačajniji rezultati profesionalnog delovanja u socijalnoj medicini poslednjih desetak godina.

Na kongresu je kroz plenarna izlaganja, okrugle stolove i poster sekcije obrađeno 7 tema:

1. Zdravstveni sistem Republike Srbije u tranziciji (uvodno izlaganje Dr Ivana Mišić-pomoćnik ministra zdravlja);
2. Terminologija javnog zdravlja;
3. Socijalno-ekonomske odrednice zdravlja;
4. Primarna zdravstvena zaštita u Srbiji-tri decenije pole Alma-Ate;
5. Budućnost bolnica u svetu i kod nas;
6. Promocija zdravlja i prevencija bolesti;
7. Zdravstvena zaštita i zdravstveno stanje stanovnika Srbije.

The second congress of the social medicine of Serbia with the international participation

"Challenges of the social medicine in the 21st century"

9-12. June 2010., Hotel "Cigota" Zlatibor, Serbia

Usmeno je prezentovano 80 radova, a 67 putem poster sesija. Poster prezentacije su ocenjivane od strane naučnog odbora, a najbolje su nagrađene.

Posebnu pažnju su zaokupila izlaganja predstavnika Ministarstva zdravlja Republike Srbije Dr Ivane Mišić o dostignućima zdravstvenog sistema Republike Srbije u tranziciji i Dr Nebojše Jokića o decentralizaciji našeg zdravstvenog sistema, kao i promenama u načinu finansiranja bolnica.

Interesantno je bilo čuti iskustva o revitalizaciji primarne zdravstvene zaštite u Crnoj Gori od Prof dr Agime Ljaljević iz Instituta za javno zdravlje Crne Gore, kao i izlaganje Prof dr Fimke Tozije iz Instituta za javno zdravlje Makedonije o dostupnosti visokokvalitetnih zdravstvenih usluga u zdravstvenom sistemu Makedonije.

Drugi kongres socijalne medicine ,ocenjen je, od strane učesnika kongresa, kao vrlo uspešan i koristan za struku, obzirom da radovi koji su prikazani pokrivaju vrlo širok dijapazon različitih varijeteta u okviru naše struke, uključujući i izazove koje nam socijalna medicina nameće.

*Dr Dragana Radovanović
Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje"*

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Radovi se mogu dostaviti i elektronskim putem na e-mail adresu redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogućiti proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenata.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keybord language"), dvostruki prored ("double space"),

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVIĆA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Papers can be delivered electronically via e-mail address: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

METOD. U delu ispitanih i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

METHOD. In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

RESULTS. Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojama u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora u ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. *Current medical diagnosis and treatment* 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleđa. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. *Current medical diagnosis and treatment* 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Broj 22, Jun 2010, Godina VII
Number 22 June 2010, Year VII

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June 2004.

Tiraž 200 primeraka





MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO