

Scripta Medica



Časopis Društva Ickara Republike Srpske

Volumen 26

Broj 1-4

Godina 1995

SADRŽAJ

NAUČNI RADovi

ROBUSTICITET DUGIH KOSTIJU DONJEG EKSTREMITETA ČOVEČIJEG SKELETA
Dušan Šušćević, Željko Karan 1

STRUČNI RADovi

KONCENTRACIJE DIGOKSINA U PLAZMI KOD PACIJENATA NA STANDARDNOM REŽIMU DOZIRANJA
Svjetlana Stojisavljević-Šatara, Ranko Škrbić 5

BALNEOTERAPIJA KONTRAKTURA ZGLOBOVA DONJIH EKSTERMITETA NASTALIH USLJED EKSPLOZIVNIH POVREDA
Mihajlo Stefanovski 9

STAVOVI PREMA ALKOHOLIZMU
Mirko Nikolić 13

EFEKTI CITOSTATSKE TERAPIJE NA AKTIVNOST N - ACETIL- β -D-GLUKOZAMINIDAZE U URINU -
KLINIČKA ISKUSTVA
Jasminka Nikolić, Živko Sanićanin 17

PROBLEMI PERINATALNOG PERIODA PREVREMENO ROĐENOG NOVOROĐENČETA U OKOLNOSTIMA RATA
Ljiljana Hotić-Čovičković, Milan Knežević, Danko Kuzmanović, Ljiljana Solomun, Sandra Lazarević 21

OPERATIVNO LIJEČENJE PRELOMA ACETABULUMA
Zdravko Vlajnić, Jovo Vranić, Vladimir Papić, Žarko Ećim, Ljiljana Jejunić,
Predrag Grubor, Goran Talić, Aleksandar Jakovljević 25

PRIKAZ SLUČAJA

MYXOMA PENDULUM RACEMOSUM ATRII SINISTRI CORDIS
Aleksandar M. Lazarević, Mladen Goronja, Milivoj Đurđević, Vinka Janković,
Đorđo Stojičić, Milovan Milanović, Nikola Mrkobrada, Sandra Lazarević 29

PREGLEDNI ČLANCI

BIOLOŠKI EFEKTI JONIZUJUĆEG ZRAČENJA I MOGUĆNOSTI MEDIKAMENTOZNE ZAŠTITE
Silva Dobrić 33

LEČENJE RESPIRATORNIH INFEKCIJA IZAZVANIH NOVOM BAKTERIJSKOM VRSTOM CHLAMYDIA PNEUMONIAE
Miloš P. Stojiljković 39

RACIONALNA PRIMENA LAKSATIVA SA POSEBNIM OSVRTOM NA PREPARATE BILJNIH VLAKANA I SENE
Radoje Simić, Viktorija Dragojević-Simić, Miloš P. Stojiljković, Silva Dobrić, Slobodan R. Milovanović 43

PISMO UREDNIKU 47

PRIKAZI KNJIGA I MONOGRAFIJA 49

DA SE NE ZABORAVI
Prof. dr Dimitrije Miletić 53

UPUTSTVO SARADNICIMA 55

JOURNAL OF THE MEDICAL SOCIETY OF REPUBLIC OF SRPSKA

Volume 26

Number 1-4

Year 1995

CONTENTS

SCIENTIFIC ARTICLES

- ROBUSTICITY OF THE LONG BONES OF THE HUMAN SKELETON LOWER LIMB
Dušan Šušćević, Željko Karan 1

PROFESSIONAL ARTICLES

- PLASMA DIGOXIN CONCENTRATION AT PATIENTS WITH STANDARD DOSE REGIME
Svjetlana Stojisavljević-Šatara, Ranko Škrbić 5

- BALNEOTHERAPY OF LOWER EXTREMITY JOINTS CONTRACTURES CAUSED BY EXPLOSIVE INJURIES
Mihajlo Stefanovski 9

- SOME ATTITUDES TOWARDS ALCOHOLISM
Mirko Nikolić 13

- CYTOSTATIC THERAPY EFFECTS ON N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE URINE ACTIVITY-CLINICAL EXPERIENCE
Jasminka Nikolić, Živko Saničanin 17

- PROBLEMS IN PERINATAL PERIOD OF PREMATURE BORN INFANTS IN WAR CIRCUMSTANCES
Ljiljana Hotić-Čovičković, Milan Knežević, Danko Kuzmanović, Ljiljana Solomun, Sandra Lazarević 21

- THE SURGICAL TREATMENT OF THE ACETABULAR FRACTURES
Zdravko Vlajnić, Jovo Vranić, Vladimir Papić, Žarko Ećim, Ljiljana Jejunić,
Predrag Grubor, Goran Talić, Aleksandar Jakovljević 25

CASE REPORT

- MYXOMA PENDULUM RACEMOSUM ATRII SINISTRI CORDIS
Aleksandar M. Lazarević, Mladen Goronja, Milivoj Đurđević, Vinka Janković,
Đorđo Stojičić, Milovan Milanović, Nikola Mrkobrada, Sandra Lazarević 29

REVIEW

- BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION AND POSSIBILITIES OF CHEMICAL RADIOPROTECTION
Silva Dobrić 33

- TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS CAUSED BY NEW BACTERIAL SPECIES CHLAMYDIA PNEUMONIAE
Miloš P. Stojiljković 39

- RATIONAL APPLICATION OF LAXATIVES WITH SPECIAL REGARD TO DIETARY FIBER AND SENNA PREPARATIONS
Radoje Simić, Viktorija Dragojević-Simić, Miloš P. Stojiljković, Silva Dobrić, Slobodan R. Milovanović 43

- LETTER TO EDITOR 47

- BOOK REVIEWS 49

OBITUARIES

- Prof. dr Dimitrije Miletić 53

- INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS 55

IZDAVAČ - Published by
Medicinski fakultet Banja Luka

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK - Editor in Chief
Bogdan Žigić

UREĐIVAČKI SAVET - Editorial Council

Ljiljana Hotić-Čovičković, Banja Luka
Milivoje Kićanović, Bijeljina
Boriša Starović, Sarajevo
Pavle Budakov, Novi Sad
Aleksandar Grbić, Beograd
Vojin Šulović, Beograd
Dragan Kalinić, Sarajevo
Dragoljub Mirjanić, Banja Luka
Radislav Vukić, Banja Luka
Momčilo Bijuković, Banja Luka

UREĐIVAČKI ODBOR - Editorial Board

Jovo Čeranić
Živko Sanićanin
Milovan Milanović
Jovo Vranić
Dušan Šušćević
Mladen Goronja
Nikola Milićević
Dragan Danelišen
Mirko Šošić
Đorđe Sedlar
Srboljub Golubović
Drago Novaković
Zlata Čeklić
Jarmila Kohout
Milan Skrobić
Veljko Tamamović
Slobodanka Hrvaćanin
Milorad Vojčić

SEKRETAR - Secretary
Ranko Škrbić

TEHNIČKI UREDNICI - Technical Editors

Miroslav Petković
Željko Karan

LEKTORI ZA ENGLESKI JEZIK - English Language Editors

Biljana Popović
Biljana Malešević

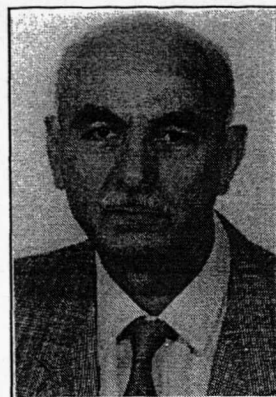
Tiraž: 500 primjeraka

Štampa: "Nova štampa" Gradiška

Za štampariju: Duško Perišić



PISMO UREDNIKA



Poštovani čitaoci i saradnici

Bezumni vjetrovi rata razorili su nam državu u kojoj smo zajedno živjeli, u kojoj smo imali svoja stručna udruženja i svoje stručne časopise, koji su nam omogućavali komunikaciju sa strukom i naukom. Sada se nalazimo ograđeni u rezervatu, u situaciji koja nam onemogućuje da nabavimo knjige i časopise iz svijeta medicine, da posjećujemo stručne i naučne skupove i seminare, da obnavljamo dijagnostičke i terapijske aparate i sisteme, te da stičemo i razmjenjujemo znanja i iskustva sa kolegama u inostranstvu. Naši ljekari i drugi zdravstveni radnici su u ovim surovim vremenima polagali težak ispit, ispit humanosti i stručnosti, koji su uspješno položili. Ostavši sa svojim narodom dijelili su njegovu sudbinu, radeći ponekad u nemogućim uslovima. Ostali su na čvrstim etičkim principima Hipokratove zakletve, u skladu sa svijetlim tradicijama svojih predaka i medicinskih učitelja da drže zadatak riječ. Hiljade ljudi je izgubilo živote, a više desetaka hiljada su postali žrtve teških fizičkih i psihičkih trauma koje će ih mučiti čitav život. Pred njima su godine neizvjesnosti i patnje. Stotine hiljada ljudi ostalo je bez krova nad glavom i našlo se pod tmurnim nebom. Migracije stanovništva se mjere milionskim ciframa, a ljudske patnje su dostigle dimenzije prave katastrofe. Naša ljekarska pomoć neće biti dovoljna da tim nesrećenim ljudima pruži adekvatnu medicinsku zaštitu još dugo vremena.

U ovakvoj situaciji Uredništvo časopisa Scripta Medica je nastojala da po svaku cijenu pokrene izlaženje časopisa smatrajući da se mora obezbijediti komunikacija među ljekarima, jer je to jedini način da ostanemo informisani o novim dostignućima u medicini, te da informišemo o našim iskustvima i opažanjima. Zahvaljujući entuzijazmu pojedinaca u Uredništvu, saradnicima koji su nam poslali svoje radove, te finansijskoj pomoći sponzora koji su shvatili važnost časopisa za razvoj medicinske nauke, omogućeno je štampanje ovog volumena. Časopis je multidisciplinarni i namjenjen je svim ljekarima, specijalistima i istraživačima bazičnih medicinskih nauka. Uredništvo je odlučilo da časopisu da novu fizionomiju, tako da će se časopis od sad pojavljivati u novom, većem formatu slijedeći pri tome primjer većine biomedicinskih časopisa u međunarodnom izdavaštvu. Novu naslovnu stranu i zaštitni znak dizajnirali su dr Miroslav Petković, dr Ranko Škrbić i dr Željko Karan. Uvedena je najsavremenija obrada teksta uz dvostubačni slog, kvalitetniji papir i štampu. Svi radovi su prošli anonimnu recenziju istaknutih stručnjaka određenih naučnih oblasti, a pisani su uz uvažavanje preporuka Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa. Zahvaljujući kolegama iz Jugoslovenskog bibliografskog instituta izvršena je klasifikacija časopisa i svakog rada posebno, izraženo preko UDC broja. Od nekadašnjeg stručnog časopisa Društva ljekara Bosanske Krajine, Scripta Medica zadržava kontinuitet i izrasta u časopis Društva ljekara Republike Srpske. Zamišljeno je da svaki volumen časopisa ima četiri broja. Da li će se sve ovo ostvariti zavisi i od Vas, saradnika, i radova koje ćete nam slati.

Na kraju Vas pozivamo da nam šaljete svoje radove, priloge, pisma, a Uredništvo će se truditi da časopis redovno izlazi. Srdačno Vas pozdravljamo sa željom da naša saradnja bude što plodotvornija.

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr Bogdan Žigic

B. Žigic

RIJEČ IZDAVAČA

Danas, kada su posledice rata prisutne u različitim vidovima u svim granama medicine, pokretanje novog volumena časopisa *Scripta Medica* na najbolji način pokazuje želju ljekara za novim naučnim dostignućima, saznanjima i komunikacijom u cilju postizanja što boljih rezultata. Čast nam je i zadovoljstvo da je Medicinski fakultet u Banjoj Luci izdavač ovog časopisa, koji je izrastao u časopis Društva Ljekara Republike Srpske, čiji će osnovni cilj biti razvoj medicinske nauke za dobrobit zdravlja našeg naroda. Posebno nam je drago da je obnovljena *Scripta Medica* ugledala svijetlost dana na proslavi sedamnaeste godišnjice osnivanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, sa željom da dopunjujući se, nastave zajednički put ka bogatijoj i uspješnijoj budućnosti.

Banja Luka, 15. novembra 1995.godine,

Dekan Medicinskog fakulteta
Prof. dr Ljiljana Hotić-Čovičković

ROBUSTICITET DUGIH KOSTIJU DONJEG EKSTREMITETA ČOVEČIJEG SKELETA

ROBUSTICITY OF THE LONG BONES OF THE HUMAN SKELETON LOWER LIMB

Dušan Šuščević, Željko Karan*

Sažetak: U istraživanju je određivan robusticitet dugih kostiju donjih ekstremiteta. Kao uzorak, upotrebljeni su standardni anatomske preparati suvih, macerisanih kostiju donjih ekstremiteta i to: 25 femura, 23 tibije i 24 fibule. Obavljena su potrebna merenja i izračunavanja, na osnovu kojih se došlo do, na prvi pogled paradoksalnog saznanja da je fibula najrobustnija kost donjeg ekstremiteta, mada nije izložena znatnom statičkom niti dinamičkom opterećenju. Ova činjenica se može objasniti jedino specifičnom biomehaničkom ulogom fibule kao mesta polazišta i hvatišta mnogobrojnih mišića donjeg ekstremiteta. Takođe, dokazano je da je vrednost robusticiteta kosti obrnuto proporcionalna intenzitetu opterećenja kojem je kost izložena.

Summary: In this work it was determined the robusticity of the long bones of lower extremities. As a sample there were used the standard anatomical preparations of dry macerated bones of lower extremities such as 25 femurs, 23 tibias and 24 fibulas. The necessary measurements and calculations were done and on the basis of the results we came to the conclusion which is at the first sight paradoxical that the fibula is the most robust bone of lower extremities although it is not exposed to a significant statically and dynamically burdening. This fact can be explained only by a specific biomechanical role of the fibula as a point of origin and insertion of numerous muscles of lower extremity. It is also proved that the value of the bones robusticity is reversal proportional to the intensity of the burdening a bone is exposed to.

Ključne reči: Robusticitet, Duga kost, Ljudski skelet

Key words: Robusticity, Long bone, Human skeleton

Robusticitet predstavlja, matematičkim putem izveden, biomehanički parametar, koji je ušao u literaturu 1972. godine, zahvaljujući originalnom eksperimentalom radu Riesenfeld-a. U ovom eksperimentu, izvršenom na seriji tek rođenih Fischer-pacova on je izvršio tzv. artefijelnu bipedalizaciju, odnosno, odstranio im je prednje ekstremitete. Posle izvesnog vremena (21 dan) primetio je da se pacovi sve više služe zadnjim ekstremitetima, i da se uspravljaju tj. zauzimaju bipedalni položaj (1). Prilikom uspravljanja, kod kostiju stopala, potkolenice, natkolenice, karličnog pojasa, a takođe i kičmenog stuba, došlo je do zapaženih morfoloških promena u toku rasta.

Jednostavno rečeno, sve kosti su postale zdepastije-robusnije. Takve promene su evidentirane i merene u

različitim vremenskim intervalima a numeričke vrednosti dobivene tim merenjima registrovale su ili rast (progresiju) ili involuciju (regresiju) koštanog tkiva. Ove promene su protumačene kao posledica tzv. funkcionalne adaptacije (2). Pojam funkcionalne adaptacije predstavlja filogenetsku i ontogenetsku adaptaciju organizma ili dela organizma na određenu funkciju, samim izvršavanjem te funkcije (8,9).

Cilj rada je kvantifikovanje što većeg broja karakteristika lokomotornog sistema; primena merenja pojedinih karakteristika u kliničkoj praksi, uz poželjnu reproduktivnost merenja, kako bi analiza bila što sigurnija i pouzdanija; utvrđivanje međusobne funkcionalne zavisnosti pojedinih parametara.

Materijal i metode

Kao model korišćen je anatomske preparat, odnosno, serija anatomske uzoraka. Metodom slučajnog izbora, odabrane su macerisane kosti donjeg ekstremiteta i to: 25 femura, 23 tibije i 24 fibule. Pol, dob, starost i individualna

Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka

*Katedra sudske medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka

Primljeno: 1. oktobra 1995. god.

Prihvaćeno: 11. oktobra 1995. god.

pripadnost nisu razmatrani. Na svakom pojedinom uzorku serije, izvršili smo direktna (osteometrijska) i indirektna (radiogrametrijska) merenja, a iz dobivenih kvantitativnih podataka izračunali još neke dimenzionalne i bezdimenzionalne (indeksne) parametre (6). Na taj način smo dobili rezultate koji opisuju 21 promenljivi parametar, kao što je prikazano na tabeli 1.

Rezultati rada

Rezultati rada predstavljeni su na grafikonima, posebno za svaku ispitivanu kost (slika 1), a na slici 2 su izdvojeni robusticiteti svih posmatranih kostiju, radi njihovog lakšeg upoređivanja.

Naziv posmatranog parametra/ jedinica mere
Težina-vlažna (W1) / g
Težina-suva (W2) / g
Dužina-realna (L) / cm
Dužina-rendgenska na A-P projekciji (Lap) / cm
Dužina-rendgenska na L-L projekciji (Lll) / cm
Promer kosti na polovini dužine (D) / cm
Dijametar na polovini RTG dužine (D ap) / cm
Dijametar na polovini RTG dužine (D ll) / cm
Širina medularnog kanala (Map) / cm
Širina medularnog kanala (Mll) / cm
Korteks na AP projek.i (Cap=Dap-Map; Cap=Cmed+Clat) / cm
Korteks na LL projekciji (Cll=Dll-Mll; Cll=Cmed+Clat) / cm
Kortikalna area na AP projekciji (Caap=(Dap ² -Map ²) / cm ²
Kortikalna area na LL projekciji (Cll=(Dll ² -Mll ²) / cm ²
Korigovana area (CorrA=Dap x Dll)-(Map x Mll) / cm ²
Kortikalni indeks na AP projekciji (Klap=Cap/Dap X 100)
Kortikalni indeks na LL projekciji (Kll=Cll/Dll X 100)
Garn-ov indeks (GI=CorrA/Dap x Dll x 100)
Volumen kosti (V) / cm ³
Specifična težina kosti (Stež=W2/V) / g/cm ³
Robusticitet kosti / cm/g ⁻³

Tabela 1. Prikaz svih merenih i izračunatih parametara

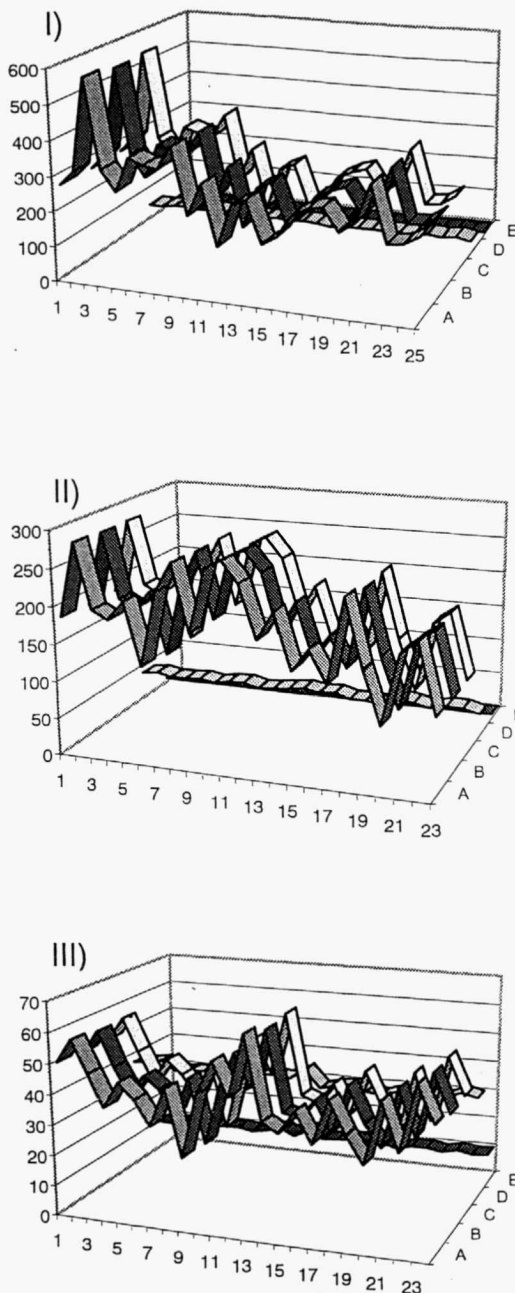
Za naš rad smo izdvojili sledeće parametre:

1. Težina kosti. Težinu svakog pojedinog uzorka merili smo na dva načina. Prvi način merenja, čiji je rezultat označen kao "težina-vlažna", podrazumeva niz ponovljenih merenja u uslovima sobne temperature i relativne vlažnosti vazduha. Drugi način merenja, označen je kao "težina-suva", pri čemu smo merenje izvršili nakon držanja uzoraka u termostatu na 37°C u vremenu od 24 sata. Vrednost upotrebljavana za dalja izračunavanja je aritmetička sredina ovako merenih težina. Pri vaganju smo koristili analitičku vagu tipa "Tehnica - Ljubljana, tip 61000", sa preciznim uređajem za tariranje, i tačnošću 10⁻² g.

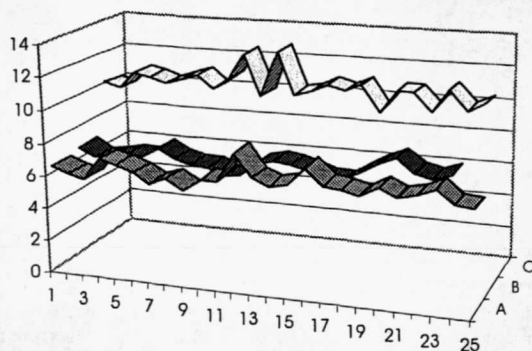
2. Realna dužina kosti. Pod realnom dužinom kosti podrazumeva se pravolinijsko rastojanje između dve najistaknutije tačke na okrajcima kosti. Merenje svakog pojedinog uzorka izvršeno je pomoću modifikovanog aparata za osteometriju po Martinu, sa tačnošću merenja od 1 mm. Kod svih merenja, u svrhu kontrole dobivenih vrednosti, korištena je i tzv. "interobserver error" metoda. Robusticitet je računski izvedeni parametar koji predstavlja odnos između realne dužine i trećeg korena iz težine posmatrane kosti, po formuli:

$$R = \frac{L}{\sqrt[3]{\frac{W1+W2}{2}}}$$

gde je: R= robusticitet kosti, L = realna dužina kosti, W1 = vlažna težina i W2 = suva težina kosti (2,3).



Slika 1. Prikaz svih posmatranih parametara za kosti donjeg ekstremiteta: I) femur, II) tibija, III) fibula. A, težina-vlažna; B, težina-suva; C, W1+W2/2; D, dužina-realna; E, robusticitet.



Slika 2. Prikaz robusticiteta posmatranih kostiju donjeg ekstremiteta. A, femur; B, tibia; C, fibula.

Diskusija i zaključci

Istraživanje je usmereno u pravcu primene biomehaničkih zakona na lokomotorni aparat čoveka, prvenstveno na njegov potporni deo - skelet. U vezi s tim, trebalo je pažljivo izabrati i definisati biomehanički model istraživanja (4). Kost kao deo lokomotornog sistema, treba posmatrati funkcionalno. Njena unutrašnja arhitektura i struktura predstavljena je minucioznim mrežastim crtežom (mreža trabekula) koji je uslovljen delovanjem mehaničkih sila koje zaživotno deluju na kost. Taj proces uravnoteženog stanja, nastaje kada se uz optimalno naprezanje i normalnu fiziološku reakciju organizma (tj. koštanog tkiva) u jedinici vremena ista količina kosti izgradi i razgradi. Svrha funkcionalne adaptacije izražava se prema Rouox-u kao "mimum maksimum zakon", koji ukazuje na logički zaključak da je kost građena od minimuma materijala sa ciljem da postigne maksimalnu funkciju (9). U okviru ovog zakona, pokušali smo da objasnimo i značaj robusticiteta kao biomehaničkog parametra koji može da pokaže logičnu i predodrženu povezanost dugih kostiju donjeg ekstremiteta kao potpornog dela jednog celovitog kibernetičkog lanca kao što je ruka. Analizirajući dobivene rezultate, možemo da donesemo sledeće zaključke.

Težina i dužina kosti predstavljaju osnovne parametre, koji se mogu lako ustanoviti, ali oni mogu da posluže samo kao grubi uvid u ukupnu masu koštanog tkiva. Posmatrani izolovano, ovi parametri ne mogu da definišu potpuni biomehanički status kostiju. Međutim, oni služe kao osnova za izvođenje drugih parametara. Stavljani u međusobni odnos prema navedenoj formuli, oni daju vrednost robusticiteta koji već može da definiše biomehanički status svake kosti zasebno a takođe i svih kostiju koje formiraju posmatrani kibernetički lanac. Jedno od osnovnih, davno poznatih saznanja je, da je lokomotorni sistem čoveka vrlo složen i premanentno izložen uticaju mnogobrojnih i različitih faktora koji mogu biti filogenetski i ontogenetski, a istovremeno je podvrgnut brojnim složenostima funkcionalne adaptacije. Morfologija pojedinih elemenata lokomotornog sistema je komplikovano heterogena tako da slobodno možemo da kažemo da svaka od 206 kostiju u sklopu trodimenzionalnog skeleta, deluje u svom vlastitom biomehaničkom miljeu, a da svi ti miljeji rezultuju kao celovit, funkcionalni sistem (4,5). U okviru ove činjenice,

možemo zaključiti da i kosti donjeg ekstremiteta deluju kao celovit kinetički lanac uz sadejstvo mišićnih i zglobnih komponenti. U našem radu, robusticitet, izmeren na svim anatomskim uzorcima, i upoređen sa svim ostalim parametrima, pokazuje izvanrednu matematičku i logičku korelaciju. Posmatrajući duge kosti donjeg ekstremiteta u celini, primećuje se da je robusticitet više uslovljen dužinom kosti a manje težinom, što je i matematički logično: robusticitet je direktno proporcionalan realnoj dužini kosti a obrnuto proporcionalan trećem korenu njene težine. Međutim, kod dugih kostiju donjeg ekstremiteta postoji nekoliko karakterističnih razlika. Za razliku od ruke, koja je pre svega organ za rad i hvatanje, noga se u toku evolucije razvijala u drugom pravcu. S prelaskom čoveka na uspravan (bipedalan) stav, noga postaje glavni organ za kretanje (hod) i sustentaciju te u toku evolucije stiče poseban izgled kao i posebne skeletno-mišićne

odlike (3). Kada se uporede dobivene vrednosti robusticiteta za sve tri posmatrane kosti donjeg ekstremiteta, primećuje se da je robusticitet fibule veći u proseku za oko 40% od robusticiteta femura i tibije.

Vrednosti robusticiteta femura su upola manje od vrednosti robusticiteta fibule a približno iste sa robusticitetom tibije. Polazeći od činjenice da dužina femura predstavlja približno jednu četvrtinu celokupne visine tela, a da je pri tome jako masivan, ovo može zvučati paradoksalno. Međutim, proksimalni okrajak bedrene kosti ima posebnu građu i način raspodele koštanog tkiva. Skladan raspored koštanih pločica (lamela) koje oblikuju spužvasto tkivo, uvek su raspoređene u smeru najjačeg delovanja mehaničkih sila, tako da se formiraju gredice (trajektorije). Postoje tri sistema trajektorija. Prvi se pruža od najviše tačke glave femura do kompaktne kosti na donjoj strani vrata femura (tzv. Merckel-ov greben). Drugi sistem trajektorija ide od velikog trohantera do donje strane vrata femura i suprotstavlja se mehaničkim silama mišića koji se pripajaju na veliki trohanter. Treći sistem trajektorija usmeren je od glave femura prema lateralnom delu kompaktne kosti i sprečava da se glava femura pod teretom tela ne odlomi od vrata femura (4). Sve ovo daje femuru veliku otpornost i čvrstoću a malu težinu u odnosu na dužinu, tako da se sa malo materijala postiže jednak učinak kao da je kost kompaktna, masivna i teška.

Tibija predstavlja statički važniji deo potkolenice i ima veći biomehanički značaj. Od njene dužine zavisi i dužina fibule a verovatno postoji i kompenzacija dužine između tibije i femura. Konfiguracija tibije kao i fibule pokazuje velike individualne varijacije. Položaj tibije u telu je uspravan, slično humerusu i femuru, i tibija je torkvirana oko svoje uzdužne osovine. Karakteristično je da je stepen torzije u obrnutom odnosu sa težinom tibije, što predstavlja osobinu hominida u odnosu na antropomorfe.

Fibula kao kost je, sa biomehaničkog stanovišta, još nedovoljno ispitana. Ona je relativno duga kost (dužina joj je uslovljena dužinom tibije) a težina joj je relativno mala, što u stvari i objašnjava visoke vrednosti njenog robusticiteta. Ona ne učestvuje direktno u zglobu kolena, ali joj se ne može poreći uloga u prenošenju opterećenja sa femura na tibiju i rasterećenje tibije. Postavljena kao sporedna kost potkolenice u specifičnom biomehaničkom miljeu, ona je tokom filogenetskog i ontogenetskog razvoja dobila karakterističan oblik koji je najverovatnije izazvan pripojima snažnih mišića koji se na nju pripajaju (pozadi fleksori, spreda ekstenzori a bočno peronealna

grupa mišića) kao i položajem i pružanjem vlakana *membrana interossea cruris*. Upoređen sa vrednostima robusticiteta kostiju gornjeg ekstremiteta (7), vrednost robusticiteta fibule se takođe značajno razlikuje, iz čega sledi zaključak da je fibula najrobustnija duga kost u ljudskom organizmu. Kost gornjeg i donjeg ekstremiteta su permanentno statički i dinamički opterećene. Kod kostiju gornjeg ekstremiteta preovladava dinamičko, a kod kostiju donjeg ekstremiteta statičko opterećenje. Bez obzira na tip dominantnog opterećenja, njihov robusticitet je približno isti. Robusticitet fibule je značajno veći od robusticiteta svih ostalih dugih kostiju, mada ona ne trpi nikakvo znatno statičko niti dinamičko opterećenje. Slikovito rečeno, ponaša se kao neka vrsta armature uz tibiju. Na ovu armaturu se, međutim, hvata i sa nje polazi veliki broj mišića koji imaju različite smerove kontrakcije. Robusticitet kosti je prema tome, obrnuto proporcionalan veličini opterećenja kojemu je kost izložena kako u normalnim, tako i u poremećenim biomehaničkim uslovima.

Obzirom na evidentan dokaz da je robusticitet kosti parametar koji odslikava funkcionalnu adaptaciju kosti na mehanička opterećenja, naše je mišljenje, da se na ovaj način, upotrebljavajući robusticitet kosti kao pokazatelj, može izvršiti evaluacija prilagođavanja kosti iz amputacionog bataljka na aplikovanu protezu, što će biti predmet neke buduće studije.

Literatura

1. Riesenfeld A. Metatarsal robusticity in bipedal rats. *Amer J Physiol Antrop* 1972; 36: 223-229.
2. Riesenfeld A. Changes of Metatarsal Robusticity Following Experimental Surgery, *Amer J Physiol Antrop* 1974; 40: 205-212.
3. Mrvaljević D. Anatomija donjeg ekstremiteta, Savremena administracija, Beograd, 1993.
4. Nikolić V. Elementi i principi biomenhanike, Školska knjiga, Zagreb, 1988.
5. Ruszkowsky I. Biomehanička istraživanja funkcionalne adaptacije skeleta u normalnim i promijenjenim stanjima, Znanstveno istraživački projekt, Zagreb, 1975.
6. Šušćević D, Karan Ž. Osteometrical and radiogrametrical analysis of the long bones of the human skeleton. *Folia Anat* 1994; 23: 46-51.
7. Karan Ž. Šušćević D. Robusticity of the long bones of the human skeleton - upper limb. *Folia Anat* 1995; 24: (in press).
8. Roux W. *Gesammelte Abhandlungen ueber Entwicklungsmechanick der Organismen*. Engelmann, Leipzig, 1895.
9. Wolf J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin, 1892.

KONCENTRACIJE DIGOKSINA U PLAZMI KOD PACIJENATA NA STANDARDNOM REŽIMU DOZIRANJA

PLASMA DIGOXIN CONCENTRATION AT PATIENTS WITH STANDARD DOSE REGIME

Svjatlana Stojisavljević-Šatara, Ranko Škrbić

Sažetak. Kod 70 bolesnika koji su liječeni zbog srčane insuficijencije digoksinom istražen je odnos doze održavanja digoksina (0.25 mg/dan, *per os*) i koncentracije digoksina u serumu. Osim toga, izračunata je i korelacija između koncentracije digoksina, korigovanog Q-T intervala i koncentracije kalijuma u plazmi. Kod 30% bolesnika izmjerene su supertapijske koncentracije, a kod približno 7% pacijenata nađene su koncentracije digoksina u plazmi više od terapijskih. Nije nađena korelacija između koncentracije digoksina u plazmi i korigovanog Q-T intervala, kao ni između koncentracije digoksina i koncentracije kalijuma u plazmi. Stoga, promjene u elektrokardiogramu, kao što je korigovani Q-T interval, kao i vrijednosti koncentracije kalijuma u plazmi, ne mogu biti parametri na osnovu kojih se mogu predvidjeti koncentraciju digoksina u plazmi. Terapija digoksinom mora biti strogo individualna uz uvažavanje kliničke slike, promjena u elektrokardiogramu i koncentracije digoksina u plazmi.

Ključne reči: Digoksin, Koncentracije u plazmi, Q-T interval, Kalijum

Summary. At 70 patients with heart failure treated with digoxin, the relation between daily maintenance dose of digoxin (0.25mg/dan, orally) and plasma digoxin concentration were estimated. Moreover, the correlation between the plasma digoxin concentration, corrected Q-T interval and plasma potassium concentration were calculated. At 30% of the patients the plasma digoxin concentration were subtherapeutic, while at 7% of the patients their concentration were suprathereutic. The correlation between plasma digoxin concentration and corrected Q-T interval, as well as correlation between plasma digoxin concentration and potassium were not found. Therefore, the changes in ECG, such as the corrected Q-T interval and potassium concentration, cannot be the parameters for prediction of the plasma digoxin concentration. Digoxin treatment must be strongly individual respecting the clinical symptoms and signs, ECG and plasma digoxin concentration.

Key words: Digoxin, Plasma concentration, Q-T interval, Potassium

Glikozidi digitalisa se primjenjuju u liječenju kardijalne dekompenzacije više od dva vijeka. Dejstvo ovih lijekova procjenjuje se kliničkim pregledom, elektrokardiogramom i, u novije vrijeme, određivanjem koncentracije digitalisa u plazmi, pljuvački ili urinu (1,2). Smatra se da koncentracija digoksina u plazmi od 0.9-2.6 nmol/L pruža maksimalnu efikasnost uz minimalni rizik od toksičnosti (3). Preparati digitalisa su lijekovi sa veoma uskom terapijskom širinom, i zato je potrebno individualno

određivati optimalnu dozu i interval doziranja. Način doziranja (doza i interval doziranja) se najtačnije određuje ako je poznata farmakokinetika lijeka. Osnovni farmakokinetički podaci za preparate digitalisa su uključeni u standardne preporuke za određivanje doze i intervala doziranja (4). Međutim, standardni farmakokinetički podaci ne zadovoljavaju u potpunosti, jer postoje velike individualne razlike među bolesnicima, a i različita patološka stanja mjenjaju kinetiku i dejstvo lijeka. Osobe starije dobi slabije podnose uobičajene, standardne, doze digoksina i sklone su učestalijoj pojavi neželjenih reakcija zbog: smanjenja tjelesne mase, smanjenja glomerularne filtracije, smanjenja protoka krvi u vitalnim organima, smanjenja koncentracije proteina u

krvi i njihove sposobnosti vezivanja, te sklonosti prema drugim oboljenjima u isto vrijeme. Osim toga, brzina filtracije u glomerulima opada od pedesete godine, a u šezdesetim godinama se smanjuje i do 30% (4). Poluživot digoksina je povećan u starijih osoba i pored normalnih vrijednosti kreatinina u plazmi.

U ovom radu željeli smo ispitati kakve su vrijednosti koncentracija digoksina u serumu pacijenata koji su liječeni "standardnim" režimom doziranja, te da li postoji korelacija između izmjerenih koncentracija digoksina u serumu, korigovanog Q-T intervala i nivoa kalijuma u serumu.

Ispitanici i metode

U ispitivanje su uključene dvije grupe bolesnika (n=70). U prvu grupu su uključena 44 bolesnika hospitalizovana 1990. god. na Klinici za unutarnje bolesti KBC Rebro u Zagrebu, od čega su 24 bila ženskog, a 20 muškog pola (prosjeck starosti grupe bio je 71 ± 10.17 godina). Drugu grupu je činilo 26 bolesnika (13 muškog i 13 ženskog pola), a prosjeck starost ispitanika bila je 64 ± 1.67 godina. Bolesnici druge grupe su hospitalizovani u periodu od 4 mjeseca 1990. god. na Internoj klinici KBC u Banjoj Luci. Svi bolesnici su zbog srčane dekompenzacije liječeni digoksinom (u prvoj grupi bolesnici su dobijali Lanicor, a u drugoj Lanicor ili Dilacor). Bolesnicima je davana doza održavanja po režimu 0.25 mg/dan *per os* u toku 5 dana, a zatim 2 dana pauze. Koncentracija digoksina u serumu je određivana radioimunohemijskim putem (2). Krv za ovu analizu je uzimana u količini od 2 ml u epruvetu sa heparinom, 5 časova nakon davanja digoksina kako bi se saznala objektivna koncentracija u času kada je ona u krvi konstantna (5,6). Terapijskom koncentracijom je smatrana vrijednost od 0.9-2.6 nmol/L. Svim bolesnicima je određivan nivo kalijuma u serumu standardnim biohemijskim metodama. Za normalnu vrijednost kalijuma smatrana je koncentracija od 3.5-5.0 mmol/L. Kod svih pacijenata je praćen korigovani Q-T interval određen prema formuli Bazett-a:

$$\text{Korigovani Q-T interval} = \frac{\text{Izmjereni Q-T interval (sec)}}{\sqrt{\text{Izmjereni R-R interval (sec)}}} \quad (7,8).$$

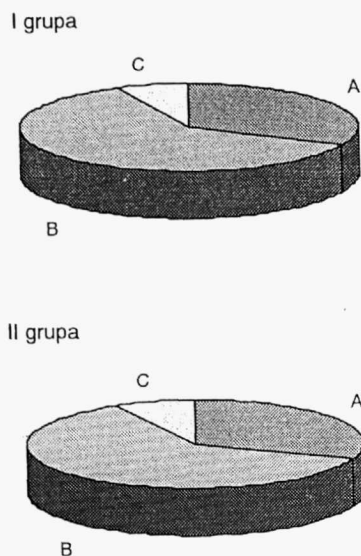
Smatra se da korigovani Q-T interval označava digitalisa ako on iznosi 0.37 sekundi ili kraće (9).

U statističkoj analizi za procjenu stepena povezanosti dva posmatrana parametra izračunat je koeficijent korelacije. Testirana je značajnost koeficijenta korelacije uz granični nivo statističke značajnosti od 5%.

Rezultati

Izmjerene koncentracije digoksina u serumu pokazuju da je u prvoj grupi od 44 bolesnika, 14 imalo koncentraciju digoksina u plazmi ispod terapijske (31.81%), kod 27 bolesnika nađena je terapijska koncentracija digoksina (61.38%), a kod 3 bolesnika koncentracije su bile iznad terapijskih (6.81%) (Slika 1). Slični rezultati su nađeni i u drugoj grupi bolesnika: od 26 bolesnika druge grupe kod 8 je nađena koncentracija digoksina u plazmi ispod terapijske (30.76%), 16 je imalo

terapijsku koncentraciju digoksina u plazmi (61.55%), a kod dva bolesnika su nađene koncentracije iznad terapijskih (7.69%) (Slika 1). Analizom odnosa kalijuma i koncentracije digoksina u plazmi, u prvoj grupi, nije nađena povezanost između dva posmatrana parametra ($r=-0.067$), dok je u drugoj grupi nađena laka obrnuto-proporcionalna povezanost između nivoa kalijuma i koncentracije digoksina u plazmi ($r=-0.30$), ali ona nije bila statistički značajna. Potrebno je naglasiti da je nivo kalijuma kod svih bolesnika bio u granicama normale.



Slika 1. Relativni odnosi subterapijskih (A), terapijskih (B), i supratherapijskih (C) koncentracija digoksina u serumu pacijenata (I i II grupa) na dozi održavanja od 0,25 mg/dan, *per os*.

Posmatranjem odnosa korigovanog Q-T intervala i koncentracije digoksina u plazmi nije nađena povezanost ova dva parametra ni u prvoj ($r=-0.115$), ni u drugoj grupi ($r=-0.067$). U prvoj grupi je 5 bolesnika imalo skraćen korigovani Q-T interval, a u drugoj grupi samo 2 bolesnika.

Diskusija

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se pri davanju doze održavanja digoksina (0.25 mg/dan *per os*) ne postiže terapijska koncentracija digoksina u plazmi kod približno 30% liječenih bolesnika (kako onih liječenih na KBC Rebro, 31.81%, tako i pacijenata liječenih u KBC Banja Luka, 30.76%). Prema podacima iz literature, dnevno se mora nadoknaditi 35% digoksina, tj. doza održavanja iznosi 0.25-0.75 mg/dan (4,10). Međutim, svi ovi pacijenti su dobijali minimalnu dozu održavanja, vjerovatno zbog straha od hipersaturacije. Pošto je liječenje digoksinom dugotrajno i često doživotno postavlja se pitanje svrsishodnosti ovakvog režima doziranja, jer pri ovakvom režimu doziranja kod oko 30% pacijenata nije postignuta terapijska koncentracija digoksina u plazmi. Neki autori smatraju da se kod pacijenata koji su duže od dva mjeseca na kontinuiranoj

terapiji digoksinom, a kod kojih su izmjerene subterapijske koncentracije u plazmi (manje od 1.0 nmol/L), može izvršiti obustavljanje terapije digoksinom (11).

Podaci o koncentraciji digoksina u plazmi posebno su korisni: za određivanje optimalnog režima doziranja kako kod pacijenata koji su na početnoj, tako i kod pacijenata koji su na dugogodišnjoj terapiji digoksinom, zatim gdje su poremećeni eliminacijski mehanizmi, gdje se pojavljuje toksičnost kod uobičajenih doza, te u dijagnozi i terapiji predoziranja (2,3,4,12). Intermitentno davanje kardiotonika (5 dana terapije, pa 2 dana pauze) danas je potpuno opsolentno. Takva primjena dovodi često do terapijskog neuspjeha (12). Kod značajnog broja pacijenata (6.81% pacijenata liječenih u KBC Rebro i 7.69% pacijenata liječenih u KBC Banja Luka) nađene su koncentracije digoksina u plazmi više od terapijskih. Koncentracije digoksina u plazmi kod ovih pacijenata su se kretale od 2.8-3.2 nmol/L. Samo je 1 od 5 pacijenata (u obe grupe), kod kojih je izmjerena viša koncentracija digoksina u plazmi, imao ekstrakardijalne znakove hipersaturacije digoksinom (povraćanje, glavobolja i nesаница). Neželjeni efekti digoksina su česti i javljaju se kod 15-20% hospitalizovanih bolesnika (10,12,13,14). Napominjemo da je terapijska koncentracija digoksina u plazmi 0.9-2.6 nmol/L, te da praćenje koncentracije glikozida u krvi, iako korisno za postizanje optimalnog terapijskog efekta, ne može isključiti mogućnost pojave neželjenih efekata. Neželjeni efekti digoksina javljaju se i pri terapijskim koncentracijama u plazmi (15).

Iako je poznato da digitalis izaziva promjenu koncentracije kalijuma u serumu (16), u ovom radu nije ustanovljena povezanost između koncentracije digoksina u plazmi i korigovanog Q-T intervala, kao ni između koncentracije digoksina i nivoa kalijuma u serumu što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (17,18,19). Može se reći da promjene u elektrokardiogramu, kao što je korigovani Q-T interval, nisu specifične za dejstvo digoksina. Takođe, ni vrijednost kalijuma u serumu ne može biti parametar na osnovu kojeg bi smo mogli predvidjeti koncentraciju digoksina u plazmi.

Iz svega navedenog, nameće se potreba praćenja koncentracije digoksina u plazmi kod pacijenata koji su na kontinuiranom, standardnom režimu doziranja digoksinom, iako je to dosta skupa metoda.

Literatura

1. Joubert PH, Aucamp BN, Muller FO. Digoxin concentration in serum and saliva: relationship to ECG changes and dosage in healthy volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 1976; 3: 1053-1056.
2. Plavšić F, Vrhovac B, Bakran I, Gjurašin M, Goldner V. Direktno određivanje digoksina u plazmi, slini i mokraći radioimunokemijskim putem. *Lij vjes* 1978; 100: 510-513.
3. Duraković Z, Vrhovac B. Racionalno liječenje insuficijencije miokarda. *Pharmaca* 1979; 7: 217-222.

4. Laurence DR, Bennett PN. Cardiovascular system III: Cardiac dysrhythmia and cardiac failure. in: *Clinical Pharmacology* eds. Laurence DR, Bennett PN. Edinburgh; Churchill Livingstone 1987: 528-532.
5. Nicholson PW, Doobs SM, Rodgers EM. Ideal sampling time for drugs assays. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 467-470.
6. Annonimus. A reappraisal of digoxin usage. *Drug Ther Bull* 1979; 17: 51-53.
7. Bazett HC. An analysis of the time relationship of the electrocardiogram *Heart* 1920; 7: 353-370.
8. Kissin M, Schwarzschild MM, Bakst H. A nomogram for rate correction of the QT interval in the electrocardiogram. *Amer Heart J* 1948; 35: 990.
9. Barić Lj. Elektrokardiografija u praksi Libelli medicini 1976; 215-218.
10. Prostran M. Inotropni lekovi. U: Kažić T, Rumboldt Z, urednici. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Beograd; Medicinske komunikacije 1992: 424-436.
11. Johnston GD, McDevitt DG. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? *Lancet* 1979; 1(8116): 567-570.
12. U Varagić V, Vrhovac B, urednici. *Farmakoterapijski priručnik*. Zagreb; Zavod za organizaciju i ekonomiku zdravstva 1985: 599-605.
13. Beller GA, Smith TW, Abelman WH, Hober E, Hood WB. Digitalis intoxication, a prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-997.
14. Smith TW. Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements *Amer J Med* 1975; 58: 470-476.
15. von-Asselt DZ, Collas D, Hoefnagels WH, Rai GS. Digoxin poisoning in patients of 2 geriatric departments in London: prevalence and mortality. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1993; 24 (4): 150-155.
16. Edner M, Ponikowski P, Jogestrand T. The effect of digoxin on serum potassium concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53(2): 187-189.
17. Duraković Z, Čulig J, Vrhovac B, Plavšić F. Postoji li korelacija kvantitativnih promjena u elektrokardiogramu i koncentracije digoksina u plazmi? *Srpski arhiv* 1979; 107: 1055-1064.
18. Duraković Z. Does any correlation exist between a high plasma digoxin level and an electrocardiogram in older and younger patient? *Ann NY Acad Sci* 1994; 717: 293-298.
19. Duraković Z, Vrhovac B, Plavšić F. Odnos kliničke slike i elektrokardiograma prema koncentraciji digoksina u serumu. *Lij vjes* 1980; 102: 567-570.



BALNEOTERAPIJA KONTRAKTURA ZGLOBOVA DONJIH EKSTERMITETA NASTALIH USLJED EKSPLOZIVNIH POVREDA

BALNEOTHERAPY OF LOWER EXTREMITY JOINTS CONTRACTURES CAUSED BY EXPLOSIVE INJURIES

Mihajlo Stefanovski

Sažetak. U radu su prikazani rezultati balneoterapije sa prirodnom sulfatno-sulfidnom mineralnom vodom ranjenika sa kontrakturama zglobova donjih ekstremiteta. Poređeni su rezultati terapije dvije grupe pacijenata: prva grupa (128 pacijenata) tretirana prirodnom sulfatno-sulfidnom mineralnom vodom u kombinaciji sa drugim fizikalnim procedurama, i druga grupa (109 pacijenata) tretirana na isti način, ali bez prirodne sulfatno-sulfidne mineralne vode. Rezultati su statistički značajno različiti. Tretman prirodnom sulfatno-sulfidnom mineralnom vodom pokazao je dobre rezultate u smanjenju intenziteta bola ($p < 0,05$), povećanju mišićne snage ($\chi^2 = 12,37$, $p < 0,05$) povećanje pokreta zglobova (u koljenom zglobu $\chi^2 = 9,22$; $p < 0,05$, skočnom zglobu $\chi^2 = 10,17$; $p < 0,05$), smanjenoj upotrebi ortopedskih pomagala, mogućnosti dužeg hoda i kraćem trajanju rehabilitacije ($p < 0,01$).

Gljučne riječi: Prirodna sulfatno-sulfidna mineralna voda, Kontraktura zglobova, Eksplozivne povrede

Summary. In this study the results are shown for balneotherapy with natural sulfurous mineral water, performed upon wounded men with lower extremities joints contractures. The results were compared between two groups of patients: first (128 patients) treated with natural sulfurous mineral water in combination with other physical procedures, and second (109 patients) treated in the same way, but without natural sulfurous water. The results were significantly different. The treatment with natural sulfurous mineral water showed good results in: lessened intensity of pain ($p < 0,05$), increased muscles strength ($\chi^2 = 12,37$; $p < 0,05$), restored motion of joints (knee joint $\chi^2 = 9,22$; $p < 0,05$, ankle joint $\chi^2 = 10,17$; $p < 0,05$), decrease in using orthopedic means, ability for walking longer, and shortened time of rehabilitation ($p < 0,01$).

Key words: Natural sulfurous mineral water, Contracture, Explosive injuries

Poslije upotrebe vatrenog oružja u bitci kod Creca 1346. god. od strane Engleza i Francuza, učestalost ratnih povreda od vatrenog oružja neprestano je rasla, da bi u I Svjetskom ratu procenat povreda izazvanih dejstvom vatrenog oružja iznosio skoro 100% (1). U sadašnjem ratu dominantno ranjavanje ja ranjavanje od eksplozivnog oružja. Prilikom rasprskavanja eksplozivnih zrna dolazi do stvaranja većeg broja primarnih i sekundarnih prjektila koji dovode do ranjavanja. Tako nastale rane su obično komplikovane, obavezno primarno inficirane i zahtijevaju dugotrajno hirurško liječenje (1).

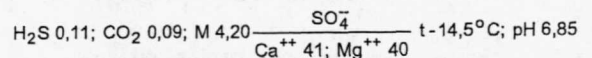
Kod 70 do 85% slučajeva ranjavanja eksplozivnim oružjem, nastaju povrede donjih ekstremiteta, nakon čijeg liječenja zaostaju kontraktura pripadajućih zglobova. To su uglavnom kontraktura miješanog tipa: dermatogene, dezmogene, miogene, neurogene i artrogene (2,3,4).

Centar za fizijatriju i rehabilitaciju banja Mlječanica, Kozarska Dubica

Primljeno: 10. septembar 1995. god.

Prihvaćeno: 6. oktobra 1995. god.

U liječenju takvih stanja u našoj ustanovi, pored klasičnih fizikalnih procedura (kineziterapija, elektroterapija), korištena je prirodna sulfatno-sulfidna mineralna voda banje Mlječanica. Najsžaetiji prikaz njenog fizičko-hemijskog sastava pomoću formule Kurova je:



(5,6,7,8,9).

Obrada pacijenata po dolasku u Centar za fizijatriju i rehabilitaciju banje Mlječanica, te rehabilitacioni plan i program donose se timski. Timom rukovodi specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije. Stalni članovi tima su psiholog, socijalni radnik, inženjer kliničke biohemije, fizioterapeuti i medicinske sestre, a povremeni članovi tima ili spoljni saradnici su ortoped, neurolog, psihijatar, internista i neurohirurg.

Cilj rada je da se prikaže uloga prirodne sulfatno-sulfidne mineralne vode banje Mlječanica u medicinskoj

rehabilitaciji ranjenika sa kontrakturama zglobova donjih ekstremiteta nastalih usljed eksplozivnih povreda, te da se dobiveni rezultati potom uporede sa rezultatima medicinske rehabilitacije iste kategorije ranjenika kod kojih nije primjenjena mineralna već obična voda.

Materijal i metode

Ispitivanjem su obuhvaćeni ranjenici koji su upućeni na rehabilitaciju u Centar za fizijatriju i rehabilitaciju banja Mlječanica, Kozarska Dubica, ili u MC Prijedor na Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u periodu od maja 1992. god. do maja 1994. god. U ispitivanje su uključeni samo oni ranjenici koji su ranjeni nekim od eksplozivnih projektila, a kod kojih je nakon hirurškog liječenja nastala kontraktura kuka, koljena ili skočnog zgloba. U ispitivanje nisu uključeni oni ranjenici kod kojih je postojala kontraindikacija za primjenu balneo i/ili hidroterapije, kineziterapije i elektroterapije (interferentnim strujama).

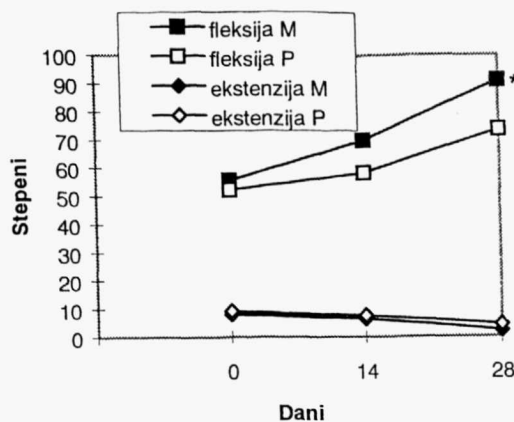
Ispitanici su podjeljeni u dvije grupe prema vrsti primjenjene terapije. Kod prve grupe ranjenika liječenih u banji Mlječanica, primjenjivana je balneoterapija sa sulfatno-sulfidnom mineralnom vodom, kineziterapija i elektroterapija sa interferentnim strujama. Kod druge grupe ranjenika, liječenih u MC Prijedor umjesto mineralne vode primjenjivana je obična (vodovodska) voda, dok su ostale terapijske procedure bile iste kao kod prve grupe.

Anketom je praćeno stanje bola, trajanje hoda i korištenje ortopedskih pomagala. Za praćenje bola korištena je standardna skala za bol. Trajanje hoda je izražavano u minutima mogućeg hoda bez javljanja bola. Za ispitivanje funkcije lokomotornog aparata korištena je modifikovana formula Njujurskog Univerziteta, Instituta za fizijatriju i rehabilitaciju MC Belleweu, kojim je praćen obim i dužina ekstremiteta, obim pokreta u zglobovima donjih ekstremiteta i manuelni mišićni test (MMT). Laboratorijski su praćeni sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, hepatogram, šećer u krvi, urea, kreatinin i kompletni pregled urina (10).

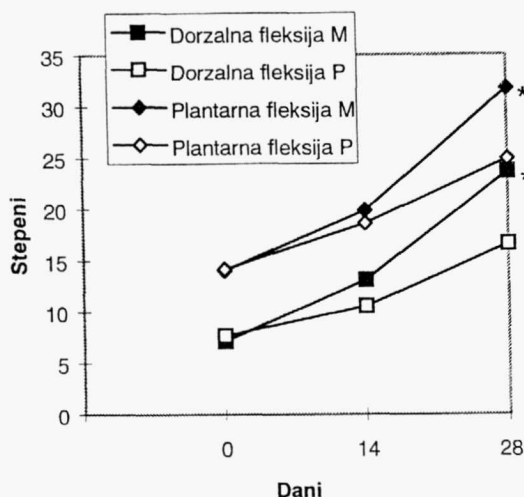
Rezultati rada

Kriterijume za ulazak u uzorak ispunilo je 128 ranjenika liječenih u Banji Mlječanica i 109 ranjenika liječenih u MC Prijedor. Obje grupe su sačinjavali samo muškarci. Prosječna starost ranjenika prve grupe iznosila je 30,5±8,4 god, a u drugoj grupi 30,3±8,3 god. Ranjenici iz prve grupe započinjali su rehabilitaciju, u prosjeku, nakon 103,2±46,2 dana, a ranjenici iz druge grupe su započinjali rehabilitaciju nakon 107,1±46,9 dana. Trajanje medicinske rehabilitacije u prvoj grupi iznosilo je proječno 79,2±21,4 dana, a u drugoj grupi 106,4±37,5 dana. Između grupa je zabilježena statistički signifikantna razlika u trajanju rehabilitacije ($\chi^2=15,05$; $p < 0,01$). Obim pokreta u zglobovima prikazan je na slikama 1, 2 i 3.

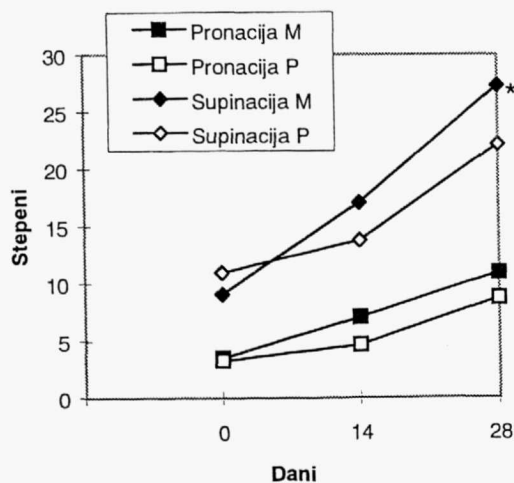
Povećanje obima pokreta u koljenom zglobu kod prve grupe bilo je naročito izraženo za fleksiju (slika 1), a u skočnom zglobu za plantarnu i dorzalnu fleksiju, te pronaciju (slike 2 i 3).



Slika 1. Prikaz obima pokreta (fleksija i ekstenzija) u koljenom zglobu. M, Mlječanica; P, Prijedor. *, $p < 0,05$



Slika 2. Prikaz obima pokreta (dorzalna i plantarna fleksija) u skočnom zglobu. M, Mlječanica; P, Prijedor. *, $p < 0,05$



Slika 3. Prikaz obima pokreta (pronacija i supinacija) u skočnom zglobu. M, Mlječanica; P, Prijedor. *, $p < 0,05$

I u trajanju hoda je zabilježena statistički signifikantna razlika među grupama. Kod ranjenika sa kontrakturom koljena ta signifikantnost je zabilježena na nivou $p < 0,05$. Trajanje hoda je poboljšano kod ranjenika sa kontrakturom skočnog zgloba, te je na kraju liječenja, iz prve grupe 80% liječenih moglo hodati duže od 60 min. bez pojave bola (tabele 1 i 2). Funkcionalno poboljšanje je zabilježeno na kraju liječenja u prvoj grupi, jer je smanjena potreba za korištenjem ortopedskog pomagala (tabela 3). Laboratorijski rezultati su pokazali smanjenje sedimentacije eritrocita, te povećanje broja eritrocita, dok su ostale analize bile bez značajnijih promjena u odnosu na prijemu (rezultati nisu prikazani).

Trajanje hoda (min)	Dani						
	0		14		28		
	n	%	n	%	n	%	
M	<30	26	45,63	14*	24,56	3*	5,26
	31-60	18	31,57	23*	40,36	15*	26,31
	>60	13	22,80	20*	35,08	39*	68,43
P	<30	25	49,02	19	37,25	11	21,57
	31-60	15	29,41	18	35,30	16	31,37
	>60	11	21,57	14	27,45	24	47,06

Tabela 1. Trajanje hoda ranjenika sa kontrakturom koljenog zgloba. M, Mlječanica; P, Prijedor. n, broj pacijenata; *, $p < 0,05$

Trajanje hoda (min)	Dani						
	0		14		28		
	n	%	n	%	n	%	
M	<30	23	41,82	13	23,64	4	7,27
	31-60	30	54,55	19	34,54	7	12,73
	>60	2	3,63	23*	41,82	44*	80,00
P	<30	23	48,93	19	40,42	9	19,14
	31-60	20	42,55	15	31,91	13	27,67
	>60	4	8,52	13	27,67	25	53,19

Tabela 2. Trajanje hoda ranjenika sa kontrakturom skočnog zgloba. M, Mlječanica; P, Prijedor. n, broj pacijenata; *, $p < 0,05$

Ortopedsko pomagalo	Dani					
	0		14		28	
	M	P	M	P	M	P
Invalidska kolica	2	-	1	-	-	-
Dvije potpazušne štike	18	15	7	10	1	4
Jedna potpazušna štaka	4	5	2	2	-	1
Dvije podlaktne štike	9	11	9	14	3	6
Jedna podlaktna štaka	11	8	13	10	11	10
Štap	6	6	7	4	6	7
Bez pomagala	7	6	18	11	36	23

Tabela 3. Korištenje ortopedskog pomagala ranjenika sa kontrakturom koljenog zgloba. M, Mlječanica; P, Prijedor

Diskusija

Radom je obuhvaćeno 237 ranjenika sa kontrakturama kuka, koljena i/ili skočnog zgloba nastalih usljed eksplozivnih povreda donjih ekstremiteta, a koji su liječeni u Centru za fizijatriju i rehabilitaciju banje

Mlječanica, i u MC Prijedor. Oni su izdvojeni iz grupe od preko 2500 ranjenika liječenih u ove dvije ustanove u periodu od maja 1992.god. do maja 1994. god.

Tokom rehabilitacije ranjenika plan i program rehabilitacije je određivan timski, a pacijent je posmatran kao subjekt, a ne kao objekt rehabilitacije. Na prvom pregledu određivan je obim nesposobnosti, tako da se uz kliničku dijagnozu mogla postaviti i funkcionalna dijagnoza (10,11).

Jedan od osnovnih principa rehabilitacije je da se rehabilitacija započne što ranije, ili kako navodi Rusk: "...čim padne temperatura ili se izvade konci". Kod nas je sveobuhvatna medicinska rehabilitacija započinjala relativno kasno. U prvoj grupi nakon $103,2 \pm 46,2$ dana, a u drugoj grupi nakon $107,1 \pm 47,6$ dana. Kasni početak medicinske rehabilitacije može se objasniti udaljenošću rehabilitacionih centara od medicinskih centara gdje je obavljano prethodno, najčešće hirurško liječenje; zatim usljed nedostatka adekvatne medicinske opreme, kadrova, kao i nedovoljne obučenosti postojećih kadrova o mogućnostima medicinske rehabilitacije, te uvođenjem administrativnih komisija koje odobravaju rehabilitaciju. Kako se u ratu radi o "epidemiji" ranjavanja postojeći kapaciteti rehabilitacionih centara su se pokazali nedovoljnim. Kasnim započinjanjem medicinske rehabilitacije, pogotovo kod stanja koja dovode do razvoja kontraktura, u mnogome se produžava rehabilitacija (2,3,6,10).

Povećanje obima pokreta u zglobovima koji su zahvaćeni kontrakturama rezultat je djelovanja sulfatno-sulfidne mineralne vode banje Mlječanica uz primjenu mogućih klasičnih fizikalnih procedura. Na osnovu dostupne literature sa ovom problematikom nema objavljenih radova, te iz tih razloga dobivene rezultate upoređujem samo među grupama. Sam mehanizam terapijskog djelovanja ljekovitih voda u mnogo čemu je još uvijek nepoznat, a rijetki su slučajevi primjene sulfatno-sulfidnih voda u ovakvoj kazuistici (6). Smatra se da tokom djelovanja prirodnog faktora dolazi do apsorpcije njegove energije, zatim do njene transformacije u biološki proces, što se ogleda u nadražaju receptora, perifernih nerava ili drugih ekscitabilnih tkiva, pri čemu dolazi do stvaranja biološki aktivnih jedinjenja tipa histamina, serotonina, acetyl-holina i drugih. Nadražajem receptora na periferiji stvaraju se impulsi koji aferentnim putevima kičmene moždine dolaze do talamusa i viših vegetativnih centara, centara u retikularnoj formaciji i limbickih centara, te na njih djeluju. Na taj način se angažuje hipotalamus-hipofizni kompleks uz odgovarajuće djelovanje na cijeli endokrini sistem, a time i na metaboličke procese u organizmu (11,12,13,14,15,16,17,18).

Djelovanje prirodnih mineralnih voda na organizam čovjeka tokom balneoprocedura je višestruko. Ono se odražava kao mehaničko, termičko i hemijsko. Mehaničko dejstvo se ogleda kroz hidrostatski pritisak, hidrostatski potisak i kroz djelovanje na receptore. Termičko djelovanje nastaje kao rezultat specifičnog toplotnog kapaciteta vode, njene toplotne provodljivosti i površinskog napona, a njeno hemijsko djelovanje zavisi od hemijskih elemenata koji ulaze u sastav mineralne vode (katjoni-anjoni, gasovi, oligoelementi) i njene radioaktivnosti. Svi ovi oblici djelovanja mineralnih voda ostvaruju se preko kože (12,14,15,16,19,20). Povoljno djelovanje sulfatno-sulfidne mineralne vode u razrješenju kontraktura zglobova donjih ekstremiteta koje su nastale

usljed eksplozivnih povreda ostvaruje se uz sinergističko djelovanje interferentnih struja. Ovo sinergističko djelovanje ogleda se u analgetskom djelovanju, stimulacionom djelovanju na regeneraciju tkiva i aktiviranju oksidoredukcionih procesa, poboljšanju limfotoka, aktivnoj razmjeni elektrolita i stimulativnom dejstvu na osteogenezu (3,4,6).

Osim povoljnog djelovanja klasičnih fizikalnih procedura i dozirane primjene sulfatno-sulfidne mineralne vode, ne treba zanemariti ni povoljno djelovanje cjelokupnog ambijenta u kojem se banja nalazi. Ako tome dodamo da je ranjenik prebačen iz zone ratnog dejstva ili sa hiruškog odjela u jednu prijatnu i mirnu sredinu, razumljivo je da su i na taj način stvoreni povoljni uslovi za njegov brz oporavak. Uočili smo da se uz smirenje kod pacijenata javlja pojačana želja za kontaktom, te smanjenje socijalnih distanci. Kroz timski rad smo tražili za svakog ranjenika odgovarajuću motivaciju radi što bržeg oporavka, vraćanja porodici, u radnu sredinu i/ili ratnu jedinicu. Pri tome smo pazili da motiv pozitivno usmjeravamo da ne bi doveli do pretjerane aktivnosti ili inaktivnosti, što može usporiti rehabilitaciju.

Zaključak

Prirodna sulfatno-sulfidna mineralna voda koja se primjenjuje u Centru za fizijatriju i rehabilitaciju banja Mlječanica kod Kozarske Dubice ima neosporno povoljno djelovanje na otklanjanje kontraktura zglobova donjih ekstremiteta koje su nastale usljed eksplozivnih povreda. Ovo povoljno djelovanje ostvaruje se uz primjenu ostalih fizikalnih procedura (kineziterapija, elektroterapija), a dokazano je u odnosu na hidroterapijske procedure sa običnom vodom koje su se primjenjivale u rehabilitaciji iste kategorije ranjenika, liječenih u MC Prijedor.

Povoljno terapijsko djelovanje prirodne sulfatno-sulfidne mineralne vode dokazano je kroz:

- smanjenje bola,
- poboljšanje tonusa i trofike mišića,
- povećanje obima pokreta u zglobovima sa kontrakturama,
- manju potrebu za korištenjem ortopedskog pomagala,
- mogućnosti dužeg hoda, i
- kraće trajanje rehabilitacije.

Povoljno djelovanje prirodne sulfatno-sulfidne mineralne vode na otklanjanje kontraktura, još više se potencira sinergističkim djelovanjem interferentnih struja.

Literatura

1. Stojanović VK. Ratna hirurgija I i II, Privredna Štampa, Beograd, 1979.
2. Dillingham TR, Spellman NT, Breverman SE, Zeigler DN, Belandres PV, Bryant PR, Salcedo VL, Schneider RL. Analysis of casualties referred to army physical medicine services during the Persian Gulf conflict, *Am J Phys Med Rehabil*, 1993, 72(4): 214-218.
3. Cerny K, Perry J, Walker JM. Adaptations during the stone phase of gait for stimulated flexion

contractures at the knee. *Orthopedics*, 1994, 17(6): 501-512.

4. Mollinger LA, Steffen TM. Knee flexion contractures in institutionalized elderly: prevalence, severity, stability and related variables. *Phys Ther*, 1993; 73(7): 437-444.
5. Đerković B, Milićević LJ. Visokoalkalna termalna voda Kulaši i njena ljekovita svojstva, Zbornik uvodnih referata i rezimea I balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Beograd, 1987.
6. Stefanovski M. Uticaj sulfatno-sulfidne mineralne vode na kontrakture zglobova donjih ekstremiteta nastalih usljed eksplozivnih povreda. Magistarski rad, Medicinski fakultet Beograd, Beograd, 1994.
7. Tišma R, Stefanovski M. Karakteristike mineralne vode "Banje Mlječanica" Bosanska Dubica i njena primjena. Prvi Jugoslovenski simpozij-Medicinski problemi u turizmu, Crikvenica, 1988.
8. Tišma R, Stefanovski M. Primjena sumporne vode "Banje Mlječanica" u rehabilitaciji. II Kongres balneoklimatologa Jugoslavije, Igalo, 1990.
9. Tišma R, Miljuš G. Efekti liječenja degenerativnih reumatskih oboljenja kičmenog stuba uz primjenu sumporne vode. II Kongres balneoklimatologa Jugoslavije, Igalo, 1990.
10. Conić Ž. Fizijatrijske metode i njihovo racionalno korištenje u toku banjskog i klimatskog lečenja. Zbornik uvodnih referata i rezimea I balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Beograd, 1987, 41-45.
11. Rusk H. Rehabilitacija. Savez defektologa Jugoslavije, Beograd, 1971.
12. Bogoljubov VM. Kurortologija i fizioterapija, Moskva, 1985.
13. Bokša VG. Osnovna pitanja teorije i prakse klimatoterapije. Zbornik uvodnih referata i rezimea I balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Beograd, 1987, 27-32.
14. Karakolev D. Osnovi na balneolečienieto. Medicina i fizikultura, Sofija, 1984.
15. Mihajlović D. Suština i mehanizam terapijskog delovanja balneoloških faktora. Zbornik uvodnih referata i rezimea I balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Beograd, 1987, 1-9.
16. Mihajlović D, Jovanović T. Neka pitanja teorije i prakse balneoklimatoterapije. III balneoklimatološki kongres Jugoslavije, Vrnjačka Banja, 1993, (Supp. II), 3-8.
17. Popović G, Vidaković S, Mićović J, Živadinović LJ, Popović A. Stone mineralne vode SR Srbije. Zbornik radova II balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Igalo, 1990, 385-388.
18. Mićović J, Radovanović L, Popović G, Vidaković S. Sulfidne vode kraljevačkog regiona i njihova primena. Zbornik uvodnih referata i rezimea I balneoklimatološkog kongresa Jugoslavije, Beograd, 1987.
19. Bokša VG, Boguckij BV. Klimatologija i klimatoterapija, Zdarovja, Kijev, 1980.
20. Gillert O. Hydrotherapie und balneotherapie in theorie und praxis. Richard Pflaum Verlag, Munchen, 1961.

STAVOVI PREMA ALKOHOLIZMU SOME ATTITUDES TOWARDS ALCOHOLISM

Mirko Nikolić

Sažetak. U radu se iznose rezultati 10 godišnje opservacije o stvaranju stavova prema alkoholu kod 70 djece predškolskog i 32 djeteta školskog uzrasta. Istraživanje je pokazalo da se stavovi prema uzimanju alkohola razvijaju uporedo sa razvojem ličnosti i afektivno usvajaju u predškolskom periodu. U daljem životnom periodu stavovi se mogu mijenjati, dopunjavati i oblikovati pod uticajem socijalnih faktora, sa sve manjim stepenom afektivnog usvajanja sa godinama starosti. Na osnovu ovih saznanja zaključujemo da bi se u sklopu prevencije alkoholiizma trebalo raditi sa djecom predškolskog i ranog školskog uzrasta na stvaranju stavova prema alkoholu.

Summary. This work presents the results of a 10-year observation of the forming attitude of 70 children of preschool age and 32 school children towards alcoholism. The investigation has shown that the attitudes towards alcohol consumption develop parallelly with the development of the personality and that they are emotionally accepted in the preschool period. During the growing-up period, attitudes can be changed, enriched or reformed, under the influence of social factors, with lesser and lesser degree of emotional acceptance with the age. On the basis of the knowledge, it is concluded, that within the prevention of alcoholism, there is the necessity of working with children of preschool and primary school age in order to establish the correct attitudes towards the alcoholism.

Ključne reči: Alkoholizam, Djeca

Key words: Alcoholism, Children

Pojam o stavu

Calkinz (1) je prva upotrijebila termin *stav* s ciljem da izrazi konkretne sadržaje prema određenim osobinama putem čulnih, moralnih i fizioloških osobina. *Ja* se nalazi u odnosu prema njegovim objektima kao što su: relacija prijemčivosti, aktivnosti, simpatije i egoizma. U svim ovim terminima objekt je veoma uopšten, ali je zajednički afektivni model i izvjesna vrsta ponašanja u vezi s njim. U kontekstu naših razmišljanja stvaranje stavova prema alkoholizmu podrazumijevao bi naš afektivni odnos prema odobravanju ili neodobravanju uživanja alkohola.

Stav je jedan od termina koji ukazuje na aspekt ličnosti, za koji se misli da može objasniti uporno i dosledno ponašanje pojedinca prema određenoj grupi, kao što je to grupa zavisnika. Dosta se često za isto značenje upotrebljava termin *navika*, mada *navika* ima složeniji sklop i jaču afektivnu komponentu prema određenoj pojavi. Ukoliko su stavovi složeniji, a u njima afektivna strana igra centralnu ulogu onda govorimo o sentimentima. Stavovi su uglavnom trajna opredjelenja koji na jednom kraju imaju jaku emocionalnu

temperamentnu tendenciju, a na drugom kraju ideologiju ili vjerovanje. Kod zavisnika nalazimo oba pomenuta pola. Pitanje, koji je od ovih polova dominantniji u razvoju zavisnosti ostavljam otvorenim. Važna je još jedna ljudska emotivna reakcija prema stavovima, a to je naklonost ili odbojnost; na primjer, pijanog supruga, iz kafane izvodi supruga grubo ga vukući za odjeću. Ta njena radnja nailazi na odobravanje onih koji neodobravaju uživanje alkohola i na osudu onih koji odobravaju uživanje alkohola.

Ličnosti djeteta u razvoju stavova

Erikson (2) je 1973. g. dao šemu od osam stadijuma u razvoju ličnosti koju je Ackerman (3) 1981. g. primjenio na formiranje ličnosti djece u porodicama alkoholičara. Stadijumi kroz koje prolaze djeca alkoholičara na svom putu stvaranja ličnosti su sledeći:

I stadijum: bazično nepovjerenje umjesto bazičnog povjerenja.

II stadijum: stidljivost i sumnja umjesto autonomije,

III stadijum: osjećanje krivice umjesto inicijative,

IV stadijum: osjećanje inferiornosti umjesto samopouzdanja,

V stadijum: konfuzna ličnost umjesto jasnog identiteta,

VI stadijum: izolacija umjesto intimnosti,

VII stadijum: sebičluk, umjesto plemenitosti i

VIII stadijum: razvoj neintegrativne ličnosti.

Potrebno je još da navedemo zapažanja Wegscheider-ove (4, 5) koja je dala opis četiri tipa ličnosti djece koja se razvijaju u alkoholičarskom sistemu:

- porodični heroj,
- žrtveni jarac,
- izgubljeno dijete i
- porodična maskota.

Sva ova djeca mogu imati dobru budućnost samo ukoliko se stave pod nadzor stručnjaka, ili lošu budućnost, ako se prepuste sebi.

Iz dječije psihologije i pedopsihijatrije poznato nam je da je ličnost u svojim glavnim crtama formirana do polaska djeteta u školu (6). U toku rasta i razvoja ličnost se dograđuje i učvršćuje na temelju već formiranih osnovnih crta. U predškolskom periodu formiraju se okvirni stavovi prema raznim životnim i društvenim pojmovima. Tako se formiraju stavovi i prema raznim asocijalnim radnjama i adikcijama, naročito alkoholizmu. Naš interes za pitanje stvaranja stavova prema alkoholu pojavio se kroz rad sa djecom liječenih alkoholičara u Klubu liječenih alkoholičara (KLA).

Cilj ovog rada je, da se iznesu vlastita zapažanja u formiranju stavova prema alkoholizmu kod djece predškolskog i školskog uzrasta.

Ispitanici i metode

Da bi se mogao razumjeti psihoterapijski rad u KLA prvo će biti opisani ambijent i dinamika terapijskog rada u trajanju od dva časa (90 min.). Na četvrtom spratu zgrade Građevinsko-industrijskog kombinata "Kozara" nalazi se velika sala, površine oko 150 m², namjenjena za sastanke. Sala je namještena niskim stolovima i ugodnim foteljama, te je istovremeno moglo da sjedne preko stotinu ljudi. Terapijski sastanci se održavaju ponedjeljkom od 15-17 h. Članovi kluba koji su zaposleni, dolaze na sastanke direktno sa radnog mjesta, a supruge i njihova djeca od kuće i iz škole. Terapijski tim čine neuropsihijatar, pedagog, psiholog, socijalni radnik i medicinska sestra.

Terapijski rad počinje tako što svi učesnici (liječeni alkoholičari, njihove supruge i djeca, terapeuti i predstavnici preduzeća) zajedno ulaze u salu. Pola sata prolazi u spontanim razgovorima i druženju, piju kafe i sokova, a tačno u 15,30 časova počinje terapijski rad. Djeca predškolskog uzrasta odlaze u jedan ugao sale s pedagogom, a supruge svoje igračke i slikovnice, i tamo ostaju oko pola sata. Za to vrijeme pročita se neka priča, razmijene se igračke, ponekad se zapjeva, a zatim se djeca vraćaju roditeljima ili nastave započete igre. Istovremeno, djeca školskog uzrasta razgovaraju sa psihologom. Predmet njihovih razgovora je igra, škola i porodica. Djeca pričaju o roditeljima, učiteljima i nastavnicima, svojim drugovima, pa i o svojim željama i motivima. Razgovori traju 30-40 minuta, a svaki učenik može individualno razgovarati sa psihologom ukoliko to želi. U početku su individualni razgovori bili prava rijetkost, ali su kasnije postajali redovna pojava. I školska djeca se vraćaju svojim roditeljima. I dok se odvija rad sa djecom, istovremeno se radi sa suprugama alkoholičara u jednom od uglova iste sale. Grupu vodi iskusni socijalni radnik. Za to vrijeme terapijski sastanak alkoholičara vodi

neuropsihijatar. Terapijskom sastanku uvek prisustvuje neko od predstavnika uprave preduzeća.

Drugi terapijski čas je zajednički za sve terapijske zajednice. Ovaj čas je planiran za predstavljanje novopridošlih članova KLA, a u nekim slučajevima i ponekog člana iz porodice liječenih alkoholičara. Na terapijskim sastancima čitaju se literarni radovi liječenih alkoholičara i članova njihovih porodica. Radovi su objavljeni u lokalnom listu preduzeća "Kozara" i isticani na panoima zidova sale, te su dostupni čitanju šire publike.

U ovakvom ambijentu koji je podsjećao na lijepo uređen recepcioni prostor dobrog hotela radili smo 10 godina (1972-1982) i po ustaljenom metodološkom pristupu. U pomenutom vremenskom razdoblju kroz KLA je prošlo 102 djeteta, koja su se u klubu zadržavala od 1-5 godina. Od toga je 70 djece započelo dolazak u KLA u predškolskom periodu, a 32 djeteta u školskom periodu.

Rezultati

U toku treće godine dobili smo prve podatke od članova kluba da se djeca koja su bila u KLA protiv uzimanja alkohola u njihovom prisustvu. Ovakva zapažanja članova KLA o svojoj djeci, zainteresovala su terapeuta KLA pa su o ovoj pojavi diskutovali na terapijskim sastancima i došli su do sledećih podataka:

a) djeca su se suprostavljala uzimanju alkohola u njihovom prisustvu,

b) naročito su bila energična da spriječe roditelja alkoholičara da uzme alkohol,

c) djeca predškolskog uzrasta su veći borci u cilju zabrane uzimanja alkohola od djece školskog uzrasta,

d) školska djeca koja u KLA dolaze u vrijeme sedmog i osmog razreda osnovne škole (n=5) su ravnodušna na uzimanje alkohola u njihovom prisustvu, pa čak i roditelja koji je liječen alkoholičar.

Poslije devet godina provedenog rada u KLA ispitali smo 78% djece i došli do identičnih podataka koje smo ranije dobili na terapijskim sastancima. Zanimali su nas i stavovi djece članova KLA koja nisu dolazila u KLA. Najveći broj djece te grupe je imao ravnodušan, pa čak i odobravajući stav prema uzimanju alkohola.

Diskusija

U liječenju alkoholizma provodi se primarna, sekundarna i tercijarna prevencija. Jedna od najvažnijih karakteristika primarne prevencije bilo bi stvaranje stavova protiv uzimanja alkohola. Stavovi se obično formiraju u porodicama alkoholičara i onim sredinama u kojima malo djeteta raste i razvija se. Ukoliko dijete čuje i vidi negativno dejstvo alkohola i njegove posledice na čovjeka-roditelja stvoriti averziju prema alkoholu iz straha da će roditelji umrijeti, a ono ostati samo.

Iz ovog straha razvijaju se stavovi odbojnosti prema alkoholu koji se ugrađuje u njihovu ličnost i zadržavaju kroz cijeli život. U ovu tvrdnju uvjerilo nas je ponovno ispitivanje djece iz uzorka, 12 godina nakon provedene prve opservacije.

Obradili smo 70% djece iz uzorka i našli sledeće:

Stavovi odbojnosti prema alkoholu i alkoholizmu uglavnom isti kao i kod prvog ispitivanja. Većina te djece ne sjeća se vremena provedenog u klubu ili se sjećaju

neodređeno i nejasno, ali su tada razvijeni stavovi ostali isti. To znači da su djeca u predškolskom periodu afektivno odbacila uzimanje alkohola i zahvaljujući takvim stavovima njihovi roditelji trajno apstiniraju.

Djeca ranog školskog uzrasta (od četvrtog razreda osnovne škole) djelimično se sjećaju boravka u klubu, zavisno od uzrasta, a stavovi odbojnosti prema alkoholu su mnogo slabiji u poređenju sa djecom predškolskog uzrasta.

Djeca na kraju osmogodišnjeg školovanja imaju dobra sjećanja o boravku u KLA, ali su njihovi stavovi prema alkoholu neznatni. Ova djeca su ravnodušna prema uzimanju alkohola, čak i njihovih roditelja liječenih alkoholičara.

U toku sekundarne prevencije, za vrijeme hospitalnog ili ambulantnog tretmana alkoholičara, pokušavamo raznim terapijskim metodama djelovati na promjenu stavova alkoholičara, a donekle i njihove socijalne sredine u odnosu na štetno djelovanje prekomjernog konzumiranja alkohola i posledice koje alkoholizam stvara. Naša zapažanja su da se stavovi alkoholičara, pa čak i njihove socijalne sredine, veoma malo mijenjaju u odnosu na uzimanje alkohola i alkoholizam kao pojavu, ali nastavljaju započetu apstinenciju zahvaljujući racionalnim odbranama i usvajajući racionalne pritiske socijalne sredine.

U toku tercijarne prevencije radimo sa porodicama liječenih alkoholičara. I ovdje je glavni cilj promjena stavova članova porodice prema konzumiranju alkohola i alkoholizmu kao pojavi. Upravo u radu sa porodicama alkoholičara, radeći sa najmlađom populacijom, djecom predškolskog i ranog školskog uzrasta, najviše radimo zapravo na primarnoj prevenciji. Polazeći od pomenutih činjenica i teorijskih saznanja, vjerovatno je da se stavovi prema konzumiranju alkohola takođe stvaraju u najranijem životnom periodu - predškolskom dobu. To je period kada mala djeca, igrajući se i živeći u prisustvu članova KLA zapažaju i primaju poruke starijih, pa čak i prepoznaju i njihove misaone metakomunikacione sadržaje.

U tom periodu dječijeg uzrasta stvaraju se stavovi i navike prema nekoj pojavi, koji ostaju trajno u životu

pojedince, uz manja kolebanja i promjene pod uticajem socijalne sredine. Ove "mlade" stavove treba i dalje njegovati i učvršćivati. Za učvršćivanje pomenutih stavova dobro bi došla, pravilno osmišljena i metodološki pripremljena periodična predavanja po školama osnovnog i srednjeg obrazovanja gdje bi se govorilo o oblicima ponašanja mladih ljudi, ne insistirajući na promjeni stavova.

Na osnovu svega iznešenog predlažemo:

a) da se u KLA radi sa djecom najranijeg uzrasta, a ako se to ne može dovoljno je da su prisutni tokom terapijskog sastanka u KLA.

b) da se u sklopu prevencije u borbi protiv zavisnosti računa na ovaj oblik prevencije.

Na kraju ovog rada ističemo da su zapažanja nastala na relativno malom broju slučajeva, i da je ceo uzorak iz jednog KLA gdje se radilo u optimalnim radnim uslovima i s kompletnim terapijskim timom, te da ova zapažanja iznosimo kao prilog u sklopu proučavanja razvoja stavova prema bolestima zavisnosti, a posebno alkoholizma.

Literatura

1. Calkins M. A Comprehensive dictionary of psychological and psychoanalytical terms, Lugmans, Green And Co. LTD. 20 Granfield. Road, Toronto 16. 1958.
2. Erikson E.H. Childhood and Society. Norton, New York, 1963.
3. Ackerman R.J. Children of alcoholics. A guide book for educators, therapists and parents. Learning Publications, Homens Beach, Florida, 1978.
4. Wegscheider S. The family trap. Crystal Minn., Nurturing, 1981.
5. Wegscheider S. Another chance: hope and health for alcoholic families. Palo Alto, California, 1979.
6. Beek-Dvoržak M. O dječijim neurozama do puberteta. Neuroze i njihovo liječenje. Medicinska knjiga, Beograd, 1963.



EFEKTI CITOSTATSKE TERAPIJE NA AKTIVNOST N - ACETIL- β -D- GLUKOZAMINIDAZE U URINU - KLINIČKA ISKUSTVA

CYTOSTATIC THERAPY EFFECTS ON N-ACETYL- β -D- GLUCOSAMINIDASE URINE ACTIVITY-CLINICAL EXPERIENCE

Jasminka Nikolić, Živko Saničanin

Sažetak. Određivana je aktivnost N-acetil- β -D-glukozaminidaze u urinu 50 bolesnika sa dijagnozom malignih tumora i u urinu 50 zdravih ispitanika. Nakon provedenog hemoterapijskog postupka, kod ispitanika sa malignim tumorima, aktivnost N-acetil- β -D-glukozaminidaze u urinu je oko 143% veća u odnosu na aktivnosti koje su utvrđene kod zdravih ispitanika. Nije utvrđena nikakva izraženija povezanost između aktivnosti N-acetil- β -D-glukozaminidaze u urinu i vrste malignog tumora, te vrste i dužine trajanja hemoterapije. Određivanja aktivnosti N-acetil- β -D-glukozaminidaze u urinu mogao bi biti biohemijski marker u procjeni oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula.

Ključne reči: N-acetil- β -D-glukozaminidaza, Citostatici, Nefrotoksičnost, Urin

Summary. N-acetyl- β -D-glucosaminidase urine activity was measured at 50 patients with diagnosed malignant tumors and at 50 healthy subjects. After chemotherapeutic procedure, the patients with malignant tumors had their N-acetyl- β -D-glucosaminidase urine activity increased for approximately 143% compared to those measured in healthy controls. It was not found any significant connection between N-acetyl- β -D-glucosaminidase urine activity and the type of malignant tumor, the kind of chemotherapy and the length of chemotherapeutic treatment. The determination of N-acetyl- β -D-glucosaminidase urine activity can be a significant biochemical marker in the estimation of proximal renal tubule damages.

Key words: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, Citostatics, Nephrotoxicity, Urine

Niz istraživanja nedvosmisleno pokazuje da je aktivnost N-acetil- β -D-glukozaminidaze (NAG, EC 3.2.1.30, 2-acetamido-2-deoksi- β -D-glukozido-acetamido deoksi-glukohidrolaza) pouzdan kliničko-biohemijski parametar za procjenu stepena oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula (1,2,3,4,5). S druge strane, poznato je da niz lijekova djeluje nefrotoksično i to upravo na nivou proksimalnih tubula (5). Rezultati novijih istraživanja pokazuju da je kod bolesnika koji su podvrgnuti hemoterapijskom postupku, što je uključivalo primjenu metotreksata, cisplatine i doksorubicina bila značajno povećana aktivnost NAG u urinu (6). Ovi interesantni podaci su rezultat istraživanja na samo deset ispitanika, pa se pokazalo opravdanim izvršiti slično istraživanje u većoj grupi ispitanika, podvrgnutih liječenju sa citostatcima.

Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj citostatika na aktivnost NAG u urinu, svakako uz komparativnu analizu pomenute enzimske aktivnosti i vrste citostatske

hemoterapije.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na 50 bolesnika (30 muškaraca i 20 žena) liječenih na Onkološkom odjeljenju Kliničko-bolničkog centra u Banjoj Luci. Dijagnoza je postavljena na osnovu patohistološke pretrage. Od 50 ispitanika 43 (86%) je imalo karcinom različite lokalizacije, a preostalih 7 (14%) druge forme malignih tumora. Dvadeset i tri ispitanika su imala karcinom gastrointestinalnog trakta, 10 karcinom dojke, 10 karcinom pluća, a 7 različite forme malignih tumora. Kod 40 ispitanika (80%) utvrđeno je postojanje metastaza. Kontrolna grupa se sastojala od 50 zdravih ispitanika (30 muškaraca i 20 žena), koji nisu imali kontakt sa nefrotoksičnim supstancama.

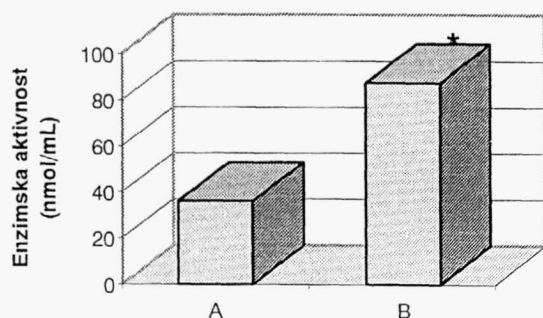
Aktivnost NAG u urinu je određivana fluorimetrijskom metodom uz upotrebu fluorogenog supstrata 4-metilumbeliferil-N-acetil- β -D-glukozaminida, Sigma, St. Louis, USA (4). Sva mjerenja su izvršena na spektrofluorimetru Perkin-Elmer MPF-43A. Aktivnost NAG

u urinu je izražena u nanomolovima (nmol) 4-metilumbeliferona koji se oslobodi enzimskom hidrolizom iz pomenutog fluorogenog supstrata djelovanjem enzima iz jednog mililitra urina, u toku jednog sata na 37°C (nmol 4-MU mL⁻¹ sat⁻¹) (4).

Rezultati istraživanja su statistički određeni pomoću Student-testa, uz prezentovanje vrijednosti aritmetičke sredine i standardne greške srednje vrijednosti.

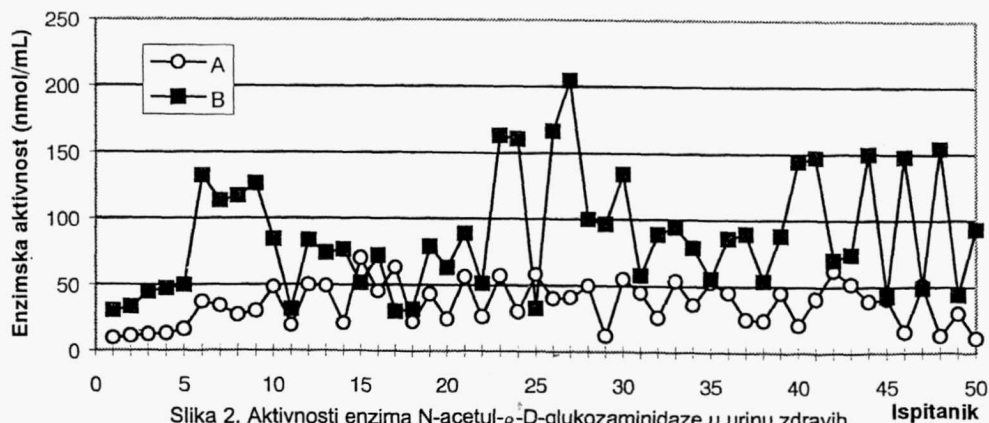
Rezultati

Rezultati pokazuju da je aktivnost NAG u urinu pacijenata sa malignim tumorima, nakon provedenog hemoterapijskog tretmana iznosila 87,49±6,18 nmol/mL, što je 143% više od aktivnosti koja je utvrđena kod kontrolne grupe zdravih ispitanika, a iznosila je 35,97±2,32 nmol/mL (slika 1). Utvrđena razlika je statistički značajna (p<0.001).



Slika 1. Aktivnost enzima N-acetil-β-D-glukozaminidaze u urinu zdravih ispitanika (A) i bolesnika liječenih citostaticima (B).
*, p<0,001

Takođe je utvrđeno da je kod 31 bolesnika nakon provedene citostatske terapije aktivnost NAG u urinu veća od maksimalne vrijednosti koja je određena kod zdravih ispitanika. Raspon vrijednosti aktivnosti NAG u urinu kod kontrolne grupe ispitanika se kretao od 9,5 do 70 nmol/mL, a kod grupe ispitanika sa malignim tumorima, nakon provedenih hemoterapijskih tretmana od 30 do 204 nmol/mL (Slika 2).



Slika 2. Aktivnosti enzima N-acetil-β-D-glukozaminidaze u urinu zdravih ispitanika (A) i bolesnika liječenih citostaticima (B)

Diskusija

Rezultati Goren-a i saradnika (6) ukazuju da kod pacijenata sa dijagnozom osteosarkoma, a koji su podvrgnuti kombinovanom hemoterapijskom tretmanu sa metotreksatom, cisplatinom i doksorubicinom, značajno raste aktivnost NAG u urinu. Pomenuti autori tvrde da je to direktna posljedica nefrotoksičnog djelovanja cisplatine na nivou proksimalnih bubežnih tubula, a što je ranije i eksperimentalno dokazano (7).

Poznato je da čitav niz lijekova djeluje toksično na proksimalne bubrežne tubule (8,9,10,11). Zbog toga je opravdano uvjerenje da je određivanje aktivnosti NAG u urinu pouzdan kliničko-biohemijski parametar u procjeni nefrotoksičnog djelovanja u toku i nakon različitih hemoterapijskih tretmana (5).

NAG je lizozomalni enzim velike molekularne mase usljed čega se glomerularno ne filtrira. Najveća aktivnost ovog enzima nalazi se u ćelijama proksimalnih bubrežnih tubula, čije oštećenje ima za rezultat povećanje enzimurije NAG (12).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je aktivnost NAG u urinu bolesnika sa dijagnozom malignih tumora, a kod kojih je provedena određena vrsta hemoterapijskog tretmana, za 143% uvećana u poređenju sa vrijednostima utvrđenim kod zdravih ispitanika. Kod 31 bolesnika to povećanje je bilo veoma izraženo u poređenju sa najvećom enzimurijom NAG kod zdravih ispitanika. Naši su rezultati u djelimičnoj saglasnosti sa podacima Goren-a i saradnika (6), ali je to istraživanje provedeno na samo 10 bolesnika sa osteosarkomom.

Kod 17 bolesnika, kod kojih smo utvrdili znatno povećanje aktivnosti NAG u urinu, 9 je imalo dijagnozu malignih tumora gastrointestinalnog područja (7 sa utvrđenim metastazama), 4 sa karcinomom pluća (bez podataka o prisutnosti metastaza), 2 sa karcinomom dojke (sa utvrđenim metastazama), 1 sa glioblastomom i 1 sa metastaziranim non-Hodgkin limfomom. Pomenuti bolesnici su podvrgnuti uobičajenom hemoterapijskom tretmanu. Kod 10 bolesnika ove grupe korišteni su 5-fluorouracil i adriamicin, kako u monoterapiji, tako i u kombinaciji sa drugim citostaticima. Kod dva bolesnika ove grupe u hemoterapijsku šemu je bila uključena cisplatina.

Nismo utvrdili bilo kakvu posebno izraženu

povezanost između vrste malignog oboljenja, hemoterapijskog tretmana sa jedne strane i uvećanje aktivnosti NAG u urinu sa druge strane. Ta činjenica ukazuje na mogućnost razmatranja kombinovanog i kumulativnog nefrotoksičnog djelovanja upotrebljivanih citostatika. Svakako, treba istaći da je teško na osnovu jednog kliničko-biohemijskog parametra donositi definitivne procjene opravdanosti njegove upotrebe u onkološkoj praksi. Zato navodimo sugestije Piscator-a (12), koji upućuje na paralelno određivanje aktivnosti NAG u urinu sa drugim markerima tubularne disfunkcije, kao što su β -2-mikroglobulin i alanin-aminopeptidaza u urinu. Takve paralelne provjere više markera tubularne disfunkcije bile bi neophodne u onkološko-kliničkoj praksi, pogotovo u toku dužih kombinovanih hemoterapijskih tretmana, jer bi se na taj način mogla utvrditi rana oštećenja bubrega. Detekcija ranih bubrežnih oštećenja ima preventivni značaj. Za tu svrhu ne može da posluži ni određivanje nivoa ureje i kreatinina u serumu, pa ni klirens endogenog kreatinina. Korišćenje ovakvih uobičajenih parametara u kliničkoj praksi može da ukaže samo na teža oštećenja bubrega, koja su najčešće ireverzibilnog karaktera, a čija je prognoza izvjesna.

Literatura

1. Wellwood JM, Ellis BG, Price RJ, Hammond K, Thompson AE, Jones NF. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in patients with renal disease. *Brit Med J* 1975; 3: 408-411.
2. Price RG. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) as an indicator of renal disease. *Curr Probl Clin Biochem* 1979; 9: 150-163.
3. Hultberg B, Ravnskov U. The excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 33-38.
4. Meyer BR, Fischbein A, Rosenman K, Lorman Y, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 1984; 76: 989-998.
5. Dubach UC, LeHir M, Gandhi R. Use of urinary enzymes as markers of nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1988; 46: 193-196.
6. Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Crom WR, Mayer WH. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase and serum creatinine concentrations predict impaired excretion of methotrexate. *J Clin Oncol* 1987; 5: 804-810.
7. Goren MP, Wright RK, Horowitz ME. Cumulative renal tubular damage associated with cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18: 69-73.
8. Ockwood TD, Bosmann HB. The use of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in human renal toxicology, II, Elevation in human excretion after aspirin and sodium salicylate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 49: 323-336.
9. All-Mirafteb H, Borbuoza M, Bondiou MT, Percheron F. Excretion of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and its isoenzyme B as an indicator of gentamycin nephrotoxicity: relation with animal model. *Path Biol* 1988; 36: 240-244.
10. Mozer JL, Gibey R, Dupond JL, Henry JC. Effects of aminoglycoside antibiotics on urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activity and its isoenzymes. *Path Biol* 1988; 36: 230-234.
11. Tulkens PM. Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Toxicol Lett* 1989; 46: 107-123.
12. Piscator M. Markers of tubular dysfunction. *Toxicol Lett* 1989; 46: 197-204.



PROBLEMI PERINATALNOG PERIODA PREVRREMENO ROĐENOG NOVOROĐENČETA U OKOLNOSTIMA RATA

PROBLEMS IN PERINATAL PERIOD OF PREMATURE BORN INFANTS IN WAR CIRCUMSTANCES

Ljiljana Hotić-Čovičković, Milan Knežević, Danko Kuzmanović,
Ljiljana Solomun, Sandra Lazarević

Sažetak. U radu se analiziraju problemi vezani za perinatalni period u uslovima rata. Perinatalni mortalitet i morbiditet predstavljaju najbolji i najobjektivniji pokazatelj zdravstvene zaštite jednog područja. U periodu rata (1991-1994) smrtnost novorođenčadi na Odjelu za nedonoščad Dječije klinike Banja Luka bila je znatno povišena, a najviša stopa smrtnosti zabilježena je 1994. god. (12.4 % od ukupnog broja liječenih), što je dva puta više u poređenju sa 1989. god. Uz smanjen broj porođaja u godinama rata, povećao se i broj prevremeno rođene djece, a primjetno je povećan broj novorođenčadi male težine i niske gestacione starosti. Svi ovi problemi perinatalnog perioda su direktna posljedica rata kako na novorođenče, tako i na trudnice koje su izložene stresu, uz povećanu psihičku napetost, brigu i strah za najbliže, i opštu nesigurnost.

Ključne reči: Perinatalni period, Prematurni mortalitet, Rat

Summary. In this work there have been analyzed the problems concerning the perinatal period in the war conditions. Perinatal mortality and morbidity are the best indicators of the health care of an area. In the war period (1991-1994) the mortality of newborns at the Department of premature babies of Pediatric Clinic in Banja Luka was significantly increased, and the highest rate of mortality was in 1994 (12.4% of the total number of the treated newborns) that is twice higher than in 1989. Along with the decreased number of deliveries during the war period, the number of premature children was increased, as well as the number of newborns of a small weight and a low gestation age. All of these perinatal period problems are direct consequence of the war on newborns as well as on pregnant women who are exposed to stress together with the increased psychic tension, care and fear for the relatives and a global uncertainty.

Key words: Perinatal period, Perinatal mortality, War

Oštećenja zdravlja u neonatalnom periodu često daju pečat cijelom životu čovjeka, jer se uzroknogih trajnih, tjelesnih, duševnih i socijalnih poremećaja krije u periodu prije i neposredno poslije porođaja. To je posebno aktuelno u današnjem trenutku u okolnostima rata, kada će ratne posljedice u svojim dušama najduže nositi upravo najmlađi. Dobro je poznato da perinatalni mortalitet i morbiditet predstavljaju najbolji i najobjektivniji pokazatelj zdravstvene zaštite nekog područja, i u proporcionalnom su odnosu sa stepenom organizovanosti zdravstvene zaštite (1,2).

Stoga je cilj ovog rada bio da se analiziraju neki aspekti perinatalnog perioda novorođenčeta u uslovima rata sa posebnim osvrtom na mortalitet i morbiditet

novorođenčadi, te da se utvrdi u kojoj mjeri su ratne prilike mogle uticati na perinatalni period.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na Ginekološko-akušerskoj i Pedijatrijskoj klinici, Medicinskog centra Banja Luka, gdje su u periodu od 1989. do 1994. god. analizirani podaci o morbiditetu i mortalitetu novorođenčadi. Od karakterističnih parametara praćeni su: broj prevremeno rođene djece u odnosu na ukupan broj novorođenih, broj preveremeno rođene djece u odnosu na gestacionu dob i porođajnu težinu, smrtnost novorođenčadi, te broj ginekoloških pregleda trudnica. Rezultati su predstavljeni tabelarno, a izraženi su u apsolutnim i relativnim vrijednostima.

Rezultati

Rezultati pokazuju da se na Ginekološko-akušerskoj klinici u Banjoj Luci u periodu prije rata u prosjeku rađalo oko 5000 novorođenčadi, dok se je u periodu od 1989. do 1994. god. broj novorođenčadi značajno smanjivao, da bi 1994. god. bilo rođeno 3420 novorođenčadi. Za razliku od ukupnog broja porođaja, broj prevremeno rođene novorođenčadi se povećao sa 6.1% na 10.3% (tabela 1).

	1989	1990	1991	1992	1993	1994
živorođeni	4890	4924	4523	3758	3670	3420
nedoneseni	293	324	344	356	339	342
	(6,1%)	(7,3%)	(8,1%)	(9,9%)	(9,4%)	(10,3%)

Tabela 1. Broj prevremeno rođenih u odnosu na ukupan broj rođenih u periodu od 1989. do 1994. god.

U odnosu na gestacionu starost, raste i postotak djece rođenih sa trideset nedelja, i veoma malom porođajnom težinom, što je naročito uočljivo za godine rata u odnosu na 1989. god. (tabela 2).

Gestaciona dob	1989	1990	1991	1992	1993	1994
do 30	14 (4,2%)	18 (5,6%)	38 (11,2%)	31 (9,7%)	28 (11,4%)	36 (12,2%)
31-33	27 (8,1%)	42 (12,4%)	50 (14,4%)	66 (19,2%)	62 (24,7%)	77 (22,9%)
34-37	52 (51,8%)	264 (77,1%)	266 (70,2%)	259 (72,4%)	242 (67,2%)	231 (72,4%)

Tabela 2. Prikaz prevremeno rođenih prema gestacionoj dobi u periodu od 1989. do 1994. god.

Ukoliko se izdvoji 1993. god. i poredi sa prvom polovinom 1994. god. primjećuje se da je broj novorođenčadi vrlo male tjelesne težine i niske gestacione starosti bio sličan, što je imalo uticaja na preživljavanje djece (tabela 3). Postoji i značajna razlika u broju ginekoloških ljekarskih pregleda trudnica u toku 1990. god. u poređenju sa 1994. god. Razlika je ogromna, posebno ako se posmatra postotak majki koje su više puta bile na pregledu u toku 1994. god. (10,7%), u odnosu na broj pregleda 1992. god. (67,6%) što se jasno vidi na tabeli 4.

Porođajna težina (g)	1989			1990			1991			1992			1993			1994		
	lečeni	umrli	%	lečeni	umrli	%	lečeni	umrli	%	lečeni	umrli	%	lečeni	umrli	%	lečeni	umrli	%
< 1000	16	13	81.2	25	24	96	18	16	88.8	12	12	100	8	7	87.5	12	11	91.6
1000-1500	47	13	27.6	17	13	76.5	38	17	44.7	39	13	33.3	30	2	6.6	42	13	30.9
1500-2000	91	4	4.3	105	2	1.9	110	6	5.4	64	4	6.2	59	1	1.6	89	11	12.3
2000-2500	198	/	/	223	/	/	159	9	5.6	215	2	0.9	193	3	1.5	135	3	2.2
> 2000	114	/	/	162	/	/	172	/	7	41	1	2.4	35	/	/	28		
Ukupno	466	30	6.4%	532	39	7.3	497	48	9.6	371	32	8.6	325	13	4	306	38	12.4

Tabela 5. Broj umrle novorođenčadi na Odjelu za nedonoščad u odnosu na ukupan broj liječenih u periodu od 1989. do 1994. god.

Porođajna težina (g)	1993			prvih 6 mjeseci 1994		
	rođeni	umrli	%	rođeni	umrli	%
do 1000 g	8	7	87,5	7	6	85,7
od 1000-1500 g	30	2	6,6	15	3	21,4
od 1500-2000 g	59	1	1,6	42	5	16,1
od 2000-2500 g	193	3	1,5	50	2	5,2
više od 2500 g	35	-	-	7	-	-
Ukupno:	325	13	4,0	121	16	13,2

Tabela 3. Ukupan broj umrle novorođenčadi prema porođajnoj težini u 1993. god. i u prvih 6 mjeseci 1994. god.

Broj pregleda	1992		1994	
	broj	%	broj	%
1	9	7,6	25	20,8
2	10	9,4	64	53,7
3	20	16,1	10	8,4
više pregleda	81	67,6	21	10,7

Tabela 4. Broj ginekoloških pregleda kod trudnica u 1992. u poređenju sa 1994. god. (anketirano 120 majki - porodilja)

Broj umrle novorođenčadi na odjelu za nedonoščad u odnosu na ukupan broj liječenih progresivno je rastao sa godinama rata (tabela 5).. Uočava se da je smanjena smrtnost zabilježena u toku 1993. god. kada je Odjel zbog intrahospitalnih infekcija u dva navrata bio zatvaran, a djeca primana na Odjel intenzivne njege.

Diskusija

Kroz istoriju je poznato da se u svim društvenim zajednicama, zaštiti zdravlja djece posvećuje posebna briga društva. Zbog svojih specifičnih bioloških i psihosocijalnih zahtjeva reprodukcije, materinstva i razvoja uopšte, majka i dijete predstavljaju posebno osjetljiv dio stanovništva (3). Perinatalni mortalitet i morbiditet predstavljaju najobjektivniji pokazatelj stanja i organizovanosti zdravstvene zaštite jednog područja, zbog čega se perinatalnom periodu i pridaje veliki značaj (1,2). Podatke o povećanju broja prevremeno rođene novorođenčadi uz smanjen broj porođaja, objašnjavamo prisutnim stresom kod trudnica, budućih majki, koje su izložene psihičkoj napetosti, brizi, strahu za najbliže, i u ne malom broju slučajeva izloženim stresom zbog smrti oca još nerođenog djeteta. Sasvim sigurno, sve ovo može uticati na veću učestalost prevremeno rođene novorođenčadi, što je u skladu sa zapažanjima drugih

autora (4,5,6). Smrtnost novorođenčadi u prvih šest mjeseci 1994. god. je veše od tri puta uvećana u odnosu na 1993. god. što dovoljno govori o uslovima koji su neophodni za preživljavanje ovako rizične grupe.

U zaključku ističemo da su problemi perinatalnog perioda direktna posljedica rata čije će se posljedice još dugo ispoljavati na ukupan život čitavih generacija djece i mladih uopšte.

Literatura

1. Avery GB. Neonatology. Third edition, Lippincot, Philadelphia, 1977.
2. Fujikura T, Kilonsky BL. The significance of meconium staining. Am J Obstet Gynecol 1992; 45: 121-123.
3. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. Perinatology 1990; 10: 50-55.
4. Allen MC, Jones MD. Medical complications of prematurity. Obst Gynecol 1986; 7: 427-430.
5. Baničević M, Joksanović I, Vulović D. Problemi u pedijatriji. Naučna knjiga, Beograd, 1985.
6. Lacy-Gamella T, Donglas M. Klinički priručnik iz pedijatrije, Savremena administracija, Beograd 1990.



OPERATIVNO LIJEČENJE PRELOMA ACETABULUMA THE SURGICAL TREATMENT OF THE ACETABULAR FRACTURES

Zdravko Vlajnić, Jovo Vranić, Vladimir Papić, Žarko Ećim, Ljiljana Jejunić, Predrag Grubor,
Goran Talić, Aleksandar Jakovljević

Sažetak. Cilj rada je bio, da se ocjene rezultati operativnog liječenja preloma acetabuluma i kompariraju sa rezultatima konzervativnog liječenja (trakcijom). U trogodišnjem periodu liječili smo 20 preloma acetabuluma otvorenom repozicijom i unutrašnjom fiksacijom, a 11 preloma konzervativno, trakcijom. U operaciji je korišten zadnji Kocher-Langenbeek-ov pristup. U postoperativnom periodu, primjenjena je suspenziona trakcija poslije 3 do 6 nedelja, dozirano opterećenje poslije 6 do 8 nedelja, a puno opterećenje poslije 12 do 16 nedelja. Komplikacije su bile slijedeće: intraoperativna povreda a. glutea superior kod 1 pacijenta, infekcija kod 1, pareza peroneusa kod 2, heterotopne kalcifikacije I i II stepena kod 11 pacijenata. Pacijenti su postoperativno praćeni 1,5 do 4 godine. Postigli smo slijedeće rezultate: dobar kod 9 pacijenata, zadovoljavajući kod 6 pacijenata, loš kod 5 pacijenata. Pristup prelomima acetabuluma je diskutabilan. Ukoliko se konzervativnim tretmanom, trakcijom može postići dobra kongruencija zglobnih površina, treba ga primjeniti, ukoliko to nije postignuto preporučuje se operativno liječenje (dislokacija veće od 5 mm). Krajnju prognozu određuje veličina osteohondralnog oštećenja. Ukoliko je ono veliko ni operativno liječenje neće postići dobar rezultat, pa se preporučuje ugradnja totalne proteze.

Summary. The aim of this work was to evaluate the results of the surgical treatment and to compare them with results of conservative treatment by traction. During three period we have treated 20 fractures of acetabulum by open reposition and internal fixation, and 11 fractures were treated conservatively. During the operation, the Kocher-Langenbeek approach was applied. In the postoperative period there were applied: suspensive traction after 3 to 6 weeks, measured burdening after 6 to 8 weeks, and a full burdening after 12 to 16 weeks. The complications were as follows: intraoperative injury of a. glutea superior, 1; infection, 1; paresis of n. peroneus, 2; heterotopic calcification of I and II degree according, 11. The patients were postoperatively observed for 1,5 to 4 years. We have achieved the following results: good at 9 patients, satisfying at 6 patients, and bad at 5 patients. The approach to the fractures of acetabulum is discussable. In case the conservative treatment can obtain a good congruence of the joints surfaces, it should be applied, but if it is not achieved, a surgical treatment is recommended (dislocations greater than 5 mm). The final prognosis is determined with the size of an osteochondral damage. If it is a great one, surgical treatment would not obtain a good result, therefore, the implantation of total prothesis is recommended.

Ključne reči: Acetabulum, Prelom, Terapija, Komplikacije

Key words: Acetabulum, Fracture, Therapy, Complications

Prelomi acetabuluma imaju izuzetan značaj kako zbog svojih posljedica koji ostavljaju na funkciju zgloba kuka, tako i zbog mnogobrojnih komplikacija. U početku su prelomi acetabuluma tretirani konzervativno, ekstenzijom, dok je u posljednje vrijeme u određenim indikacijama, prihvaćen operativni tretman jer daje bolje funkcionalne rezultate (1). Ipak, prognozu određuje opsežnost osteohondralnog oštećenja, a ne način liječenja. Ako je ono veliko i operativni tretman daje loš funkcionalni

rezultat. Međutim, operativno liječenje je komfornije za povrijeđenog i skraćuje vrijeme ekstenzije, odnosno ležanja u postelji, a time i broj komplikacija usljed dugotrajnog ležanja. Operativno liječenje ima i svoje komplikacije od kojih su neke veoma opasne (povrijeđe a. gluta superior, duboke flebotromboze karlice). Danas u svijetu postoje striktno indikacije za operativno liječenje ovih preloma, koje su široko prihvaćene (2). Kod nas stavovi nisu ujednačeni i variraju zavisno od kadrovskih potencijala i materijalnih mogućnosti. U manjim centrima prevladava konzervativno liječenje (trakcijom), dok se u većim operativno liječenje široko primjenjuje uz gore navedene indikacije.

Ortopedsko-traumatološko odjeljenje Hirurške klinike, Klinički centar, Banja Luka

Primljeno: 10 jula 1995.god.

Prihvaćeno: 10. oktobra 1995.god.

Pacijenti i metode

U trogodišnjem periodu, od 1. januara 1990. do 31. decembra 1992. god. liječili smo 20 preloma acetabuluma otvorenom repozicijom i unutrašnjom fiksacijom, i 11 pacijenata sa prelomima acetabuluma konzervativno, trakcijom. Konzervativnim načinom tretirali smo prelome sa manjim osteohondralnim oštećenjem, gdje se trakcijom mogla postići zadovoljavajuća repozicija fragmenata, bez dislokacija većih od 5 mm. Od operativno liječenih pacijenata bilo je 18 muškaraca i 2 žene. Lijevi kuk je bio zastupljen kod 13, a desni kod 7 pacijenata. Prosječna starost pacijenata bila je 39 godina. Kod 19 pacijenata uzrok povrede bio je saobraćajni udes, a kod 1 pad. Udružene povrede su bile prisutne kod 6 pacijenata. Prelomi su klasifikovani po Letournel-u i Judet-u (3) pa smo shodno tome razlikovali sledeće prelome: prelom zadnjeg zida kod 8 pacijenata, prelom zadnjeg stuba kod 2, prelom prednjeg stuba kod 1, poprečni prelom kod 3, poprečni i prelom zadnjeg zida kod 5, i prelom oba stuba kod 1 pacijenta.

Indikacije za operativno liječenje preloma bile su: 1. nestabilni zadnji prelom, 2. neadekvatna repozicija glave femura trakcijom, 3. perzistirajuća dislokacija i 4. perzistirajuća bol n. ischiadicus nakon tretmana trakcijom.

Dijagnoza se postavljala rentgenski: AP i polukusi snimci dok je kompjuterizovana tomografija učinjena samo kod 5 pacijenata (4).

U toku prva 24 časa tretirana su 2 pacijenta sa zadnjim nestabilnim prelomom, dok je 18 pacijenata tretirano od 3 do 14 dana poslije povrijeđene. Ovi pacijenti su do operacije liječeni konzervativno. U operativnom tretmanu korišten je Kocher-Langenbek-ov, ileofemoralni, ili glutealni pristup, a zatim je slijedila repozicija i fiksacija preloma. Prelomi oba stuba se veoma teško reponiraju. Fiksacija je rađena sa kompresivnim zavrtnjima, neutralizirajućom polučnom pločom, ili spoljnim fiksatorom sa 4 uporišne tačke kod preloma sa centralnom luksacijom. U postoperativnom periodu pacijenti su tretirani suspenzionom trakcijom 3 do 6 nedelja, poslije 6 do 8 nedelja dozvoljen je dozirani oslonac, a puni oslonac poslije 12 do 16 nedelja. Većina autora smatra da je postoperativna dislokacija prihvatljiva do 2 mm. Funkcionalni rezultati su ocjenjeni po Harris hip score (5) koji uzima u obzir pokretljivost, i to: 1. ograničenje u lakom, srednjem, i jačem stepenu, 2. posttraumaski osteoartritis (gradacije od lako, srednje, do jako izloženog), i 3. periartikularne heterotopne klasifikacije (gradacije od lako, srednje, do jako izraženih), te uzimajući u obzir Brooker-ovu klasifikaciju heterotopnih klasifikacija (6) koja glasi: 0 stepen, nema ektropične kosti; I stepen, malo ostrvo kosti; II stepen, skoro 1 cm između suprotnih površina; III stepen, 1 cm između suprotnih površina; IV stepen, ankiloza.

Rezultati

Funkcionalni rezultati pokazuju da je od 20 pacijenata sa prelomom acetabuluma, nakon hirurškog liječenja, 9 imalo dobar skor, 6 pacijenata je imalo zadovoljavajući, a 5 pacijenata loš skor. Imali smo sljedeće komplikacije kod operativnog liječenja: intraoperativnu povrijeđenu a. glutea superior kod 1 pacijenta, parezu n. peroneus kod 2 pacijenta, heterotopne kalcifikacije I i II stepena kod 11

pacijenata, III stepena kod 2 pacijenta, i jaku posttraumsku artrozu kod 3 pacijenta.

Funkciobalni rezultati konzervativnog liječenja bili su: 8 sa dobrim skorom i 3 sa zadovoljavajućim skorom. Uz napomenu da su konzervativno tretirani pacijenti sa manjim osteohondralnim oštećenjem čija je prognoza znatno bolja. Komplikacije konzervativnog liječenja bile su sljedeće: decubitus na peti kod jednog pacijenta, duboke flebotromboze kod dva, bronhopneumonije kod jednog, heterotopne kalcifikacije I i II stepena kod pet pacijenata.

Diskusija

Indikacije za operativno liječenje preloma acetabuluma su široko prihvaćene u svijetu, ali još uvijek postoje neslaganja o prihvatljivoj dislokaciji medijalnog acetabularnog zida. Ipak, kada je glava femura reponirana, opisani su odlični rezultati konzervativnog liječenja. Ukoliko se radi otvorena repozicija ovih preloma, treba imati na umu infekciju, povrijeđenu nerava, te heterotopnu kalcifikaciju (7). Krajnji rezultati su u vezi sa kvalitetom postignute repozicije, a još više zavise od stepena osteohondralnog oštećenja, tako da velike osteohondralne povrijeđene rezultiraju sa lošim funkcionalnim rezultatom i pored operativnog tretmana. Zadnji prelomi sa dislokacijom kuka i prelomi glave femura zahtijevaju hitni operativni tretman (mali fragment) (8). Heterotopna kalcifikacija zavisi od pristupa i subperiostalnog stripinga, odnosno od otvaranja kapsule zgloba.

Konzervativno liječenje preloma acetabuluma predviđeno je za manja osteohondralna oštećenja, odnosno kada se može postići zadovoljavajuća repozicija glave femura (9,10,11). Ono tada daje bolje funkcionalne rezultate u odnosu na operativno liječenje jer prognoza i zavisi od stepena osteohondralnog oštećenja, ali se na ovaj način ne mogu tretirati svi prelomi acetabuluma. Primjetno je da smo imali znatno manji broj heterotopnih kalcifikacija kod konzervativnog liječenja trakcijom što utiče na funkcionalni rezultat. Kod operativnog liječenja povećani broj heterotopnih kalcifikacija je posljedica subperiostalnog stripinga i otvaranja kapsule zgloba.

Poredeći vlastite rezultate sa rezultatima iz literature, može se primjetiti nešto povećani broj komplikacija, koji je vjerovatno posljedica loših lokalnih uslova, što daje slabiji funkcionalni rezultat u odnosu na podatke iz literature. Imajući u vidu da se radi o maloj seriji (20 preloma) kao i ratne uslove te brojke su relativne.

U zaključku ističemo da je pristup prelomima acetabuluma još uvijek diskutabilan. Ukoliko se konzervativnim tretmanom, trakcijom može postići dobra kongruencija zglobnih površina treba ga primijeniti, a ukoliko to nije postignuto preporučuje se operativno liječenje (dislokacije veće od 5 mm). Krajnju prognozu liječenja određuje veličina osteohondralnog oštećenja. Ukoliko je ono veliko, ni operativno liječenje ne može postići dobar rezultat, pa se preporučuje ugradnja totalne proteze (12) mada je i to diskutabilno.

Literatura

1. Tile M. Fractures of the acetabulum. Orthop Clin North Am 1980; 11: 481-506.

2. Mommsen U, Jungbluth KH, Thiessen C. Ergebnisse operativ versorgter Acetabulum frakturen. Hefte zur Unfallheilkund 1985; 174: 460-471.
3. Letournel E., Judet R. Translated and edited by Elson RA. Fractures of the acetabulum. Berlin, Springer Verlag, 1981.
4. Lasinger O. Fractures of the acetabulum: a clinical, radiological and experimental study. Acta Orthop Scand 1977; Suppl 165-170.
5. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty: an endresult study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg (Am) 1969; 51-A: 737-7558.
6. Brooker AF., Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. J Bone Joint Surg (Am) 1973; 55-A: 1629-1632.
7. Bosse MJ., Poka A. Reinert CM, et al. Heterotopic ossification as a complication of acetabular fracture: prophylaxis with low dose irradiation. J Bone Joint Surg (Am) 1988; 70-A: 1231-1237.
8. Epstein HC, Wiss DA, Cozen L. Posterior fracture dislocation of the hip with fractures of the femoral head. Clin Orthop 1985; 201: 9-17.
9. Heeg M, Oostvogel HJM, Klasen HJ. Conservative treatment of acetabular fractures: the role of the weight-bearing dome and anatomic reduction in the ultimate results. J Trauma 1987; 27: 555-559.
10. Heeg M, Klasen HJ, Visser JD. Acetabular fractures in children and adolescents. J Bone Joint Surg (Br) 1989; 71-B: 418-421.
11. Tripton WW, D'Ambrosia RD, Rule GP. Non-operative management of central fracture-dislocations of the hip. J Bone Joint Surg (Am) 1975; 57-A: 888-893.
12. Ulrich C, Burri C, Neugebauer R. Primare Alloarthroplastik bei Acetabulum frakturen. Unfallchirurg 1986; 89: 49-56.



MYXOMA PENDULUM RACEMOSUM ATRII SINISTRI CORDIS LEFT ATRIAL PEDUNCULATED POLYPOID MYXOMA

Aleksandar M. Lazarević, Mladen Goronja, Milivoj Đurđević, Vinka Janković, Đorđo Stojičić,
Milovan Milanović, Nikola Mrkobrada, Sandra Lazarević

Sažetak. Autori su prikazali bolesnicu sa grozdistim, polipoidnim miksomom lijeve pretkomore koji se prezentovao simptomima bubrežne embolije i ponavljanim sinkopama. Nakon što je dijagnoza postavljena uz pomoć dvodimenzionalne ehokardiografije, učinjena je ekscizija velikog prolapsirajućeg miksoma koji je bio pričvršćen za međukomorsku pregradu nasuprot ovalne jame. Dvodimenzionalna ehokardiografija je postala metoda izbora u evaluaciji pacijenata sa primarnim i sekundarnim tumorima srca.

Summary. The authors presented a patient with left atrial polypoid myxoma with the symptomatology of renal embolisation and repeated syncope. After the diagnosis had been established by two-dimensional echocardiography, a successful operative excision of large prolapsing myxoma attached to the interatrial septum in the region of the fossa ovalis by a long stalk was done. Two-dimensional echocardiography has become the method of choice for evaluating patients with primary and secondary tumors of the heart.

Ključne riječi: Miksom srca, Ehokardiografija, Tumori srca

Key words: Cardiac myxoma, Echocardiography, Cardiac tumors

Učestalost primarnih tumora srca u opštoj populaciji je relativno niska i kreće se od 0,001 do 0,33% (1). Miksomi predstavljaju 35-50% svih benignih srčanih tumora i 25% svih tumora i cista srca i perikarda (1). *Myxoma cordis* (od grčke riječi *myxa*=sluz) je najčešći benigni i uopšte primarni tumor srca u odraslih koji potiče od primitivnih, multipotentnih mezenhimnih ćelija parijetalnog sub-endokarda (2).

Miksomi mogu da se jave na endokardu bilo koje srčane šupljine, a rijetko se javljaju na zaliscima (3,4). Oko 80% miksoma je lokalizovano u lijevoj pretkomori i preko 90% su solitarni (1). Multipli tumori mogu da se jave u istoj ili u različitim šupljinama (5). Druga najčešća lokalizacija miksoma je desna pretkomora, dok se veoma rijetko javljaju u lijevoj ili desnoj komori-u oko 5% slučajeva (1). Ovi tumori mogu da budu sesilni ili na peteljci (6). Komorski miksomi su češće sesilni, dok su pretkomorski obično sa peteljkom, koja može biti kraća ili duža (3). Duža peteljka omogućava pokrete tumora između pretkomore i komore (3). Pretkomorski miksomi obično polaze od pretkomorskog septuma u predjelu

nasuprot ovalne jame (lijeva pretkomora) ili limbusa ovalne jame (desna pretkomora) (2). Druge pretkomorske lokalizacije uključuju aurikule lijeve i desne pretkomore, te prednji i stražnji zid (2). Postoje dvije vrste miksoma na peteljci u pretkomorama srca: glatki, zaokrugljeni, loptasti miksom koji rijetko daje embolije i polipoidni, grozdasti čije se resice lako otkidaju i dovode do čestih embolija bilo u sistemske ili u plućnoj cirkulaciji (2).

Klinička manifestacija miksoma zavisi od njegove lokalizacije, veličine i pokretljivosti (1,7). Simptomi i znaci mogu biti ekstrakardijalni (opšti), kao npr. povišena tjelesna temperatura, gubitak težine, anemija i policitemija, artralgijska, ubrzana sedimentacija eritrocita, povišen nivo serumskih imunoglobulina, Raynaud-ov fenomen, trombocitopenija, trombocitoza, znakovi sistemske periferne embolizacije, plućne embolije, paroksizmi bizarnog ponašanja, vrtoglavice i drugi (2,7,8,9,10,11,12).

Kardijalni simptomi i znaci, kao što je navedeno, prvenstveno zavise od lokalizacije tumora (2,3,13). Najčešće zastupljeni simptomi i znaci mogu se svrstati u tri grupe: simptomi i znaci valvularnih ili subvalvularnih stenoza i regurgitacija, simptomi i znaci aritmija, te simptomi i znaci srčane dekompenzacije (8,13,14). Osobina ove heterogene grupe simptoma i znakova je mijenjanje sa promjenom položaja tijela, iako to ne mora

Kardiološki odsjek, Interna klinika, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka

Primljeno: 15. septembra 1995. god.

Prihvaćeno: 9. novembra 1995. god.

biti konstantan nalaz (15). Cilj ovog rada je prikaz grozdastog miksoma lijeve pretkomore u bolesnice sa ponavljanim sinkopama i znacima embolije bubrega.

Prikaz slučaja

Bolesnica K.H., 54 godine, domaćica iz okoline Prijedora, je upućena na Kardiološki odsjek Interne klinike u Banjoj Luci zbog bržeg zamaranja, gušenja, lupanja srca i stezanja u grudnom košu. Osam mjeseci prije prijema u našu ustanovu bolesnica je ispitivana i liječena u lokalnoj bolnici i otpuštena sa završnim dijagnozama: *Sedimentatio accelerata*. *Pyelonephritis chronica*. *Anaemia secundaria*. *Infiltratio pulmonis basalis bilateralis*. Razlog za tadašnji prijem su bili "jaki bolovi u slabinskom predjelu i drhtavica". Na kontrolnom pregledu (nakon sedam mjeseci), otkriven je holosistolni šum nad apeksom, te je bolesnica zbog sumnje na endokarditis i insuficijenciju mitralne valvule upućena u našu ustanovu.

Dva mjeseca pred prijem bolesnica je primjetila da se brže zamara prilikom obavljanja svakodnevnih poslova, uz osjećaj gušenja, lupanja srca i pritisak u grudima pri naporu. Izuzevši prethodno bolničko liječenje, bolesnica nije ranije bolovala. Udata je i majka dvoje djece. Naknadno je od bolesnice dobiven anamnestički podatak da je dva dana pred prvu hospitalizaciju uz jake, gotovo neizdržive bolove u slabinskom predjelu, primjetila da je mokraća svijetlo crvene boje. Za vrijeme boravka na odsjeku bolesnica je u tri navrata kratkotrajno izgubila svijest u sjedećem položaju.

U objektivnom nalazu bolesnica je bila afebrilna, eupnoična, normostenične konstitucije, koža i vidljive sluznice su bile urednog kolorita. Akcija srca je bila ritmična, uz frekvencu od 70/min., prvi ton naglašen, široko rascijepljen, a holosistolni šum se čuo u široj apikalnoj regiji, intenziteta 4/6. Arterijski pritisak je bio 115/70 mmHg, a periferni puls je bio dobro punjen. Ostali nalaz je bio u granici normale.

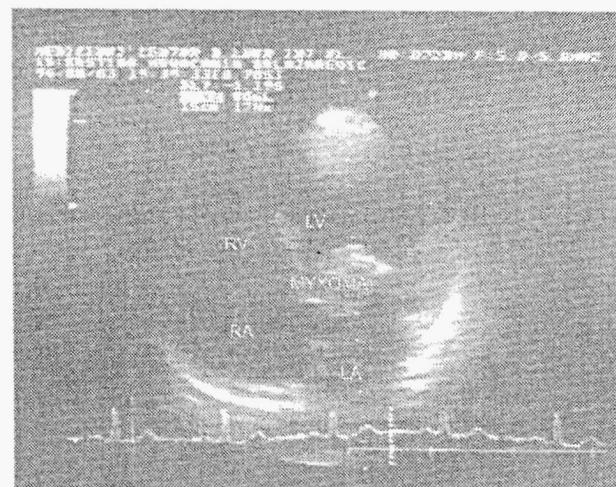
Dvanaestokanalni elektrokardiogram u miru je bio normalan sa sinusnim ritmom, i intermedijarnom električnom osovinom. Standardni rendgenski posteroanteriorni snimak pluća i srca je pokazao uvećanu sjenu srca trouglastog oblika, zaravnjenog srčanog struka i uredan nalaz na oba plućna krila. Rutinski laboratorijski nalazi nisu odstupali od normalnih vrijednosti, izuzevši ubrzanu sedimentaciju eritrocita (35/51) i leukocitozu ($10 \times 10^9/L$). Ehotomografski nalaz gornjeg abdomena i bubrega je bio uredan (nije bilo elemenata koji bi govorili u prilog hroničnog pijelonefritisa, ili nefrolitijaze). Takođe je bio uredan nalaz nativne snimke urotrakta i intravenozne urografije.

Ehokardiografski nalaz je pokazao grozdasti miksom na peteljci u lijevom atriju, pripojen na međupretkomorskom septumu nasuprot ovalnoj jami, koji prolabira u lijevu komoru u svakoj dijastoli (slike 1 i 2). Registrovana je i mitralna regurgitacija koja je procijenjena na 2+. Zbog djelimične opstrukcije otvora mitralne valvule tumorom, registrovan je ubrzan protok krvi kroz valvulu u dijastoli, što imitira stenozu blažeg stepena. Lijeva komora i pretkomora su bile dilatirane, ali očuvane globalne sistolne funkcije. Bolesnica je zadržana na odsjeku do odlaska na Kliniku za kardiovaskularnu hirurgiju "Dedinje" u Beogradu, gdje je urađena transezofagealna ehokardiografija (TEE) i potvrđena uputna

dijagnoza: *Myxoma pendulum racemosum atrii sinistri cordis* i uspješno izvršena ekstirpacija tumora, a histološki nalaz je potvrdio dijagnozu miksoma.



Slika 1. U parasternalnom uzdužnom presjeku lijeve komore vidi se ehogena masa koja ispunjava lijevu pretkomoru. LA, lijeva pretkomora; LV, lijeva komora; AO, aorta; RV, desna komora; IVS, međukomorski septum



Slika 2. U apikalnom presjeku četiri šupljine vidi se tumorska masa koja prolabira u lijevu komoru. LA, lijeva pretkomora; LV, lijeva komora; RA, desna pretkomora; RV, desna komora

Diskusija

Prikazana je bolesnica sa polipoidnim miksomom lijeve pretkomore. Razlog slanja u bolnicu je bio "novootkriveni" holosistolni šum nad apikalnom regijom i sumnja na bakterijski endokarditis. Nakon ehokardiografski postavljene dijagnoze uspješno je izvršena resekcija grozdastog miksoma vezanog peteljkom za međupretkomorsku pregradu.

Miksom lijeve pretkomore može da simulira niz drugih oboljenja, npr. reumatska oboljenja mitralne valvule (mitralnu stenozu i regurgitaciju), endokarditis, cerebrovaskularna oboljenja, plućnu hipertenziju, reumatsku groznicu, miokarditis, vaskulitis (1,8,9).

Kardijalni simptomi koji preovladavaju slični su onima kod mitralne stenoze i regurgitacije (dispneja, zamor, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, akutni plućni edem, kašalj, hemoptizije, prekordijalni bolovi (7,8). Značajno je da se simptomi javljaju u paroksizmima, intermitentnog su karaktera i mogu da variraju sa promjenom položaja tijela (15). Mogu se javiti i gubitak težine, sinkopa, periferne embolije, ubrzana sedimentacija eritrocita, anemija i drugi simptomi i znaci (7,8,9,10,16). U konkretnom slučaju miksom je simulirao endokarditis, odnosno reumatsku mitralnu insuficijenciju. Bolesnica je u toku boravka na odsjeku imala tri kratkotrajna, iznenadna gubitka svijesti u sjedećem položaju u čijoj pozadini smatramo da stoji miksom. Anamnestički podaci o "jakim bolovima u slabinama, praćenih drhtavicom" koji su bili razlog za prvu hospitalizaciju, uz naknadno saopštenje o pojavi hematurije uz bolove, dva dana pred prijem, bi govorili u prilog bubrežne embolije.

Zaključak

Jednodimenzionalna, a naročito dvodimenzionalna transtoraksna ehokardiografija su pouzdane i za bolesnika sigurne dijagnostičke metode koje daju informacije o lokalizaciji, veličini, obliku, pripoju, mobilnosti i konzistenciji miksoma lijeve pretkomore. Kolor i kontinuirana Doppler ehokardiografija omogućuju procjenu hemodinamskih posljedica valvularne opstrukcije ili insuficijencije uzrokovane tumorom. Primjena transezofagealne ehokardiografije pruža bolji uvid u obe pretkomore (naročito aurikule) i međupretkomorski septum, te omogućuje bolju vizualizaciju tumora i mjesta njegovog pripoja. Kateterizacija srca, kao potencijalno opasna metoda, zbog moguće povrede tkiva miksoma i posljedične embolizacije, nije neophodna u bolesnika sa pretkomorskim miksomima, pogotovo ako se radi o mlađim bolesnicima u kojih je vjerovatnoća koronarne bolesti mala.

Literatura

1. McAllister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. In: Atlas of tumor pathology. Armed forces institute of pathology, Washington DC, Fascicle 15, Series 2, 1978: 1-144.
2. Kanjuh V, Ostojić M, Seferović P, Tucaković G, Vasiljević J. Miksom srca. Patološka morfologija i

- morfološko-klinička korelacija. U: Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M. Kardiologija. Zavod za izdavačku delatnost, Beograd, 1994: 729-740.
3. Erichetti A, Weyman AE. Cardiac tumors and masses. In: Weyman AE ed. Principles and practice of echocardiography. Lea&Febiger, Philadelphia, 1994: 1135-1177.
 4. Gosse P, Herpin D, Roudat R et al. Myxoma of the mitral valve diagnosed by echocardiography. Am Heart J 1986; 111: 803-805.
 5. McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV et al. The significance of multiple, recurrent, and "complex" cardiac myxomas. Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 389-396.
 6. Heath D. Pathology of cardiac tumors. Am J Cardiol 1968; 21: 315-327.
 7. Harvey WP. Clinical aspects of cardiac tumors. Am J Cardiol 1968; 21: 328-343.
 8. Fisher J. Cardiac myxoma. Cardiovasc Rev Rep 1983; 9: 1195-1201.
 9. Schweiger MJ, Hafer JG Jr, Brown R, Gianelly RE. Spontaneous cure of infected left atrial myxoma following embolisation. Am Heart J 1980; 99: 630-634.
 10. Branch CL Jr, Laster DW, Kelly DL Jr. Left atrial myxoma with cerebral emboli. Neurosurgery. 1985; 16: 675-680.
 11. Gonzalez A, Altieri PI, Marquez EU, Cox RA, Castillo M. Massive pulmonary embolism associated with right ventricular myxoma. Am J Med 1980; 66: 795-798.
 12. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Ross J. Clinical and echocardiographic features of right atrial masses. Am Heart J 1984; 107: 745-758.
 13. Rosenzweig A, Harrigan P, Popović AD. Left ventricular myxoma simulating aortic stenosis. Am Heart J 1989; 117: 962-963.
 14. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Neufeld HN. Coronary arterial embolus from left atrial myxoma. Am J Cardiol 1984; 52: 1392-1393.
 15. Colucci WS, Braunwald E. Primary tumors of the heart. In: Braunwald E. ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Saunders, 1992: 1451-1461.
 16. Gershlick AH, Leech G, Mills PG, Leathan A. The loud first heart sound in left atrial myxoma. Br Heart J 1984; 52: 403-407.

Zahvalnica. Autori izražavaju zahvalnost dr Aci Hotiću za korisne primjedbe koje su nam pomogle u pisanju ovog rada, dr Branku Dikiću, gospođi Mari Erceg i gospodinu Rajku Kasagiću uz čiju je pomoć obezbjeđena nabavka ehokardiografske sonde.

BIOLOŠKI EFEKTI JONIZUJUĆEG ZRAČENJA I MOGUĆNOSTI MEDIKAMENTOZNE ZAŠTITE

BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION AND POSSIBILITIES OF CHEMICAL RADIOPROTECTION

Silva Dobrić

Sažetak. U radu su prezentovana najnovija shvatanja o patogenezi radijacione povrede, kao medikamentozne radioprotekcije. Posebno je istaknut radioprotektor WR-2721 (etiofos, gamafos, amifostin) koji se, zbog sposobnosti selektivnog nakupljanja u zdravom u odnosu na tumorsko tkivo, danas klinički ispituje u onkoloških bolesnika podvrgnutih radioterapiji i citostatskoj terapiji tumora. Pored toga, ispituju se i kombinacije ovog protektora s drugim jedinjenjima u cilju postizanja što veće efikasnosti i smanjenja njegovih neželjenih efekata. Vrše se i klinička istraživanja vezana za izradu odgovarajućih farmaceutskih oblika WR-2721 koji će obezbediti najbolju bioraspoloživost leka posle oralne primene. Osim WR-2721, danas se dosta ispituju i njegova dva strukturna analoga, poznata pod šiframa WR-3689 i WR-151327. Oba radioprotektora ispoljavaju efikasnost sličnu onoj od WR-2721, ali WR-3689 ima prednost što je manje toksičan, dok WR-151327 pokazuje bolju zaštitu od neutronske zračenja.

Ključne reči: Jonizujuće zračenje, Radioprotekcija, WR-2721, Amifostin

Summary. In this work there were presented the current concepts of pathogenesis of radiation injury as well as chemical radioprotection. It is particularly emphasized the radioprotector WR-2721 (known as ethiofos, gammafos and amifostine) which is nowadays, because of its ability of selective accumulation in normal tissues vs. tumor ones, clinically examined at oncologic patients treated by tumor radiotherapy and chemotherapy. Along with this, there have been examined the combinations of its protector with other radioprotective compounds in order to obtain higher effectiveness and lower incidence of adverse effects. There have been performed clinical trials in order to obtain the appropriate drug formulations of WR-2721 which will enable an adequate bioavailability of drug after the oral administration. Along with WR-2721, its two structural congeners, radioprotectors WR-3689 and WR-151327 are also examined. Both radioprotectors possess satisfactory radioprotective properties, but WR-3689 is less toxic than WR-2721, and WR-151327 has better protection from neutron radiation.

Key words: Ionizing radiation, Radioprotection, WR-2721, Amifostine

Period posle II svetskog rata karakteriše intenzivan razvoj u gotovo svim oblastima ljudske delatnosti. Posebno se to može reći za razvoj nuklearne tehnologije koja upravo u tom razdoblju doživljava pun procvat. Danas je praktički nemoguće zamisliti funkcionisanje mnogih industrijskih, medicinskih i vojnih postrojenja i opreme bez korišćenja nuklearne energije i radioaktivnog materijala. Kao posledica toga stalno je prisutna opasnost od mogućih nuklearnih akcidenata i radioaktivne kontaminacije životne sredine. Stoga se već duže vreme intenzivno proučavaju efekti jonizujućeg zračenja na živu materiju, kao i mogućnosti njihovog sprečavanja ili, bar, delimičnog ublažavanja.

Medicinsko odeljenje, Vojnotehnički institut, Katanićeva 15, 11000 Beograd

Primljeno: 10. oktobra 1995. god.

Prihvaćeno: 24. oktobra 1995. god.

Bioški efekti jonizujućeg zračenja

Jonizujuće zračenje može da ošteti živu materiju na dva načina: 1) direktno, predajom energije zračenja biomolekuli, usled čega dolazi do njenog fizičko-hemijskog ili funkcionalnog oštećenja, i 2) indirektno, preko prethodno stvorenih jona i slobodnih radikala koji, kao visoko reaktivni intermedijeri, stupaju u interakcije s biomolekulama dovodeći do njihovog strukturnog ili funkcionalnog oštećenja. Na molekularnom nivou ova oštećenja manifestuju se kao ekscitacija ili jonizacija molekula, kidanje hemijskih veza ili, pak, intramolekularno ili intermolekularno unakrsno povezivanje. Kao rezultat toga dolazi do značajnih promena u ćelijskim funkcijama, a u slučaju težih, neregularnih oštećenja i do ćelijske smrti (1).

Smatra se da se veći deo oštećenja prouzrokovanih jonizujućim zračenjem odvija indirektnim putem tj. posredstvom zračenjem indukovanih slobodnih radikala. U ozračenom organizmu oni uglavnom nastaju kao posledica radiolize vode koja čini najveći deo (70% do 90%) gotovo svih ćelija. Kao najreaktivniji radiolitički produkti vode spominju se hidroksilni radikal (OH), hidrirani elektron /e-(aq)/ i vodonik radikal (H). Između njih, hidroksilni radikal, zbog izuzetno visoke reaktivnosti i količine koja se stvori tokom radiolize vode, smatra se posebno štetnim za biomolekule (2,3).

U prisustvu koseonika jonizujuće zračenje indukuje stvaranje takođe reaktivnih kiseoničnih i peroksidnih radikala. Njihova koncentracija zavisi od stepena oksigenacije ozračenih ćelija. Stoga je i razumljivo što u dobro oksigenisanim ćelijama zračenje prouzrokuje veći stepen oštećenja od onog koji se viđa u uslovima hipoksije (2,3).

Dosadašnja istraživanja pokazala su da su od svih ćelijskih struktura na zračenje najosetljiviji dezoksiribonukleinska kiselina (DNK), enzimi i ćelijska membrana.

Radijaciona oštećenja DNK mogu da budu raznovrsna: promene u strukturi purinskih i pirimidinskih baza, kidanje jednog ili oba lanca DNK, gubitak baza, unakrsno povezivanje lanaca DNK itd. Ove promene, zavisno od njihovog tipa i obima, ispoljavaju se na različite načine uključujući i mutagenezu, kancerogenezu i, konačno, smrt ćelije (3). Na sličan način zračenje može da ošteti i enzimske makromolekule menjajući njihov kako strukturni, tako i funkcionalni integritet, što će se, zavisno od važnosti pojedinog enzimskog sistema za ćeliju, u većoj ili manjoj meri odraziti na ćelijsku viabilnost (3).

Lipidna peroksidacija je glavni proces koji se javlja u membranama ozračenih ćelija. Kao rezultat tog procesa nastaju kratkolančani derivati masnih kiselina i drugi lipidni nusprodukti. Nadalje, dolazi do unakrsnog povezivanja lipida s lipidima, proteina s proteinima, ali i povezivanja tipa lipid-protein. Veoma često vidja se i oksidacija aminokiselina, kao i denaturacija proteina. Funkcionalno, ove promene rezultiraju promenama u fluidnosti i permeabilnosti membrana, usled čega može da dođe do oslobađanja potentnih fizioloških medijatora u vanćelijski prostor. Teška oštećenja funkcionalnog i strukturnog integriteta ćelijske membrane obično vode ka smrti ćelije (3,4).

Joć 1959. godine ustanovljeno je da je osetljivost pojedinih ćelija prema zračenju direktno proporcionalna njihovoj reproduktivnoj aktivnosti, a inverzno proporcionalna stepenu njihove diferenciranosti (5). To je i razumljivo ako se uzme u obzir da je na zračenje najosetljivija ćelijska struktura upravo molekula DNK. Zbog toga prilikom ozračenja najpre stradavaju ćelije hematopoetskog sistema, zatim gastrointestinalnog trakta, a tek na kraju ćelije mišićnog i nervnog tkiva. Kao rezultat ovih promena u ozračenom organizmu javlja se niz patoloških znakova i simptoma, nazvanih akutna radijaciona bolest (ARB), koji se mogu podeliti u tri karakteristična klinička sindroma: hematopoetski, gastrointestinalni i neurovaskularni (6).

Hematopoetski sindrom karakteriše smanjenje svih ćelija u perifernoj krvi s posledičnom anemijom, smanjenjem imunog odgovora i povećanom sklonosti ka infekcijama. Limfociti, na zračenje najosetljiviji ćelijski elementi prvi reaguju, pa se vrlo često njihov broj u

perifernoj krvi uzima kao pokazatelj radijacionog oštećenja, odnosno pokazatelj mogućeg ishoda ARB (Tabela 1).

Tabela 1. Broj limfocita u prvih 3-5 dana posle zračenja kao indikator radijacionog oštećenja i ishoda (modifikovano prema 7)

Broj limfocita u mm ³ krvi	Prognoza ARB
>1500	Primljena doza zračenja neće da prouzrokuje značajnije povrede. Lečenje nepotrebno.
1000 - 1500	Potrebna tretman zbog istovremene granulocitopenije i trombocitopenije.
500 - 1000	Teži oblik ARB. Osobu treba hospitalizovati i preduzeti sve mere da se smanji opasnost od hemoragija i krvarenja.
< 500	Primljena doza zračenja može da bude fatalna. Osobu treba odmah hospitalizovati i preduzeti sve mere da se preduprede komplikacije zbog izražene pancitopenije.
Nedetektabilni	Primljena supralethalna doza zračenja. Preživljavanje malo verovatno.

Gastrointestinalni sindrom javlja se kad dođe do oštećenja epitelnih ćelija tankog creva. Manifestuje se teškim prolivima, dehidracijom, elektrolitskim disbalansom i teškim infekcijama zbog nesmetanog prelaska bakterija iz lumena creva u cirkulaciju (6). Teži oblici ovog sindroma, čak i uz preduzete mere lečenja, imaju veoma lošu prognozu.

Neurovaskularni sindrom postaje manifestan kad organizam apsorbuje supralethalne doze zračenja. Karakterišu ga masivna destrukcija radioosetljivih tkiva, teška krvarenja, toksemija, kardiovaskularna i respiratorna insuficijencija i, opšte uzev, teški poremećaji svih funkcija u organizmu. Ovo je apsolutno letalna forma ARB i, zavisno od primljene doze zračenja, smrt može da nastupi unutar 1 do 6 dana posle zračenja (6).

Osim od radioosetljivosti pojedinih ćelija i tkiva obim radijacione povrede zavisi i od ukupno apsorbovane doze zračenja, njene brzine i distribucije u organizmu, kao i od vrste zračenja. Viša doza zračenja, ozračenje celog tela i apsorbovanje određene doze odjednom uvek će prouzrokovati veći stepen oštećenja od onog koji se javlja u uslovima nižih doza zračenja, ozračenja samo jednog dela tela, te ozračenja istom dozom frakcionisano, kroz duži vremenski period (6).

Medikamentozna zaštita od jonizujućeg zračenja

Problem zaštite od jonizujućeg zračenja datira još od vremena kad su prvi put uočena njegova štetna dejstva na živi organizam. U međuvremenu razrađeni su različiti postupci i mere zaštite pri rukovanju izvorima zračenja kojima se uspelo rizik od eventualnog radijacionog oštećenja svesti na najmanji mogući nivo. Međutim, ostao je problem zaštite u akcidentalnim i ratnim uslovima kad

se očekuju ekstremno visoke doze zračenja i ozračenje većeg dela stanovništva. Sličan problem javlja se i kod primene jonizujućeg zračenja u terapijske svrhe, kada usled dejstva zračenja stradava ne samo tumorsko, već i zdravo tkivo. Zbog toga se već duži niz godina intenzivno ispituju jedinjenja koja bi, data preventivno, bila u stanju sprečiti ili, bar donekle, ublažiti znakove i simptome ARB i na taj način obezbediti veće šanse za preživljavanje ozračenih.

Do danas je ispitano više hiljada takvih jedinjenja. Između njih najbolju protektivnu efikasnost i relativno dobru podnošljivost ispoljili su derivati cisteamina, radioprotektori poznati pod nazivom aminotioli ili WR-protektori, po imenu istraživačkog instituta američke armije Walter Reed u kojem je izvršena prva sinteza ovih jedinjenja. Oni dolaze u formi estra s fosfornom kiselinom (Tabela 2), jer im ta forma obezbeđuje veću stabilnost, nižu toksičnost i bolju tkivnu penetraciju. U organizmu, pod uticajem enzima alkalne fosfataze, prelaze u slobodne tiole koji su nosioci protektivnog dejstva (9).

Tabela 2. Zaštitna efikasnost najpoznatijih aminotiolskih radioprotektora u miša (modifikovano prema 9)

Radio-protektor	Strukturna formula	DRF*
Cisteamin	$H_2N(CH_2)_2-SH$	1.7
WR-638	$H_2N(CH_2)_2-S-PO_3H_2$	2.0
WR-2721	$H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_2-S-PO_3H_2$	2.7
WR-3689	$CH_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_2-S-PO_3H_2$	2.2
WR-77913	$H_2NCH_2CHOHCH_2-S-PO_3H_2$	2.0
WR-151327	$CH_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3-S-PO_3H_2$	1.9

*Dozno redukcionni faktor = $\frac{LD50 \text{ zračenja uz protektor}}{LD50 \text{ zračenja bez protektora}}$

Aminotioli ne mogu da spreče ekstremno brzu direktnu apsorpciju energije zračenja od strane pojedinih tkiva, ali mogu da spreče indirektna oštećenja neutralizacijom slobodnih radikala, da repariraju direktno ili indirektno nastale lezije, odnosno da olakšaju oporavak oštećene ćelije. Mehanizam kojim ostvaraju pomenute efekte veoma je složen. Smatra se da oni deluju na različitim nivoima u organizmu. Na molekularnom nivou uklanjaju slobodne radikale pre nego što ovi stupe u reakciju s biomekulama (10,11). Takođe, u stanju su da predaju svoj lako promenljiv vodonik oštećenoj molekulu, da se vežu za kritične strukture u ćeliji, prvenstveno DNK, čineći ih stabilnijim i otpornijim na zračenje (10). S tim u vezi stoji i sposobnost stvaranja mešovitih disulfida između proteina sa SH-grupom i aminotiola što je uslov za očuvanje strukturnog i funkcionalnog integriteta mnogih enzima čija funkcija zavisi od intaktne SH-grupe (10). Na fiziolosko-biohemijskom nivou ovi protektori, izazivajući hipoksiju, hipotermiju i inhibiciju enzima koji učestvuju u replikaciji DNK, smanjuju metaboličke i deobene procese u ćeliji i time povećavaju njenu otpornost prema zračenju. Oni, nadalje, potiskivaju endogena tiolna jedinjenja, u prvom redu glutation, iz njihovih veza sa ćelijskim proteinima i na taj način im povisuju koncentraciju u ćeliji. Ova jedinjenja, zahvaljujući

oslobođenoj SH-grupi, mogu tada da ispolje sopstveni radioprotektivni efekat (10,11).

Radioprotektor WR-2721 (amifostin)

Kao što se vidi iz Tabele 2 od najpoznatijih aminotiolskih radioprotektora najbolju protektivnu efikasnost ispoljava aminopropilni derivat cisteamina, poznat pod šifrom WR-2721 i nazivima etiofos, gamafos i amifostin. Poslednjih godina naziv amifostin prevladava u literaturi i pod tim imenom je ovaj radioprotektor i uvršten u poslednje izdanje čuvene Martindale-ove Ekstra Farmakopeje (12). Osim komparativno bolje efikasnosti u zaštiti od jonizujućeg zračenja u odnosu na srodna jedinjenja i prihvatljive toksičnosti, amifostin poseduje sposobnost selektivnog nakupljanja u zdravom u odnosu na tumorsko tkivo (13), radi čega je postao posebno interesantan za primenu kod bolesnika na radioterapiji i terapiji citostaticima. U tom smislu u poslednjih 10-ak godina sprovedena su brojna klinička ispitivanja ovog jedinjenja u onkoloških bolesnika koji teško podnose terapiju zračenjem i pojedinim citostaticima. Tako je ustanovljeno da amifostin, dat 15 do 30 min pre zračenja i/ili citostatske terapije, značajno redukuje njihove štetne efekte na zdravo tkivo (14,15,16,17,18,19). Posebnu efikasnost ispoljio je u ublažavanju neželjenih efekata ciklofosfamida (hematotoksičnost) i cisplatine (nefro- i neurotoksičnost), pa je u SAD i registrovan, pod nazivom Ethyol[®], kao adjuvans ovim citostaticima u lečenju bolesnika sa karcinomom ovarija i metastatskim melanomom (20). Istraživanja s amifostinom u bolesnika podvrgnutih radio- i citostatskoj terapiji i dalje se nastavljaju o čemu svedoče i najnoviji izveštaji iz stručne literature (21,22,23,24,25,26,27,28,29).

Uporedo s kliničkim ispitivanjima vrše se i obimna predklinička ispitivanja ovog leka u sprečavanju mutacija i sekundarnih tumora koji mogu nastati kao posledica izlaganja zračenju i citotoksičnim lekovima (30,31,32). Osim toga ispituju se i različite kombinacije amifostina s drugim lekovima u cilju postizanja što bolje zaštite, uz istovremeno smanjenje neželjenih efekata protektora. Naime, radioprotektivna efikasnost amifostina raste s porastom doze, ali, nažalost, to dovodi do ispoljavanja niza neželjenih efekata od kojih su najznačajniji: mučnina, povraćanje, hipotenzija, pospanost, crvenilo kože, groznica i hipokalcemija (15,17,33). Dosadašnja ispitivanja pokazala su da kombinacije amifostina sa selenom (34,35,36), prostaglandinima (37), imunomodulatorima (35,36,38,39) i Ca-antagonistima (40,41,42) obezbeđuju veći stepen zaštite, nego što se postiže primenom samog protektora, što omogućuje njegovu primenu u nižim, a time i podnošljivijim dozama.

Danas se ulažu veliki napor i u pripremi oralne formulacije amifostina, jer, nažalost ovaj protektor ima veoma lošu bioraspoloživost i, shodno tome, slab protektivni efekat posle oralne primene. Ovo je posledica njegove hidrolitičke razgradnje u kiselom želučanom soku i daljnje razgradnje u zidu creva pod uticajem intestinalne alkalne fosfataze (43). Ako se ovome pridoda i razgradnja u jetri, normalno je da u sistemsku cirkulaciju, a odatle u ćelije širom organizma, stižu relativno male količine intaktnog leka. Aktivni metabolit amifostina, inače poznat pod šifrom WR-1065, znatno je toksičniji od svog prethodnika i slabo prodire u ćelije (44), što objašnjava slabe protektivne efekte amifostina nakon oralne u

poređenju s parenteralnom primenom. Stoga se danas radi na izradi acidorezistentnog oralnog oblika uz dodatak inhibitora intestinalne alkalne fosfataze i drugih pomoćnih jedinjenja koja će omogućiti što bolju i kompletniju resorpciju protektora iz digestivnog trakta (43). Oralni oblik radioprotektora, zbog jednostavnosti primene, od posebne je važnosti u slučajevima masovne upotrebe koja se očekuje u uslovima nuklearnih akcidenata u miru ili u ratu.

Pored amifostina danas se radiobiološka istraživanja sprovode i sa njegovim strukturnim analogima. Posebna pažnja usmerena je na radioprotektore WR-3689 i WR-151327 (Tabela 2) zbog njihovih relativno dobrih protektivnih osobina, ali i činjenice što je WR-3689 manje toksičan od amifostina (9), odnosno što WR-151327 ispoljava bolju zaštitu od neutronske zračenja, nego amifostin (45, 46). Kako neutronske zračenje, u pravilu, dovodi do težih oštećenja tkiva nego npr. X ili gama zračenje, svakako da je razvoj protektora s izraženim antineutronske dejstvom od posebne važnosti, pogotovo danas kad postoji neutronska bomba i kad neutroni nalaze sve veću primenu u radioterapiji (47,48).

Literatura

- Holahan EV jr. Cellular radiation biology. In: Conklin JJ, Walker RI, editors. Military Radiobiology. Orlando-Toronto: Academic Press, 1987; 87-110.
- Greenstock CL. Redox processes in radiation biology and cancer. Radiat Res 1981; 86:196-211.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47:412-26.
- Edwards JC, Champan D, Cram WA, Ytvin MB. The effects of ionizing radiation on biomembrane structure and function. Prog Biophys Mol Biol 1984; 43:71-93.
- Bergonie J, Tribondeau L. Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. Radiat Res 1959; 11:587.
- Dobrić S, Cvetković M, Milovanović SR. Acute radiation disease - Symptomatology and medical care. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1994; 2:713-22.
- Conklin JJ, Walker RI. Diagnosis, triage, and treatment of casualties. In: Conklin JJ, Walker RI, editors. Military radiobiology. Orlando-Toronto: Academic Press, 1987; 231-40.
- Sweney TR. A survey of compounds from the antiradiation drug development program of the U.S. Army Medical Research and Development Command. Washington: Walter Reed Inst Res, 1979.
- Giambarresi L, Jacobs AJ. Radioprotectants. In: Conklin JJ, Walker RI, editors. Military radiobiology. Orlando-Toronto: Academic Press, 1987; 265-301.
- Bacq Zm, Goutier R. Mechanism of action of sulfur-containing radioprotectants. Brookhaven Symp Biol 1967; 20:13-42.
- Copeland ES. Mechanism of radioprotection. A review. Photochem Photobiol 1978; 28:838-44.
- Reynolds JEF, editor. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London-The Pharmaceutical Press, 1993; 1336.
- Yuhás JM, Storer VB. Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J Natl Cancer Inst 1969; 42:331-5.
- Blumberg AL, Nelson DF, Grankowski M, Glover D, Glick JH, Yuhás JM, Kligerman MM. Clinical trials of WR-2721 with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8:561-3.
- Turrisi AT, Glover D, Hurwitz S, Glick J, Norfleet AL, Weiler C, Yuhás JM, Kligerman MM. The final report of the phase I trial of single dose WR-2721, S-2-(amino-propylamino)ethyl phosphorothioic acid, intravenous infusion. Cancer Treat Res 1986; 70:1384-93.
- Glover D, Fox KR, Weiler C, Kligerman MM, Turrisi A, Glick JH. Clinical trials of WR-2721 prior to alkylating agent chemotherapy and radiotherapy. Pharmac Ther 1988; 39:3-7.
- Glover D, Glick JH, Weiler C, Hurowitz S, Kligerman MM. WR-2721 protects against the hematologic toxicity of cyclophosphamide: A controlled phase II trial. J Clin Oncol 1986; 4:584-8.
- Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D. WR-2721 + high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 1987; 5:574-8.
- Kemp GM, Glover DJ, Schein PS. The role of WR-2721 in the reduction of combined cisplatin and cyclophosphamide toxicity. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9:67.
- Bennett D, editor. Drug evaluations. Annual 1991. Milwaukee: American Medical Association, 1991; 72.
- Glick J, Kemp G, Rose P, McCulloch Wm, Scheffler B, Schein P. A randomized trial of cyclophosphamide and cisplatin + WR-2721 in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:109.
- Gill I, Muggia F, Parker R, Reed E, den Engelse L. WR-2721 pretreatment protects against the marrow toxicity of carboplatin and cisplatin. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:132.
- Mehta M, Storer B, Schiller JH. Phase II study of WR-2721/cisplatin/vinblastine followed by thoracic radiation (TRT) and WR-2721 in Stage III NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12:359.
- Lewis D. A review of the use of chemoprotectants in cancer chemotherapy. Drug Saf 1994; 11:153-62.
- Wasserman TH. Radiotherapeutic studies with amifostine (Ethyol). Semin Oncol 1994; 21 (5 Suppl 11):21-5.
- Capizzi RL, Scheffler BJ, Oster W, Habboubi N, Schein PS. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from Cisplatin. Proceedings of the Ninth Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment; 1995 Aug 22-26; Oxford (Great Britain).
- McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T, Devi S, Rubin P. A Pilot study using amifostine before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. Proceedings of the Ninth Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment; 1995 Aug 22-26; Oxford (Great Britain).
- Oster W, Habboubi N, Scheffler B, Capizzi RL, Schein PS. Amifostine (WR-2721; Ethyol) protects patients with advanced ovarian cancer from chemotherapy-related haemotoxicity and non-haematologic toxicities (nephro, neuro, ototoxicity).

- Proceedings of the Ninth Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment; 1995 Aug 22-26; Oxford (Great Britain).
29. Douay L, Hu c, Giarratana M-C, Bouchet S, Conlon J, Capizzi RL, Gorin N-C. Amifostine improves the antileukemic therapeutic index of mafosfamide: Implications for bone marrow purging. Proceedings of the Ninth Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment; 1995 Aug 22-26; Oxford (Great Britain).
 30. Grdina D, Sigdestad CP. Radiation protectors: The unexpected benefits. *Drug Metabol Rev* 1989; 20:13-42.
 31. Kataoka Y, Bašić I, Perrin J, Grdina D. Antimutagenic effects of radioprotector WR-2721 against fission-spectrum neutrons and ⁶⁰Co gamma-rays in mice. *Int J Radiat Biol* 1992; 61:387-92.
 32. Carnes BA, Grdina D. In vivo protection by the aminothiols WR-2721 against neutron-induced carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 1992; 61:567-76.
 33. Kligerman MM, Glover D, Turrisi AT, Norfleet AI, Yuhás JM, Coia LR, Simone C, Glick JH, Goodman RL. Toxicity of WR-2721 administered in single and multiple doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:1773-6.
 34. Weiss JF, Hoover RL, Kumar KS. Selenium pretreatment enhances the radioprotective effect and reduces the lethal toxicity of WR-2721. *Free Radic Res Commun* 1987; 3:33-8.
 35. Weiss JF, Kumar KS, Walden TL, Neta R, Landauer MR, Clark EN. Advances in radioprotection through the use of combined agent regimens. *Int J Radiat Biol* 1990; 57:709-22.
 36. Patchen ML, MacVittie TJ, Weiss JF. Combined modality radioprotection: The use of glucan and selenium with WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:1069-75.
 37. Hanson WR. Radiation protection of murine intestine by WR-2721, 16,16-dimethyl prostaglandin E2, and the combination of both agents. *Radiat Res* 1987; 111:361-73.
 38. Patchen ML, Alesandro MM, Chirigos MA, Weiss JF. Radioprotection by biological response modifiers alone and in combination with WR-2721. *Pharmac Ther* 1988; 39:247-54.
 39. Patchen ML, MacVittie TJ, Jackson WE. Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR-2721. *Radiat Res* 1989; 117:59-69.
 40. Milovanović SR, Dobrić S, Milovanović A, Cvetković M. Uticaj nekih radioprotektivnih supstancija na efikasnost WR-2721 u zaštiti pacova od jonizujućeg zračenja. U: Zbornik radova, XVI Jugoslovenski simpozijum o zaštiti od zračenja; 1991 28-31. maj; Neum: Jugoslovensko društvo za zaštitu od zračenja; 173-6.
 41. Dobrić S, Milovanović SR. Mogućnosti potenciranja zaštitnog dejstva radioprotektora WR-2721. U: Zbornik radova, XVIII Jugoslovenski simpozijum o zaštiti od zračenja; 1995 24-26. maj; Budva: Institut VINČA, Jugoslovensko društvo za zaštitu od zračenja; 359-62.
 42. Milovanović SR, Dobrić S. Protective effects of Ca-antagonist verapamil and aminothiol radioprotector WR-2721 in irradiated rats. Proceedings of the Ninth Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment; 1995 Aug 22-26; Oxford (Great Britain).
 43. Geary RS, Swynnerton NF, Timmons SF, Mangold DJ. Characterization of ethiofos absorption in the rat small intestine. *Biopharmaceutics Drug Disposit* 1991; 12:261-74.
 44. Geary RS, Swynnerton NF, Timmons SF, Mangold DJ. Characterization of WR-1065 absorption in the rat small intestine. *Biopharmaceutics Drug Disposit* 1991; 12:275-84.
 45. Sigdestad CP, Grdina DJ, Connor AM, Hanson WR. A comparison of radioprotection from three neutron sources and ⁶⁰Co by WR-2721 and WR-152327. *Radiat Res* 1986; 106:224-33.
 46. Steel LK, Jacobs AJ, Giambarresi LI, Jackson WE. Protection of mice against fission neutron irradiation by WR-2721 or WR-151327. *Radiat Res* 1987; 109:469-78.
 47. Koićki S. Terapija malignih oboljenja snopovima brzih neutrona i lakih jona. Beograd: Institut VINČA, 1989.
 48. Frim O, Šobić V. Klinički osnovi terapije teškim česticama. U: Andrić S, Spaić R, urednici. *Ciklotroni u medicini*. Beograd: Institut VINČA, 1993; 233-43.



LEČENJE RESPIRATORNIH INFEKCIJA IZAZVANIH NOVOM BAKTERIJSKOM VRSTOM *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS CAUSED BY NEW BACTERIAL SPECIES *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Miloš P. Stojilković

Sažetak. Ovaj pregledni članak ima za cilj da opiše bakteriološke karakteristike nove vrste hlamidija *Chlamydia pneumoniae* i da ih poveže sa kliničkom slikom u obolelih ljudi, kao i sa rezultatima *in vitro* i *in vivo* ispitivanja njihove osetljivosti prema antibioticima. Kroz pregled literature o kliničkim studijama dovodi se, kad se radi o infekcijama koje izaziva *Chlamydia pneumoniae*, u pitanje delotvornost uobičajenih shema davanja eritromicina ili tetraciklina, koje se inače uspešno koriste u lečenju mikoplazmatskih respiratornih infekcija. Ovo je posledica i do 30 puta manje osetljivosti *Chlamydia pneumoniae* prema makrolidima, u poređenju sa *Mycoplasma pneumoniae*. Kako je klinički nemoguće razlikovati da li se radi o hlamidijskoj ili mikoplazmatskoj respiratornoj infekciji, a kako se neretko u takvih bolesnika nađe i mešovita infekcija, nameće se potreba revizije doktrine lečenja zaraznih bakterijskih pneumonija. One bi trebalo da se leče u odraslih doksiciklinom ili eritromicinom 2 g dnevno tokom 2-3 sedmice ili azitromicinom 1.5 g tokom 5 dana, a u dece suspenzijama eritromicina ili klaritromicina tokom 10-14 dana.

Ključne reči: *Chlamydia pneumoniae*. Respiratorne infekcije, Terapija

Neposredni povod za ovo oglašavanje bio je veoma zanimljiv članak autora Margaret R. Hammerschlag, koji se pojavio u septembarskom broju časopisa Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1). Cilj ovog minireview-a bio je da se sumiraju dosadašnja saznanja o osetljivosti na antibiotike bakterije *Chlamydia pneumoniae* (u daljem tekstu *C. pneumoniae*), kao i da se daju praktične preporuke za lečenje infekcija donjih delova disajnih puteva hlamidijskog porekla. Smatrao sam neophodnim da te stavove ovde prenesem, sagledane kritički kroz

Summary. The aim of this review is to depict bacteriologic characteristics of a new chlamydial species *Chlamydia pneumoniae* and to correlate them with the clinical picture in infected humans, as well as with the results of *in vitro* and *in vivo* investigation of its susceptibility to antimicrobial agents. Through the survey of the literature on clinical studies the efficacy of standard erythromycin or tetracycline treatment schedules, sufficient to treat mycoplasmal infections, is questioned when *Chlamydia pneumoniae* infections are concerned. It is a consequence of up to 30 times smaller susceptibility to macrolides of *Chlamydia pneumoniae* than *Mycoplasma pneumoniae* strains. Since it is impossible to differentiate clinically chlamydial and mycoplasmal respiratory infections, and bearing in mind that mixed chlamydial/mycoplasmal respiratory infections are common, a need for reevaluation of the therapeutic doctrine of community-acquired respiratory infections is imposed. They should be treated at adults with doxycycline or erythromycin in a daily dose of 2 g during 2-3 weeks or with azithromycin in a daily dose of 1.5 g during 5 days, and at children with a suspension of erythromycin or clarithromycin during 10-14 days.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, Respiratory infections, Treatment

napisu drugih autora i postojeću terapijsku doktrinu.

Hlamidije su bakterije, koje su ne tako davno smatrane i nazivane Bedsonia virusima (2). Razloga za to bilo je više. Pre svega, hlamidije imaju svojstvo da u inficiranim ćelijama stvaraju inkluzije, kao i mnogi virusi. Pored toga, one se ne dele prostom deobom, već imaju složen reprodukcijski ciklus, u okviru koga postoje dva oblika - vanćelijsko elementarno telo i unutarćelijsko retikularno telo, koje je sadržano u membranski vezanoj bazofilnoj inkluziji (3). U skladu sa tim je i potreba da se hlamidije iz infektivnog materijala umesto na uobičajene bakteriološke podloge, zasejavaju u pileći embrion, odnosno u kulture ćelija, kakve su rendgenski ozračene ćelije sinovije zgloba (McCoy) ili ćelijska linija čovečijeg karcinoma dojke (HeLa) (2). Međutim, ovi obligatni

unutarćelijski paraziti poseduju i brojne bakterijske odlike, koje ih odlučujuće čine različitim od virusa. Pre svega, imaju i RNK i DNK, ćelijski zid i ribosome slične gram-negativnim bakterijama, a osetljive su prema nekim antibioticima (4). Zato su i svrstane u red *Chlamydiales*, porodica *Chlamydiaceae*, rod *Chlamydia*, koji obuhvata tri vrste: *C. trachomatis*, *C. psittaci* i *C. pneumoniae* (3).

I dok prve dve vrste hlamidija izazivaju dobro poznate bolesti (trahom i inkluzioni konjunktivitis, brojne forme genitalnih infekcija i limfogranuloma venereum) u ljudi, odnosno pneumonije u ptica i ljudi (ornitoza-psitakoza), za treću se ispostavilo da je uzročnik respiratornih infekcija u dece i mlađih odraslih ljudi. Joseph E. Smadel bio je još 1943. godine pretpostavio da postoji "virus" iz grupe trahom-limfogranuloma venereum, koji je striktno patogen za ljude i koji se kapljično prenosi sa jednog čoveka na drugog i izaziva atipične pneumonije slične psitakozno-ornitozi (5). I zaista, takav soj hlamidija je uskoro pronađen i privremeno nazvan TWAR. Oznaka je nastala sažimanjem oznaka dvaju izolata ovog agensa: TW-183 (sa Tajvana, dobijen 1965. godine u toku studije efikasnosti vakcine protiv trahoma iz brisa oka deteta iz kontrolne grupe) i AR-39 (dobijen 1983. godine iz brisa ždrela studenata Univerziteta u Vašingtonu obolelih od faringitisa). Pošto je bilo odmah očigledno da se ne radi o soju *C. trachomatis*, TWAR je proglašen sojem *C. psittaci* (6). Tek su finije biohemijske analize pokazale da je TWAR zapravo poseban species hlamidija i da se DNK njegovih sojeva sa DNK sojeva ostalih dveju vrste hlamidija poklapa manje od 10%, uz međusobno preklapanje DNK njegovih sojeva od oko 94% (7). Ovo saznanje je 1989. godine rezultovalo i zvaničnom konstatacijom Graystonovog istraživačkog tima da je TWAR zapravo nova, treća, vrsta roda *Chlamydia* - *C. pneumoniae* (8). Zbog toga se infekcije ovom hlamidijom i mogućnosti njihovog lečenja ne pominju u 10. (9) i 11. (4) izdanju Harrisonovog udžbenika interne medicine (iz 1983., odnosno 1987. godine), ali se zato pominju u 12. (10) i 13. (3) izdanju ovog referentnog udžbenika (iz 1991., odnosno 1994. godine).

Smatra se da *C. pneumoniae* izaziva oko 10% svih upala pluća i da predstavlja jedan od 4-5 najčešćih uzročnika ovog sindroma. Pored njega, ova hlamidija može da uzrokuje i: bronhitis, faringitis i sinusitis, mada izgleda da infekcija *C. pneumoniae* uglavnom prolazi ili asimptomatski, ili kao blago respiratorno oboljenje (11). Upala pluća protiče uglavnom kao atipična pneumonija, veoma slična onoj koju izaziva *Mycoplasma pneumoniae* (u daljem tekstu *M. pneumoniae*) i pripada zaraznim pneumonijama, koje se stiču u životnoj i radnoj sredini ("community-acquired pneumonia") (1). Pojavi bolesti često prethodi upala gornjih disajnih puteva. Pacijenti se žale na povišenu temperaturu i suvi, neproduktivni kašalj. Auskultacijski nalaz je često oskudan, broj leukocita je obično normalan, a sedimentacija ubrzana. Rengdenski se uočavaju segmentni infiltrati (3).

Za uspostavljanje čoktrine antibiotikskog lečenja svake infektivne bolesti neophodni su čvrsti kriterijumi za postavljanje njene dijagnoze, kao i za procenu brzine njenog povlačenja. U tom smislu su Grayston i saradnici 1990. godine postavili jasne serološke kriterijume za postavljanje dijagnoze akutne infekcije *C. pneumoniae*: 1) postoji četvorstruki porast titra IgG antitela, 2) postoji titar IgM antitela 1:16 ili 3) titar IgG antitela je 1:512 (11). Međutim, autorka prvocitiranog minireview-a smatra serološke kriterijume nedovoljnim i zalaže se za

postavljanje dijagnoze na osnovu pozitivnog nalaza bazofinih inkluzija u kulturama ćelija kao jedinom sigurnom dokazu hlamidijske infekcije. Tome u prilog govori i nalaz da u samo 22% dece sa ovako direktno dokazanom hlamidijskom infekcijom i astmom postoji pozitivan titar specifičnih antitela u serumu (12). Takvo stanovište, međutim još nisu prihvatile Administracija za hranu i lekove (FDA) i Društvo za infektivne bolesti SAD, u čijim preporukama stoji da za postavljanje dijagnoze infekcije *C. pneumoniae* nije neophodna primena kultura ćelija u cilju izolacije hlamidije iz bolesničkog materijala (13). Uprkos tome, autorka je insistirala u komentaru kliničkih studija na izolaciji hlamidija kao jedinom kriterijumu postojanja, odnosno nestanka infekcije. Ovo je tim opravdanije, jer su kliničke studije, kojima je za cilj bilo postavljeno utvrđivanje terapijske efikasnosti pojedinih antibiotika u bolesnika sa hlamidijskim respiratornim infekcijama, veoma retke.

Osetljivost *C. pneumoniae in vitro* uglavnom se poklapa sa onom u *C. trachomatis*, sa izuzetkom rezistencije ove prve na sulfonamide. U članku Hammerschlagove (1) dat je pregled svih dosadašnjih *in vitro* studija, iz kojih sledi da se minimalne inhibicijske koncentracije (engleski MIC) pojedinih antibiotika ne razlikuju u zavisnosti od toga da li je antibiotik u medijum dodavan pre hlamidija ili posle njih, sa izuzetkom ciprofloksacina, kod koga je MIC bio oko 8 puta manji u slučaju prethodnog dodavanja antibiotika u medijum (2 prema 16 mg/l). Svi ispitivani tetraciklini (tetraciklin, doksiciklin, minociklin), makrolidi (eritromicin, azitromicin, klaritromicin, roksitromicin) i hinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin, fleroksacin, lomefloksacin, tetrafloksacin, sparfloksacin, OPC17116) bili su *in vitro* efikasni prema *C. pneumoniae*. Rezultati za β -laktamske antibiotike su unekoliko kontradiktorni; oni ne menjaju životnost hlamidija (MIC je veoma visok), ali uspešno sprečavaju stvaranje inkluzija u ćelijama kulture, tako da tako merena minimalna hlamididna koncentracija (engleski MCC) iznosi 0.1-0.2 za penicilin, a 0.8-1.6 za ampicilin, što odgovara otprilike MCC za azitromicin, odnosno ofloksacin. Poseban problem je različita osetljivost raznih sojeva *C. pneumoniae* prema istom antibiotiku. U jednoj studiji, koja je uključivala izolate iz različitih geografskih lokaliteta, pokazano je da MIC za klaritromicin varira između 0.004 i 0.25 mg/l, pri čemu je ipak za oko 90% tih sojeva MIC 0.031 mg/l. Analizom svih tih izveštaja moglo bi da se dođe do zaključka da bi u budućnosti među makrolidima trebalo da se najviše očekuje od klaritromicina (14) i azitromicina (15), a među hinolonima od sparfloksacina i OPC-17116 (16). Tome u prilog govori i podatak da je sparfloksacin bio na modelu eksperimentalne hlamidijske pneumonije u leukopeničnih miševa efikasniji od ostalih hinolona, ali i od eritromicina i minociklina (17).

Izveštaji o rezultatima kliničke primene antibiotika u lečenju infekcija izazvanih *C. pneumoniae* su retki. U nekima od njih se govori o terapijskom neuspehu uobičajenih terapijskih režima eritromicina, tetraciklina i doksiciklina, koji su inače delotvorni protiv infekcija izazvanih *C. trachomatis* i *M. pneumoniae*. Grayston i saradnici (6) preporučili su 1986. godine peroralno davanje eritromicina 1 g dnevno tokom 5-10 dana, što se na kraju ispostavilo da je nedovoljno. Zato su isti autori kao alternativu predložili tetraciklin 2 g dnevno tokom 7-10 dana, ali efikasnost ove sheme nije potvrđena (6). Kasnije se ispostavilo da pacijenti sa akutnom

respiratornom bolešću izazvanom *C. pneumoniae*, nisu postali asimptomatski, niti seronegativni nakon dvonedeljne kure lečenja eritromicinom, odnosno jednomesečne medikacije tetraciklinom ili doksiciklinom (18).

Postoje trenutno samo tri kliničke studije, u kojima su infekcije *C. pneumoniae* lečene uspešno, prve dve na deci, a treća na odraslima. U prvoj, još uvek nepublikovanoj studiji, čiji je koautor i sama autorka pomenute minirevije, poređena je delotvornost desetodnevne primene oralnih suspenzija eritromicina 40 mg/kg dnevno i klaritromicina 15 mg/kg dnevno u dece (3-12 godina) sa radiografski potvrđenom pneumonijom (19). Od 33 dece sa pozitivnom kulturom 14 je lečeno eritromicinom, a 19 klaritromicinom. Hlamidija je bila eradikovana iz nazofarinksa u 12 (86%) dece u prvoj grupi i u 15 (79%) u drugoj grupi, ali su se i preostala deca klinički oporavila i kod svih se radiogram normalizovao. U drugoj studiji na deci sa astmom 12 dece (5-15 godina) lečeno je suspenzijom eritromicina 50 mg/kg dnevno tokom 14 dana ili suspenzijom klaritromicina 15 mg/kg dnevno tokom 10 dana (12). Po završetku lečenja svih šestoro dece iz eritromicinske grupe bili su obesklečeni, kao i 5 od 6 iz klaritromicinske grupe. Kod 9 (75%) eradikacija uzročnika je dovela do značajnog poboljšanja astme. U studiji na odraslima u 16 od 62 (26%) obolelih od pneumonije ili bronhitisa kulturom je dokazana infekcija *C. pneumoniae* (20). Svi su lečeni azitromicinom u ukupnoj dozi od 1.5 g tokom 5 dana. U 12 od 16 (75%) pacijenata došlo je do eradikacije uzročnika iz nazofarinksa, pri čemu je i kod preostala četiri bolesnika bio vidljiv klinički oporavak, iako se kod dvojice radilo o kombinovanoj infekciji i *C. pneumoniae* i *M. pneumoniae*.

Nejasno je zašto su antibiotski režimi, inače efikasni protiv *C. trachomatis in vivo* neuspešni protiv *C. pneumoniae*, kad su im MIC *in vitro* veoma slični. Klaritromicin je najefikasniji *in vitro*, a dobro prodire u ćelije, dok se azitromicin veoma dobro raspodeljuje u tkivima, što bi u kliničkoj primeni trebalo da im donese prednost pred eritromicinom, što upravo iznesene studije nisu potvrdile. Pretpostavka da do eradikacije uzročnika u opisanim studijama u nekih bolesnika nije došlo zbog razvoja rezistencije opovrgnute su kultivacijom tih izolata, odnosno sojeva i testiranjem njihove senzitivnosti *in vitro*. To znači da su kod tih pacijenata verovatno radilo o nedovoljnoj koncentraciji antibiotika u tkivima, odnosno o usporenom obnavljanju ćelija respiratornog trakta.

Ispostavilo se da klinički, kao ni na osnovu rutinskih laboratorijskih procedura, nije moguće da se razlikuje upala pluća izazvana *C. pneumoniae* od drugih, a posebno one, koju izaziva *M. pneumoniae*, koja je u jednoj studiji nađena u 22% dece sa pneumonijom (21). Štaviše, česte su istovremene infekcije sa *C. pneumoniae* i *M. pneumoniae*, koje se takođe klinički ne razlikuju od onih, koje izaziva infekcija samo jednim od tih mikroorganizama. Pored toga, mikoplazme su (kvalitativno) vrlo sličnog spektra senzitivnosti prema glavnim grupama antibiotika. Primetno je, međutim, da su MIC makrolida za hlamidije i do oko 30 puta veći, nago za mikoplazmu pneumonije, tako da njene vrednosti za azitromicin, klaritromicin, roksitromicin, i eritromicin (redosled *in vitro* efikasnosti prema *M. pneumoniae*) iznose za mikoplazmu 0.00024, 0.0078, 0.03125 i 0.0156 mg/l (22), a 0.06, 0.007, 0.125 i 0.01 mg/l za hlamidiju (navedene su najmanje između dobijenih vrednosti) (1).

Sparfloksacin, međutim, ima *in vitro* za *M. pneumoniae* MIC 0.063 mg/l (23), dok je najmanja vrednost MIC u literaturi za *C. pneumoniae* gotovo identična 0.06 mg/l (1). Na *in vivo* animalnom modelu mikoplazmatske infekcije sirijskog zlatnog hrčka najefikasnijim su se pokazali azitromicin i sparfloksacin (22, 23), dakle agensi koji najviše obećavaju i u terapiji *C. pneumoniae*.

Zato autorka i predlaže da se u početnoj fazi lečenja uvek pretpostavi da postoji dvojna infekcija, što znači da bi "community-acquired" infekcije donjih delova respiratornog trakta trebalo da se leče u odraslih doksiciklinom ili eritromicinom 2 g dnevno tokom 2-3 sedmice ili azitromicinom 1.5 g tokom 5 dana, a u dece suspenzijama eritromicina ili klaritromicina tokom 10-14 dana (1). Ove terapijske preporuke, zasnovane na pomenutim kontrolisanim kliničkim studijama, sadržajnije su (nude azitromicinsku petodnevnu kuru kao alternativu za odrasle i tačno doziranje suspenzije makrolida za decu) od onih iz 12. i 13. izdanja pomenutog Harrisonovog udžbenika iz 1991. i 1994. godine (tu se pominje samo lečenje eritromicinom ili tetraciklinom 2 g tokom 10-14 dana) (3, 10).

Mišljenja sam da je i takva, da je uslovno nazovem "klasična", terapija infekcije donjih delova respiratornog trakta eritromicinom ili tetraciklinom adekvatna samo u slučajevima mikoplazmatske infekcije (24), pošto je već pomenuto da je bilo slučajeva terapijskog neuspeha pri istom doziranju antibiotika i ukupnom trajanju medikacije od čak 4 sedmice (18). Verovatno upravo zato i M. R. Hammerschlag predlaže veće prospektivne studije, uz kontrolu efikasnost izolacijom uzročnika u kulturi, koje bi trebalo da definitivno utvrde najbolji antibiotski režim za lečenje respiratornih infekcija izazvanih *C. pneumoniae*. Pri tom bi, pre svega, trebalo da steknu punu afirmaciju noviji makrolidi azitromicin (koji se bolje raspodeljuje u tkivima i ima povoljniju farmakokinetiku od eritromicina) i klaritromicin (*in vitro* najefikasniji, sa odličnom raspodelom u tkivima i unutarćelijskom prostoru) (25) i hinoloni, na čelu sa sparfloksacinom i OPC-17116 (16, 25).

Literatura

1. Hammerschlag MR. Antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(9):1873-8.
2. Terzin AL. Grupa Bedsonia-virusa (*Chlamydia*). U: Karakašević B, urednik. Mikrobiologija i parazitologija. 3. izd. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1977:787-91.
3. Stamm WE, Holmes KK. Chlamydial infections. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1994:759-68.
4. Stamm WE, Holmes KK. Chlamydial infections. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1987:759-68.
5. Smadel JE. Atypical pneumonia and psittacosis. J Clin Invest 1943;22:57-65.
6. Grayston JT, Kuo C-C, Wang S-P, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute

- respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315(3):161-8.
7. Cox RL, Kuo C-C, Grayston JT, Campbell LA. Deoxyribonucleic acid relatedness of *Chlamydia* sp. strain TWAR to *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia psittaci*. *Int J Syst Bacteriol* 1988;38:265-8.
 8. Grayston JT, Kuo C-C, Campbell LA, Wang S-P. *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:88-90.
 9. Stamm WE, Holmes KK. Approach to the diagnosis and treatment of chlamydial infections. In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983:1079-81.
 10. Stamm WE, Holmes KK. Chlamydial infections. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1991:764-72.
 11. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;161(4):618-25.
 12. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, et al. The isolation of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:727-31.
 13. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1992;15:S62-S88.
 14. Roblin PM, Montalban G, Hammerschlag MR. Susceptibilities to clarithromycin and erythromycin of isolates of *Chlamydia pneumoniae* from children with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(7):1588-9.
 15. Niki Y, Kimura M, Miyashita N, Soejima R. *In vitro* and *in vivo* activities of azithromycin, a new azalide antibiotic, against *Chlamydia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(10):2296-9.
 16. Roblin PM, Montalban G, Hammerschlag MR. *In vitro* activities of OPC-17116, a new quinolone; ofloxacin; and sparfloracin against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(6):1402-3.
 17. Nakata K, Okazaki Y, Hattori H, Nakamura S. Protective effects of sparfloracin in experimental pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae* in leukopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(8):1757-62.
 18. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992;14:178-82.
 19. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassel GH, Craft JC. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and erythromycin ethylsuccinate suspensions in the treatment of children with community acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. In press.
 20. Hammerschlag MR, Roblin PM, Cassel G. Microbiologic efficacy of azithromycin for the treatment of community-acquired lower respiratory tract infection due to *Chlamydia pneumoniae*. Program Abstr. 2nd Int. Conf. Macrolides, Azalides, and Streptogramins, 1994:63.
 21. Nagayama Y, Sakurai N. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 1988;157(5):911-7.
 22. Ishida K, Kaku M, Irifune K, Mizukane R, Takemura H, Yoshida R, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(4):790-8.
 23. Kaku M, Ishida K, Irifune K, Mizukane R, Takemura H, Yoshida R, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of sparfloracin against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(4):738-41.
 24. Clyde WA Jr. *Mycoplasma* infections. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1994:757-9.
 25. Rodvold KA, Piscitelli SC. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions and safety. *Clin Infect Dis* 1993;17:S192-S199.

RACIONALNA PRIMENA LAKSATIVA SA POSEBNIM OSVRTOM NA PREPARATE BILJNIH VLAKANA I SENE

RATIONAL APPLICATION OF LAXATIVES WITH SPECIAL REGARD TO DIETARY FIBER AND SENNA PREPARATIONS

Radoje Simić, Viktorija Dragojević-Simić*, Miloš P. Stojiljković*, Silva Dobrić*, Slobodan R. Milovanović*

Sažetak. Kod najvećeg broja pacijenata sa hroničnom opstipacijom primena laksantnih lekova je od sekundarnog značaja u odnosu na uzimanje hrane bogate biljnim vlaknima i druge nefarmakološke mere. Međutim, kod izvesnih dobnih grupa i kategorija pacijenata racionalno ih je primeniti u ovoj indikaciji kada prethodne mere ne pomognu. Ovde se ubrajaju opstipacija u dece, u graviditetu i puerperijumu, u starih ljudi, u imobiliziranih pacijenata, pacijenata sa oboljenjem koronarnih ili cerebralnih krvnih sudova, abdominalnom i dijafragmalnom hernijom, bolnim tromboziranim hemoroidima, analnom fisurom i sl. U svim ovim slučajevima preparati biljnih vlakana zajedno sa malim dozama standardizovanih preparata dobijenih iz mahune sene predstavljaju osnov za lečenje opstipacije. Kada je neophodno dodaju se glicerolske supozitorije, ili se preparati biljnih vlakana mogu kombinovati sa parafinskim uljem. Druge racionalne indikacije su primena u pacijenata koji uzimaju lekove koji izazivaju opstipaciju, za pripremu creva za hirurške i dijagnostičke procedure, kod medikamentnih i drugih trovanja, za ubravanje izbacivanja različitih parazita nakon odgovarajuće terapije, kod teške ciroze jetre i hepatičke encefalopatije, divertikuloze kolona i iritabilnog kolona.

Summary. At most patients with chronic constipation laxative application is of secondary significance comparing with taking dietary fiber rich food and other non-pharmacological measures. However, it is rational to apply them in the indication when previous measures fail in certain age groups and categories of patients. This includes constipation at children, during pregnancy and puerperium, at old people, at immobilized patients, at those with coronary or cerebral artery diseases, abdominal and diaphragmatic hernias, painful thrombosed hemorrhoids, anal fissures etc. In all these cases dietary fiber preparations together with small doses of standardized preparation obtained from senna pods represent the basis of constipation treatment. Glycerin suppositories are added, or dietary fiber preparations can be combined with mineral oil when necessary. Other rational indications are application at patients who take drugs which cause constipation, to prepare the bowel for radiological and endoscopic procedures, in medicament and other poisoning, to accelerate excretion of various parasites after corresponding therapy, in severe cases of hepatic cirrhosis and hepatic encephalopathy, in diverticulosis and in irritable colon.

Ključne reči: Opstipacija, Laksativi, Sena, Biljna vlakna

Key words: Obstipation, Laxatives, Senna, Dietary fiber

Ne samo da ne postoji opšte prihvaćena definicija opstipacije, nego postoje i značajne sociološke, kulturne i individualne razlike u shvatanju o tome šta je normalna veličina, frekvenca i konzistencija stolice. Jedna stolica dnevno se može uzeti kao prosek, ali se i tri stolice na

dan do tri stolice nedeljno mogu smatrati normalnim (1). Zbog toga shvatanje da je svakodnevno pražnjenje creva obavezno ne samo da nema medicinske osnove nego je i štetno jer vodi u zloupotrebu laksantnih lekova i pojavu atoničnog, nefunkcionalnog kolona (2,3). Stoga, većina autora smatra da se može govoriti o opstipaciji kada postoji eliminacija tvrde stolice, najčešće male zapremine uz izrazit napor (1). Međutim, opstipacija se mora posmatrati kao simptom, i kao takva zahteva isključivanje mnogih oboljenja (kako onih vezanih za debelo crevo, tako i drugih metaboličkih, endokrinih, neuroloških) pre

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Republike Srbije, Novi Beograd,

*Medicinsko odeljenje, Vojnotehnički institut VJ, Beograd.

Primljeno: 10. oktobra 1995. god.

Prihvaćeno: 24. oktobra 1995. god.

nego što se pristupi simptomatskom tretmanu laksativima. Laksantni lekovi različitim mehanizmima ubrzavaju peristaltiku i olakšavaju pražnjenje creva, posebno kolona (4). U prevenciji i lečenju opstipacije kod osoba kod kojih nije moguće identifikovati oboljenje koje leži u osnovi ovog poremećaja laksantni lekovi imaju sekundarni značaj u odnosu na hranu bogatu biljnim vlaknima i drugim nefarmakološkim postupcima, kao što su fizička aktivnost, unošenje dovoljne količine tečnosti, kao i uslovljavanje i trening creva. Međutim, postoje i racionalne indikacije za njihovu primenu, kao što je opstipacija koja se javlja u dece, u graviditetu i puerperijumu, kao i kod starih ljudi (5).

Teži oblici opstipacije koji se javljaju u dece su hronična fekalna retencija i enkopreza koja podrazumeva nemogućnost zadržavanja stolice ili usled već postojeće hronične fekalne retencije ili ozbiljnijih poremećaja ponašanja (6). Prijem u bolnicu pored izolovanja deteta iz okoline koja je uticala na pojavu poremećaja, i uslovljavanja i treninga creva podrazumeva uvođenje hrane sa dosta vegetabilnih vlakana (mekinje, crni hleb, povrće i voće) i primenu laksansa koji omogućava redovnu pojavu meke stolice (7). Pokazano je da deca, pa čak i odojčad veoma dobro podnose standardizovane preparate sene, i u većini slučajeva primena malih doza je bila dovoljna, pa je posle otpusta iz bolnice preporučivana samo dalja ishrana bogata biljnim vlaknima. Kod dece sa blagom "konstitucionalnom" opstipacijom koriste se mikrokлизme sa glicerolom, uz savet o primeni hrane bogate biljnim vlaknima (4,6).

U trudnoći se pre svega preporučuju farmaceutski preparati biljnih vlakana, najčešće oni koji sadrže hidrofilni koloid iz biljke *Psyllium*, male doze standardizovanih preparata koji se dobijaju iz mahune sene ili njihova kombinacija i omekšivači stolice (dokuzati, ili tečni parafin koji se daje u malim dozama i na kratko jer ometa resorpciju liposolubilnih vitamina) (8,9).

U puerperijumu se takođe preporučuju preparati biljnih vlakana, omekšivači stolice, a mogu i osmotski laksativi (npr. soli magnezijuma) (10). Takođe se i korišćenje standardizovanih preparata sene u umerenim dozama smatra sigurnim (2,10).

Poseban problem predstavljaju stare osobe kod kojih je perinealna i abdominalna muskulatura izgubila svoj tonus, a često su duže vremena vezane za krevet zbog onemoćalosti ili nekog oboljenja. Pošto je pokazano da su pojedinačni preparati korisni sve se više koriste i preparati koji su zapravo kombinacija biljnih vlakana i mahune sene, i u ispitivanjima je pokazano da imaju značajno bolji efekat nego laktuloza koja se takođe ponekad koristi (11,12). Primenjuju se i omekšivači stolice, naročito tečni parafin (8). Pomenute grupe lekova koje se koriste u starih osoba se daju i pacijenatima kod kojih treba da olakšaju defekaciju i smanje naprezanje kao što su oni sa oboljenjem koronarnih ili cerebralnih krvnih sudova, anorektalnom stenozom, abdominalnom i dijafragmalnom hernijom, bolnim tromboziranim hemoroidima, analnom fisurom, perianalnim apscesima i sl.

Kod pacijenata koji su primorani da uzimaju lekove sa opstipantnim delovanjem mogu se koristiti laksativi, mada se pokušava da se podešavanjem doze izbegne opstipacija. Kada je to onemogućeno, kao kod dugotrajne primene opioda preporučuje se primena sene kao stimulatora peristaltike, posebno ili još bolje u kombinaciji

sa supozitorijama omekšivača stolice (glicerola) ili bisakodila (4,13,14).

Racionalna indikacija za primenu laksativa je i njihovo korišćenje za evakuaciju creva pre dijagnostičkih i hirurških procedura (4,8). Jedan od standardnih lekova koji se koriste u ove svrhe već više od trideset godina su standardizovani tečni preparati sene (15,16). Manje se koristi ricinusovo ulje, a magnezijum sulfat i citrat su efikasni kada se daju u ponavljanim dvočasovnim intervalima i sa dosta tečnosti. U poslednje vreme se sve više u ove svrhe koristi peroralna lavaža balansiranim rastvorom elektrolita u kombinaciji sa polietilen glikolom.

Laksansi se koriste i za obezbeđivanje sveže stolice za parazitološka ispitivanja, kao i za eliminaciju crevnih parazita posle primene odgovarajućih lekova (4,8). U te svrhe se koristi najčešće magnezijum sulfat, a može i ricinusovo ulje. Laksansi se koriste i za čišćenje ili ispiranje creva radi uklanjanja neresorbovanog otrova ili otrova koji se izlučuje iz creva (17). U te svrhe se mogu koristiti u zavisnosti od tipa otrova natrijum sulfat, natrijum fosfat, ricinusovo ulje i sorbitol ili manitol.

Laktuloza se koristi kod hepatične encefalopatije, hepatičke kome, kao i u prevenciji ovih poremećaja kod bolesnika sa teškom cirozom jetre i portokavalnim šantom (8,18). Može se primeniti u terapiji opstipacije u starijih osoba, ali se smatra da je racionalnije da se koristi samo kod onih pacijenata koji ne reaguju na druge laksanse s obzirom na visoku cenu i na to da je pokazano da je primena preparata koji su kombinacija biljnih vlakana i sene efikasnija u ovoj terapijskoj indikaciji (11,12).

Primena prirodnih biljnih vlakana ili preparata napravljenih od njih u pacijenata sa iritabilnim kolonom normalizuje prolazno vreme ostataka hrane kroz kolon i otklanja uzroke naizmeničnih opstipacija i dijareja koje su karakteristične za ovu bolest (4). Takođe se smatra da se divertikuloza može sprečiti primenom biljnih vlakana jer otklanjanjem opstipacije otklanja se bitan faktor u nastanku ove bolesti. S obzirom da je pokazano da biljna vlakna usporavaju pražnjenje želuca, usporavaju resorpciju glukoze iz creva i postprandijalnu hipoglikemiju to može biti od značaja za ukupnu terapiju šećerne bolesti (4).

U zaključku se može reći da je stalno unošenje biljnih vlakana neophodno za optimalno funkcionisanje gastrointestinalnog trakta, odnosno da je dovoljna količina ovih vlakana u ishrani glavna potpora za bilo koji režim lečenja opstipacije. Tamo gde je to neophodno u više rizičnih grupa pacijenata dodatak odgovarajućih individualno prilagođenih doza standardizovanih preparata sene je delovalo efikasno, jer sena u poređenju sa drugim laksativima, sa izuzetkom biljnih vlakana, nakon aplikacije najmanje remeti fiziološke procese u crevima. Stoga je njihova primena racionalna u svim gore pomenutim indikacijama.

Literatura

1. Schrock TR. Debelo crevo. U: Way LW, editor. Hirurgija, savremena dijagnostika i lečenje. Beograd: Savremena administracija, 1990: 720-76.
2. Reynolds JEF, editor. Martindale The extra pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
3. Vulto AG, De Smet PAGM. Drug used in non-orthodox medicine. In: Dukes MNG, editor. Meuler, s

- side effect of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1988, 999-1032.
4. Varagić VM. Laksantni lekovi. U: Varagić VM, Popović O, Andrejević M, urednici. Farmakoterapija u gastroenterologiji. Beograd: Elit-Medica, 1994, 91-8.
 5. Binder HJ. Use of laxatives in clinical medicine. *Pharmacology* 1988; 36 Suppl 1: 226-229.
 6. Other disorders of the rectum and anus. Leape LL. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA, Rowe MJ, editors. *Pediatric surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc, 1986: Vol 2, 1038-1046.
 7. Gooding EW. Physiological yardsticks for bowel function and the rehabilitation of the constipated bowel. *Pharmacology* 1980; 20, Suppl 1: 88-103.
 8. Bennet D, editor. *Drug evaluations Annual 1991*. Milwaukee: American Medical Association, 1991.
 9. Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf* 1994; 10: 47-65.
 10. Anderson OP. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991; 10: 594-624.
 11. Kinnunen O, Winblad I, Koistinen P, Salokannel J. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1: 253-5.
 12. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and senna-fibre combination. *BMJ* 1993; 307: 769-71.
 13. Ewe K, Ueberschaer B, Press AG. Influence of senna, fibre, and fibre + senna on colonic transit in loperamide-induced constipation. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1: 242-8.
 14. Radulović S, Vuletić L, Jelić S, Kažić T. Farmakoterapija kancerskog bola. *Srp Arh Celok Lek* 1995; 123: 25-9.
 15. Brouwers JRBJ, Van Ouwerkerk WPL, De Boer SM, Thoman L. A controlled trial of the senna preparations and other laxatives used for bowel cleansing prior to radiological examination. *Pharmacology* 1980; 20 Suppl 1: 58-64.
 16. Đurđević D. Lekovi koji se koriste u pripremi bolesnika za endoskopski pregled gastrointestinalnog trakta. U: Varagić VM, Popović O, Andrejević M, urednici. *Farmakoterapija u gastroenterologiji*. Beograd: Elit-Medica, 1994: 173-6.
 17. Dreisbach R, Robertson W. *Trovanja Preventiva, dijagnostika i lečenje*. 2. izdanje. Beograd: Savremena administracija, 1989.
 18. Varagić VM. Laktuloza. U: Varagić VM, Popović O, Andrejević M, urednici. *Farmakoterapija u gastroenterologiji*. Beograd: Elit-Medica, 1994: 162-3.



PISMO UREDNIKU

Vankuverska grupa

Gospodine glavni uredniče,

Veoma me obradovalo kad sam decembra 1994. godine primio obaveštenje o nastavljaju izlaženja časopisa *Scripta Medica*, kao i Uputstvo saradnicima za pripremu rukopisa za Vaš časopis, koje sadrži primerima detaljno potkrepljene instrukcije o načinu citiranja literature, sačinjene očigledno po ugledu na preporuke tzv. Vankuverske grupe. Iako ne sumnjam da su Vam mnoge od činjenica koje ću navesti poznate, to ću ipak učiniti zbog ostalih čitalaca, koji sticajem okolnosti nisu bili u poziciji da saznaju nešto više o tome.

Šta je to Vankuverska grupa? Ona je prozvana po najvećem gradu kanadske savezne države Britanske Kolumbije (Vancouver, British Columbia), u kome su se januara 1978. godine sastali urednici većine vodećih biomedicinskih časopisa koji izlaze na engleskom jeziku. Tom prilikom oni su usvojili jednoobrazne tehničke zahteve, koje bi trebalo da ispunjavaju rukopisi koji se podnose radi publikovanja u tim časopisima. Nakon toga, za potrebe Vankuverske grupe, Nacionalna medicinska biblioteka u Betezdi (Bethesda, Maryland), koja inače redovno izdaje i *Index Medicus*, sačinila je prema ovoj svojoj sekundarnoj publikaciji i standarde za bibliografske reference i oni su publikovani u tri biomedicinska časopisa kao *prvo izdanje* početkom 1979. godine [1]. Vankuverska grupa se razvila u zvanično telo, nazvano Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (International Committee of Medical Journal Editors). Komitet se redovno sastaje i, po potrebi, modifikuje svoj osnovni dokument, nazvan "Jednoobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" - u daljem tekstu Zahtevi - ("Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals"). Zaključci jednog takvog skupa iz oktobra 1981. objavljeni su kao *drugo izdanje* Zahteva 1982. godine [2]. *Treće izdanje* datira iz 1988. godine [3,4]. Trenutno je na snazi *četvrto izdanje* ovog dokumenta, koje je usvojeno u San Francisku (San Francisco, California) februara 1991. godine. Ono je u celini objavljeno u *British Medical Journal* [5] i u *New England Journal of Medicine* [6]. Ova dva časopisa, ujedno, trenutno obezbeđuju usluge sekretarijata pomenutog Komiteta, i to *N Engl J Med* (10 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA) za Severnu i Srednju Ameriku, a *Br Med J* (British Medical Association, Tavistock Square, London WC1H 9JR, United Kingdom) za ostale regione. U zagradi navodim adrese njihovih uredništva, na koje se šalju upiti i predlozi.

U vezi s tim imao bih jednu primedbu, koja se odnosi upravo na tekst, koji vam je služio za ugled za Uputstvo saradnicima. Radi se, naime, o već pomenutom trećem izdanju Zahteva, koje datira iz februara 1988. godine, a objavljeno je u *British Medical Journal* [3] i u *Annals of Internal Medicine* [4]. Predlažem vam da pomenuti tekst zamenite primerima iz novog, četvrtog izdanja, koje ovom prilikom, prilažem prevedeno na srpski jezik, sa originalnim primerima. Kako je najnovija verzija znatno duža od treće,

predlažem Vam da integralni tekst objavite samo u prvom broju za 1995. godinu, a da potom objavljujete na unutrašnjoj strani zadnjih korica samo ono ranije uputstvo, ali, naravno, osavremenjeno u skladu sa četvrtom revizijom Zahteva. Pri tom bi se čitaoci uvek upućivali za detaljnija uputstva na 1. svesku za 1995. godinu.

U čemu su razlike izdanja iz 1991. godine u odnosu na prethodno? Malobrojne su, kad se upoređuju kategorije publikacija navedene 1988. godine, ali su značajne u pogledu broja normiranih kategorija publikacija - 1988. ih je bilo 14, a 1991. čak 35.

Krenimo od prvobitnih 14. Pre svega, ostalo je da ako članak ima do šest autora, navode se prezimena i inicijali (bez tačaka!) svih. Međutim, ako se radi o sedam ili više autora, navodi se prvih šest i dodaje "et al" (ranije su se u tom slučaju navodila samo prva tri). Dok je u trećem izdanju naslovu članka u kome nije naznačen autor prethodila reč "Anonymous" ("Bezimen"), u četvrtom izdanju se ona izostavlja, tako da referenca počinje samim naslovom članka. U citiranju knjiga umesto skraćenice "ed", odnosno "eds" (urednik, odnosno urednici) piše se puna reč "editor", odnosno "editors". Kod navođenja kongresnih materijala, pored godine, mesta i izdavača Knjige apstrakata, odnosno prosidinga, obavezno se navodi i tačan datum i mesto održavanja kongresa, odnosno simpozijuma. U slučajevima kada se posle naziva članka u uglastoj zagradi navodi vrsta publikacije, ista se piše malim, a ne velikim slovom, npr. [editorial], [abstract], [letter] itd.

Što se novih kategorija tiče, možda je najznačajnije precizno uputstvo o navođenju članka iz suplementa, pri čemu se razlikuje slučaj kad se radi o suplementu uz volumen časopisa i o suplementu uz broj časopisa. Tako, na primer, ako se napiše u referenci *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8., to onda znači da se radi o članku iz suplementa broj 5 uz 20. volumen časopisa, a ako se, na primer, navede *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S, to bi značilo da je članak u suplementu broja 4 u 8. volumenu tog časopisa. U poslednjem primeru skrećem pažnju na način navođenja suplementskih stranica koje iza cifre imaju dodatak "S". Naime, vankuverski stil nalaže tzv. skraćenu paginaciju, odnosno ne piše se 75-78, već 75-8, jer se tako, u ovom primeru, "štedi" cifra 7. Međutim, kad brojevi imaju pomenuto supplementsko "S", paginacija se navodi "neskraćeno", dakle 31S-37S. Takođe je važna novina obaveza navođenja uz referencu koja je potom osporena, ili komentarisana ili u vezi sa kojom je u istom ili nekom drugom časopisu štampana ispravka i mesta na kome je dotični komentar objavljen, kako bi se čitalac potpunije upoznao sa problemom. Primera radi, članak u kome se osporavaju neki navodi iz drugog članka se citira: Shishido A. Retraction notice: Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retraction of Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. In: *Jpn J Med Sci Biol* 1979;32:53-65]. *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33:235-7. Istovremeno, članak koji je potom od strane nekog autora osporen se citira na sledeći način: Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retracted by Shishido A. In: *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33:235-7]. *Jpn J Med Sci Biol* 1979;32:53-65.

Ograničenost raspoloživog prostora mi ne dozvoljava da navedem, objasnim i primerima potkrepim svaku od pomenutih 35 kategorija izvora informacija čije citiranje normatizuje četvrto izdanje Zahteva Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa, ali ću se zadovoljiti time da pomenem da one obuhvataju čak i patente, audiovizuelne prezentacije, kompjuterske fajlove, pravne akte, geografske karte, Bibliju, rečnike, dela literarnih klasika i neobjavljene materijale.

Zato bih zaključio preporukom da se postojeće Uputstvo u vašem i našem listu osavremeni i dopuni, kao i da mu se, u skladu sa pravilima Vankuverske grupe, trajno doda jedna rečenica, u kojoj će se saradnici za sve detalje u vezi sa primenom Vankuverskog stila u pripremi rukopisa uputiti na odgovarajuća dva originalna izvora [5,6]. Možda bi još jednostavnije bilo da se samo na ovom mestu citira neznatno modifikovano četvrto izdanje Uputstva, koje je maja 1993. godine objavljeno u JAMA [7], a koje se, bar po bibliografskim standardima ni u čemu ne razlikuje od teksta iz 1991. godine. Nakon toga bi bilo uputno da se, uz propratno pismo, jedan primerak časopisa pošalje na navedenu adresu Uredništva *Br Med J*, čime će se u *Scripta Med* pridružiti dugom spisku od oko 500 biomedicinskih časopisa koji prihvataju Zahteve Vankuverske grupe, među kojima su i oni najugledniji iz SR Jugoslavije: *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, *Vojnosanitetski pregled*, *Pharmaca Jugoslavica* [1], *Archives of Toxicology, Kinetics and Xenobiotic Metabolism* [8].

I, na kraju, jedan predlog koji nema veze sa Vankuverskim stilom. Naime, nalazim da je praktično da se brojevi, pod kojima se navode reference u tekstu stavljaju u uglastu, umesto, kao što je trenutno slučaj, u oblu zagradu. Time će se izbeći situacija da posle dela rečenice, ili nekog brojčanog podatka, navedenog u obloj zagradi ponovo, u cilju navođenja reference, otvara ista takva, dakle, obla zagrada. Pored toga, tako navedeni brojevi u uglastim zagradama bili bi još uočljiviji, ako bi se štampali masnom bojom, odnosno ako bi bili "boldovani". Čini mi se da bi, uz izvanredni već uvedeni novi A4 format, ove dve tehničke

izmene doprinele višem estetskom utisku časopisa *Scripta Medica*.

Miloš P. Stojiljković
Vojnotehnički institut Vojske Jugoslavije
Katanićeva 15, 11000 Beograd

Literatura

1. Stojiljković MP. Vankuverski stil [pismo]. *Pharmaca Jugoslav* 1994; 32(1): 31-2.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1982 Jun 12; 284: 1766-70.
3. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1988 Feb 6; 296(6619): 401-5.
4. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1988 Feb; 108(2): 258-65.
5. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1991 Feb 9; 302(6772): 338-41.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1991 Feb 7; 324(6): 424-8.
7. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *J Am Med Assoc* 1993 May 5; 269(17): 2282-6.
8. Stojiljković MP. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Why do we need them? *Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab* 1995; 3(2): 169-76.

PRIKAZI KNJIGA I MONOGRAFIJA

I pored ratnih zbivanja poslednjih pet godina, naši nastavnici i saradnici nisu prestajali sa publikovanjem, iako su se uslovi rada često graničili sa nemogućim. Entuzijizam, samoinicijativa i pregalaštvo su urodili plodom i dali rezultate koje Vam u ovom broju Scripta Medica iznosimo. Napominjemo da smo prikazali samo one knjige i monografije koje su Uredništvu bile dostupne, uz izvinjenje svima koji su ovom prilikom na bilo koji način izostavljeni.

Danelišen D: Ko njih pita (stradanje djece u ratu)

Deca ne započinju ne vode i ne okončavaju ratove, ali su u ratu dečije žrtve najveće. Na primeru neviđenog stradanja srpske nejači, doc. dr Dragan Danelišen, nastavnik hirurgije i specijalista dečije hirurgije, poziva poludeli svet da se urazumi i da zaštiti decu bez obzira na to kojoj rasi, naciji i veri pripadaju, na kojem meridijanu i paraleli ove uzvrele planete žive. Rukopis je zasnovan na vlastitim iskustvima, što mu daje autentičnost i težinu dokumenta. Sami naslovi pojedinih poglavlja ukazuju na sadržaj i vešto sklopljenu celinu:

Deca kao mali Hristosi; Bespomoćni, tužni, očajni; Rat ugrožava zdravlje djece; Kad djeci krađu dušu; (Ne)humanitarna pomoć; Sankcije-novo zlo; Razasuti po svijetu; Daleko od zavičaja; Ni preventiva nije svemoćna; Tiho populaciono čišćenje; Obilježeni i prije rođenja; Karakteristike medicinskog snabdijevanja u ratu; Nema kraja ni poslije rata.

Cela knjiga je jedan antiratni apel, u kome se hirur, pored skalpela, dohvatio pera i snažnim argumentima se okomio na ubice dece i poveo sa njima svoj specifični rat. Vapaj duboko humanog čoveka i doktora pred besmisлом! Verodostojnost izvedenih zaključaka, u ovoj naučno-popularnoj studiji daje serozna statistička obrada izvornih podataka što istu svrstava u dokument. 62 strane ove knjige već su uključene u memorandum o ratnim zločinima i predočene u Hagu. Glas srpski, izdavač, ovo delo je predstavio kao reprezentativno na ovogodišnjem Sajmu knjige u Beogradu. Knjiga je štampana u luksuznom monografskom izdanju, ima 234 stranice, 72 kolor i 38 crno belih fotografija.

Izdavač: Glas srpski, Banja Luka 1995. godine.

Hotić-Čovičković LJ: Neonatologija

Jedno od najbepomoćnijih i najnezrelijih bića je upravo dete neposredno nakon rođenja, tako da se može reći da su novorođenčad najosetljiviji i najvulnerabilniji deo ljudskog društva. Zato se i nameće potreba da se na kratak, jasan, prijemčivi i lako pamtljiv način iznesu sve bitne karakteristike novorođenčeta.

Imajući pred sobom jasno postavljen cilj, i koristeći se bogatim višegodišnjim iskustvom u radu sa zdravom i bolesnom decom, Prof. dr Ljiljana Hotić-Čovičković, šef katedre za pedijatriju Medicinskog Fakulteta u Banjoj Luci, uspela je u potpunosti da odgovori zadatku i napiše vredan i kristan udžbenik iz ove oblasti.

Počevši od opštih karakteristika novorođenčeta, pa preko njegovih psihomotornog razvoja, adaptacije na ektrauterini život, faktora rizika, reanimacije vitalno ugroženog deteta, najčešće patologije, poremećaja metabolizma, neonatalnih infekcija, konvulzija, kongenitalnih anomalija, a završivši sa ishranom i poremećajima ishrane-udžbenik predstavlja logičnu celinu, koja u potpunosti definiše status novorođenčeta. Kao dodatak udžbeniku, navedene su referentne vrednosti laboratorijskih analiza u pedijatriji, te osnovni elementi anamneze i fizikalnog pregleda deteta. Na kraju je iznesen i sažet podsetnik za pregled deteta. Udžbenik predstavlja neophodnu literaturu za studente medicine i sve lekare koji rade u takvoj sredini gde postoji potreba da se zdravom ili bolesnom novorođenčetu obezbedi potrebna nega i lečenje.

Izdavač: Medicinski fakultet, 135 stranica, Banja Luka 1995. godine.

Saničanin Ž, Nikolić J: Pušenje ili zdravlje.

O pušenju kao najnekorisnijoj, najštetnijoj, a istovremeno i najraširenijoj ljudskoj navici (pandemija!!!), mnogo se pisalo, a ipak se stiče utisak da je nedovoljno pisano. Svaki pokušaj borbe protiv ovog zla, može se smatrati velikim doprinosom ljudskom rodu uopšte. To se naročito vidi u stručno i veoma dobro napisanoj monografiji doc. dr Živka Saničanina i doc. dr Jasminke Nikolić pod naslovom Pušenje ili zdravlje.

Na prvi pogled, naslov monografije deluje popularno-beletristički, ali se sa sigurnošću može reći da monografija sadrži savremena saznanja iz ove oblasti, koja su iznesena sistematski i po poglavljima. Posebno se ističe poglavlje: "Biohemijski markeri pušenja duvana", u kom su prezentirani rezultati vlastitog istraživanja, kao i poglavlje: "Kako pomoći pušačima", koje se može smatrati kao veoma konkretna i ubedljiva poruka svim pušačima. Studentima medicine, lekarima u praksi, kao i lekarima specijalistima, može poslužiti kao izuzetno dobar podsetnik.

Izdavač: Medicinski fakultet, 75 stranica, Banja Luka 1995. godina.

Skrobić M: Tireoglobulin-nosilac poruke inteligencije

Pojam inteligencije-čisto empirijski i kvalitativno je obrađivan kroz tomove i tomove svih mogućih psihološko-filozofskih i sličnih naučnih disciplina. Ali, pokušati jedan takav pojam vezati za materijalni supstrat, i kvantifikovati ga eksperimentalno i klinički, predstavlja pomalo hrabar i pionirski poduhvat. Na takav korak se odlučio doc. dr Milan Skrobić, nastavnik patološke fiziologije Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.

U eksperimentalnom delu monografije, autor je pregledno izneo rezultate fundamentalnih istraživanja štitne žlezde kod čovečije ribice (*Proteus anguinus Laurenti*), koji potvrđuju ključnu ulogu tireoglobina kao matriksa sinteze T3 i T4 u metamorfozi čovečije ribice. U kliničkom delu monografije, uz obimna klinička

istraživanja, autor je pronašao put primene eksperimentalnih istraživanja *in vivo* kod kliničkih slučajeva poremećene aktivnosti štitne žlezde koji su se odrazili i na intelektualni razvoj ispitanika. Tako je dao dragocene podatke o aktivnosti štitne žlezde, ne samo lekarima, biologima, već i fiziolozima o filogenetskom razvoju štitne žlezde i ulozi tireoglobina. Suština njegovog otkrića je da molekula tireoglobina ima autoregulacionu funkciju, a da je istovremeno i nosilac poruke metamorfoze i inteligencije kod životinje i čoveka: "...molekula koja je skrivala iskrnu ljudskog uma".

Monografija predstavlja izvanrednu sintezu eksperimentalnog istraživanja i kliničkog ispitivanja. Na kraju monografije, prikazani su zaključci na srpskom, engleskom i nemačkom jeziku.

Izdavač: Metaprint, 130 stranica, Banja Luka 1995 godine.

Janković S, Milanović M: Bronhijalna astma odraslih

Bronhijalna astma je teška i hronična bolest. To je neprijatelj koji se uvuče pod kožu, i odatle se ne da isterati. Ilegalni podstanar koji nažalost ima nameru da najčešće doživotno ostane u vašem životu. Poneki srećnik uspeva da se oslobodi tog podstanara i živi slobodno. A kako živeti sa bronhijalnom astmom? Možda ćete naći odgovor u monografiji doc. dr Slobodana Jankovića, nastavnika pneumoftizilogije i doc. dr Milovana Milanovića, nastavnika interne medicine Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci. Ova monografija je stručno napisana. Obuhvata savremena saznanja iz ove oblasti. Sadrži ukupno 10 poglavlja, od kojih su posebno interesantna poglavlja: "Kako živeti sa bronhijalnom astmom?" i "Postavljanje prave dijagnoze". U poglavlju "Terapija", dat je savremen pristup u lečenju ove bolesti. Ova monografija može biti od velike koristi studentima medicine, lekarima na specijalizaciji iz pulmologije i interne medicine, a ostalim lekarima može služiti kao dobar podsetnik. Knjiga će dobro doći i obolelima od bronhijalne astme.

Izdavač: Narodna i univerzitetska biblioteka Petar Kočić, 83 stranice, Banja Luka 1995. godine.

Milanović M, Janković S: Asimptomatska ishemična bolest srca

Ishemična bolest srca (IBS) po učestalosti, posledičnom invaliditetu i mortalitetu, je najraširenija bolest savremenog čoveka. U ovoj monografiji, autori su obradili njen najveći, 75% asimptomatski deo, za praktičnog lekara najmanje poznati, a za lekara i bolesnika najproblematičniji deo ove bolesti. Posebno je prikazan značaj rizičnih faktora za nastanak IBS, dijagnostički postupci za ranu detekciju, kao i najznačajniji pravci i mogućnosti preventivnog delovanja na smanjenju ove veoma raširene bolesti savremenog čoveka. Knjiga je namenjena svakom lekaru praktičaru i može da služi kao koristan priručnik u svakodnevnom radu sa kardiovaskularnim bolestima.

Izdavač: Glas srpski, Biblioteka Stručna knjiga, 134 stranice, Banja Luka 1995. godina.

Goronja M, Stojčić Đ: Privremena elektrostimulacija srca

Sam naslov knjige uži je od stvarnog dometa i širine tematike monografije i značajno popunjava prazninu u našoj domaćoj stručnoj literaturi. Ona proizilazi iz bogatog višegodišnjeg kliničkog i naučno-istraživačkog iskustva autora, sa ogromnim opusom od oko 800 ugrađenih privremenih pejsmejkera kod bolesnika u koronarnoj jedinici Kardiološkog odseka Interne klinike Kliničkog centra Banjoj Luci. Autori u uvodnom delu, do detalja opisuju istoriju elektrostimulacije srca, anatomiju, fiziologiju i patološku anatomiju srca i provodnog sistema, osnove elektrofiziologije srca, te elektrofiziološke mehanizme srčanog bloka i srčanih aritmija. U drugom delu, autori su na savremen način izneli nastanak srčanih aritmija i indikacije za ugradnju privremenih pejsmejkera, naročito pri usporenom srčanom ritmu i poremećajima srčane provodljivosti, te u akutnom srčanom infarktu. Detaljno su opisali puteve ugradnje elektrode privremenog pejsmejkera, tehničke manipulacije sa njim i sve komplikacije koje nastaju pri ugradnji pejsmejkera.

Izdavač: Narodna i univerzitetska biblioteka Petar Kočić, 118 strnica, Banja Luka 1995. godina.

Stojčić Đ, Goronja M: Izoenzimi CK i LDH u dijagnozi i prognozi akutnog infarkta miokarda

Autori su svojim radom ukazali na značaj izoenzima CK i LDH u dijagnozi, terapiji i prognozi akutnog infarkta miokarda i dali savremene poglede u kompleksnom problemu dijagnostike i lečenja najtežih oblika ishemijskih bolesti srca. Naslov knjige je sigurno i uži od stvarnog dometa i širine tematike monografije. Opisana je do detalja fiziologija, biohemijski i patofiziološki mehanizmi enzimске aktivnosti CK i LDH u humanoј medicini. Posebno je obrađen klinički značaj određivanja ove aktivnosti u ishemijskoј bolesti srca (IBS) i njenom najtežem obliku akutnom infarktu miokarda (AIM). Rad je nastao kao rezultat dugogodišnjeg vlastitog iskustva autora u radu sa koronarnim bolesnicima u koronarnoj jedinici i Kardiološkom odseku Interne klinike Kliničkog centra Banjoj Luci, na iskustvima određivanja enzimске aktivnosti u AIM, bez koje se danas ne može ni zamisliti pouzdana dijagnostika, terapijski pristup IBS i tretman bolesnika sa AIM. Knjiga je namenjena svim lekarima koji se bave problemima danas najraširenije bolesti savremenog čoveka, pre svega mladim lekarima, lekarima na specijalizaciji, kao i specijalistima da obnove i prošire svoje vidike u ovoj kompleksnoj problematici humane medicine. Pristup je moderan, prihvatljiv i razumljiv, te predstavlja solidan doprinos medicinskoј nauci kod nas.

Izdavač: Narodna i univerzitetska biblioteka Petar Kočić, 120 stranica, Banja Luka 1995. godina.

Zubović I: Nuklearna medicina

Udžbenik Nuklearna medicina, autora prof. dr Ilije Zubovića, prikazuje dostignuća primene radionuklida *in vivo* i *in vitro* u kliničkoј dijagnostici. To je prva knjiga koja obrađuje ovu oblast na našem području (postoje knjige slične sadržine grupe autora sa novosadskog i beogradskog Univerziteta). Autor je stoga imao težak zadatak da objedini i osvetli sve aspekte ove medicinske

discipline koje su prevashodno dijagnostičke, te da prikaže celovitost nuklearne medicine. Knjiga je podeljena na opšti i specijalni deo. Uređena je prema naučno-nastavnom planu i programu za predmet Nuklearna medicina na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci. U opštem delu, autor je na koncizan način prikazao sve metode koje se koriste u dijagnostici primenom radionuklida, a koje su neinvazivne. U specijalnom delu su sveobuhvatno prikazane sve kliničke oblasti i oboljenja kod kojih se primijenjuju radionuklidi u dijagnostici: endokrinologija, kardiologija, pulmologija, nefrologija, koštano zglobovi sistem, hematologija, gastroenterologija i neurologija.

Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci usvojilo je ovaj udžbenik kao zvanični udžbenik Nuklearne medicine za studente Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci. Izdavač je ovu knjigu predstavio kao jedno od svojih najznačajnijih izdanja na jubilarnom 40. međunarodnom Sajmu knjiga u Beogradu, koji je održan od 23. do 30. oktobra 1995. godine. Udžbenik je štampan visokokvalitetnom tehnikom.

Izdavač: Glas srpski, 199 stranica, Banja Luka 1995. godina.

Ećim Ž: Tuberkuloza bubrega-dijagnostika

U našoj medicinskoj literaturi, specifična oboljenja bubrega su retko obrađivana. Ovo je jedna od prvih publikacija o tuberkulozi bubrega. U njoj su izneseni razni

problemi dijagnostike, terapije i udaljeni rezultati terapije, ocene radne sposobnosti bolesnika sa tuberkulozom bubrega.

Autor je pratio kroz dve decenije bolesnike sa urogenitalnom TBC, te odlučio da izuzetnu pažnju posveti primeni dijagnostičkih metoda koje se koriste pri detekciji specifičnih bubrežnih oboljenja. (ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonancija). Iz dobijenih rezultata autor je pokušao da odredi i uskladi načine savremenog lečenja, određivanje radne sposobnosti nakon sanirane bolesti i procenta telesnog oštećenja.

Od posebnog je značaja ispitivanje koincidencije tuberkuloze bubrega sa trudnoćom. Na osnovu vlastitih rezultata autor iznosi činjenice: da se komplikacije kod žena sa jednim obolelim bubregom, a uz trudnoću ne susreću češće nego kod ostalih žena. U monografiji je, takođe, dokazana uloga lokalnih faktora u patogenezi tuberkuloze bubrega. Ova zakonomernost u našoj literaturi dosada nije bila dovoljno obrađena.

Monografija je stručno napisana. Obuhvata savremena saznanja iz ove oblasti. Pretpostavlja se da će biti od velike koristi studentima medicine, a svim lekarima koji se bave ovom probelmatikom poslužiće kao koristan podsetnik.

Izdavač: Grafid, 147 stranica, Banja Luka 1994. godina.

Doc. dr Dušan Šušćević



**Prof. dr Dimitrije Miletić
(1920-1990)**

Uz svečani broj ponovno rođene *Scripta Medica* red je da, ponešto ili ponekog po dobru pomenemo i od zaborava otrgnemo.

Postati lekar - poprilično je teška stvar.
Postati dobar lekar - još je teže.
Postati dobar učitelj lekarima - je najteže.
I najodgovornije!

A takav je, upravo, bio naš prvi dekan prof. dr Dimitrije Miletić, pod čijim rukovodstvom Medicinski fakultet u Banjoj Luci napravi svoje prve korake i odbolova svoje obavezne dečije bolesti. Uz osmeh pedijatra, koga su deca volela i iskustvo profesora, koji je sve svoje studente i saradnike iskreno svojom decom smatrao. Životni put prof. dr Dimitrija Miletića teško je sažeti u par rečenica jer je to zbilja impozantan *curriculum vitae*.

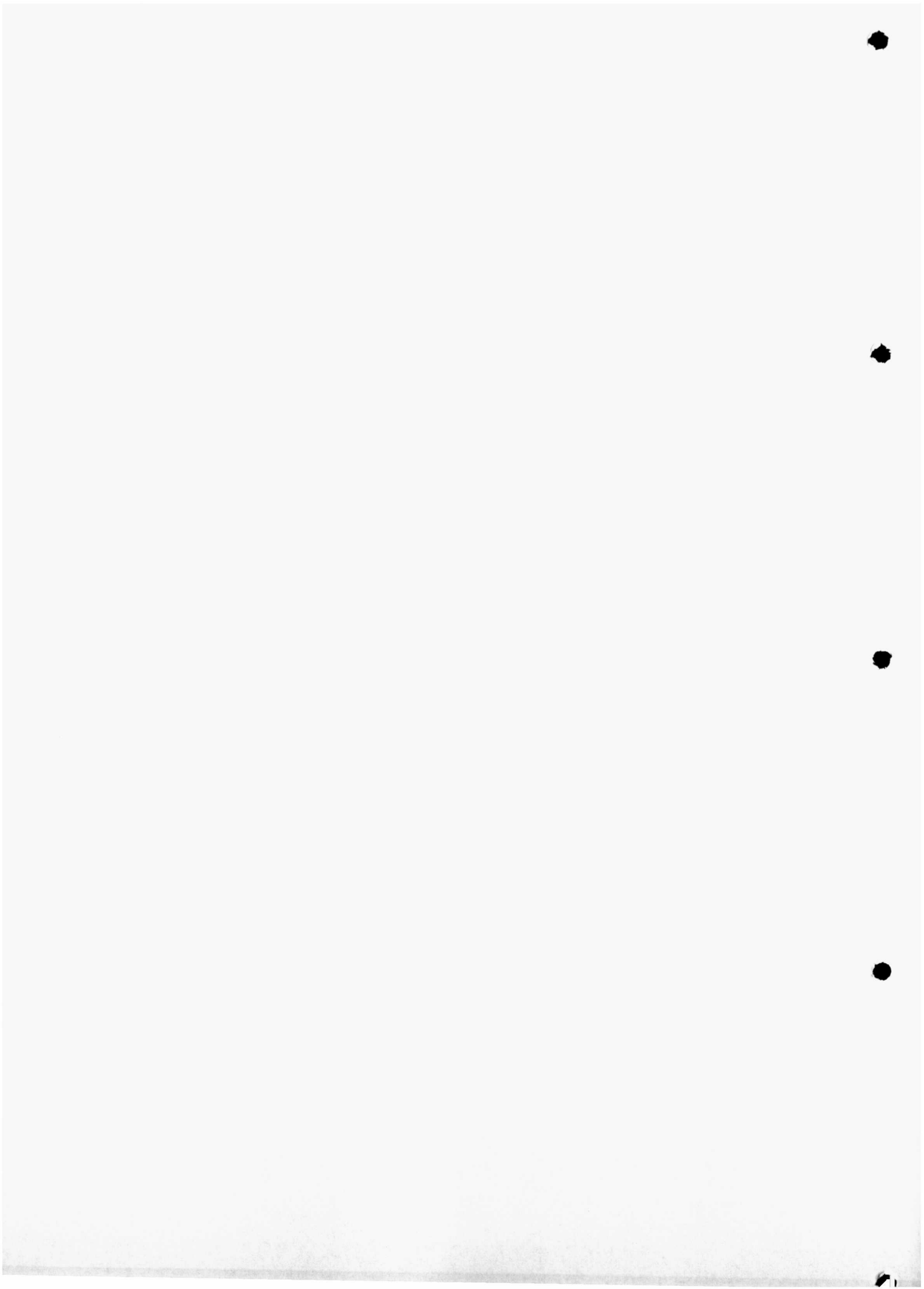
Rođen 1920. god. u Sarajevu. Gimnaziju i veliku maturu završio u Novom Sadu, ratne godine proveo u izbeglištvu u Srbiji, a od 1944. god. učestvuje u NOR-u kao borac za oslobađanje uže Srbije, Beograda i na sremskom frontu. Prekid u školovanju mu traje pet godina (uvek smo se pitali: šta bi taj čovek tek postigao da nije bilo tog prekida?!). Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1949. god.. Tri godine kasnije izabran je za asistenta na pedijatrijskoj klinici u Beogradu, gde polaže i specijalistički ispit iz pedijatrije 1953. god. Habilitacioni rad pod naslovom "Neurotoksični sindrom odojčeta" odbranio je 1958. god., a godinu dana kasnije izabran je u zvanje docenta. Za vanrednog profesora pedijatrije izabran je maja 1962. god. na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Sarajevu. Kao vanredni profesor prelazi na novosadski Medicinski fakultet gde istovremeno obavlja dužnost upravnika Klinike za dečije bolesti u Novom Sadu. U svojstvu profesora i šefa Katedre za pedijatriju, a u okviru programa Saveznog zavoda za međunarodno-tehničku saradnju provodi od 1969 do 1971. god. na Univerzitetu Makerere u Kampali. Nakon povratka u zemlju vrši dužnost direktora Instituta za majku i dete u Novom Sadu. Doktorsku disertaciju pod naslovom "Klinika proteinske malnutricije hematoloških i serum proteinskih promena" brani na Medicinskom fakultetu u Sarajevu 1974. god.. Izbor u redovnog profesora pedijatrije i puerikulture sledi u Banjoj Luci 27. januara 1979. god. a nakon toga 11. maja 1979. god. izabran je za dekana Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci. Na toj funkciji ostaje do 30. decembra 1982. god. kada odlazi u zasluženu penziju. Nakon penzionisanja odlazi da živi u Beograd, ali povremeno dolazi u Banja Luku kao "visiting professor" na predmetu Pedijatrija. Istovremeno je mentor i član komisija za odbranu tri magisterija i dve doktorske disertacije. Svo vreme radi na pripremi udžbenika "Odabrana poglavlja iz pedijatrije" koji nije uspeo da završi. Umro je 20. marta 1990. godine u Beogradu.

Pored stručnog rada i usavršavanja na domaćim klinikama svoje pedijatrijsko obrazovanje upotpunjuje radom u inostranim klinikama i ustanovama (Klinika prof. dr Debre-a i prof. dr Marie-a, a takođe u Laboratoriji za metabolička oboljenja prof. dr H. Lestradet-a). Bio je i ekspert Svetske zdravstvene organizacije za problem nedonoščadi. Pod njegovim mentorstvom urađena su sedam magistarskih radova i dvanaest doktorskih disertacija. Dugi niz godina bio je član ili predsednik komisija za polaganje specijalističkih ispita i formirao na desetine lekara specijalista pedijatarata. Kao moderatorka ili glavni referent učestvovao je na skoro svim posleratnim kongresima pedijatarata u zemlji i inostranstvu (Prag, Lajpcig, Bad Pirmont, Pariz). Bio je stalni recenzent u časopisu "Medicinski pregled". Iza prof. dr Dimitrija Miletića ostao je spisak od oko 120 objavljenih naučnih i stručnih radova i publikacija.

Oni koji ga poznaju, pamte ga kao krepkog, vitalnog čiču sa obaveznom lulom u ustima i smeškom na neuobičajeno mladalačkom licu koje je odudaralo od sedine kose i brkova. To je lice uvek bilo ukrašeno tipičnim dečijim osmehom. Nije ni čudo da su ga deca volela. Doduše voleli su ga i poštovali svi koji su ga poznavali. Nadasve, bio je skroman i dostojanstven. I pošten. I skromno i dostojanstveno otišao je iz Banja Luke. Takoreći, odšetao iz života.

Ovo je naš pomen. Da se ne zaboravi.

Dušan Šušćević





**Apotekarska Ustanova Banja Luka, sa p.o.
Veselina Masleše 18
78000 Banja Luka
☎: 078/ 12-800, 12-820
Fax: 078/ 12-812**

**Ustanova za promet lijekova i pomoćnog ljekovitog
materijala, pojedinačna izrada magistralnih lijekova, izrada i
kontrola galenskih pripravaka**

Do zdravlja sa Vama i nama

U apotekama:

Zmijanje 35-576,

Zvijezda 63-065,

Zdravlje 12-945, (humanitarna),

Prvi maj 11-088,

22. april 48-226,

Borik 35-608,

Boska 38-785, (biljna apoteka),

Centralna 12-804,

Nova Varoš 38-879,

Čelinac, 851-047,

Kotor Varoš, 880-147,

Laktaši, 832-709,

Kneževo, 895-124,

Prnjavor, 860-696,

Galenska laboratorija, 12-816

Galenska i analitička laboratorija
izrađuje i kontroliše slijedeće
galenske preparate:

Soluciones medicinales

Ekstrativni pripravci

Sirupi

Suspensiones medicinales

Emulsiones

Linimenta

Lotiones

Unguenta

Pastae

Suppositoria

Pulveres

Mixturae

Collodia medicata

Cerata

Olea

Species

Gela medicata

Guttae

Preparati za higijenu djece

Higijensko-preparativni pripravci

Klinički centar Banja Luka

Zdrave Korde 1

78000 Banja Luka

☎: 078/ 38-390, direktor
078/ 33-725, centrala Zdrave Korde 1,
078/ 38-111, centrala Paprikovac,
078/ 39-088, centrala Psihijatrija,

Fax: 078/ 34-865

Klinički centar Banja Luka osnovan je odlukom Vlade Republike Srpske, broj: 02-280 od 20. juna 1994. godine. Klinički centar Banja Luka je referentna zdravstvena ustanova za grane medicine, odnosno djelatnosti kojima se bavi.

Klinički centar Banja Luka putem svojih klinika, zavoda i službi i to:

- Hirurške klinike,
- Interne klinike,
- Klinike za ginekologiju i akušerstvo,
- Klinike za očne bolesti,
- Klinike za bolesti uha, grla i nosa,
- Nurološke klinike,
- Psihijatrijske klinike,
- Klinike za dječije bolesti,
- Klinike za infektivne bolesti,
- Zavoda za nuklearnu medicinu,
- Zavoda za patologiju,
- Zavoda za radiologiju,
- Službe za onkologiju,
- Službe za anesteziju,
- Dermatovenerološke službe,
- Pneumoftiziološke službe,
- Laboratorijske službe,
- Mikrobiološke službe,
- Službe za transfuziju,
- Službe tehničke djelatnosti,
- Službe ishrane,
- Službe zajedničkih poslova, kao i
- Službe za medicinsko snabdjevanje,

kao svoju djelatnost obavlja specijalizovanu polikliničku i stacionarnu zdravstvenu zaštitu na najvišem nivou iz slijedećih grana medicine: hirurgije, interne medicine, ginekologije i akušerstva, oftalmologije, bolesti uha, grla i nosa, neurologije, psihijatrije, infektologije, nuklearne medicine, medicnske patologije, radiologije, onkologije, anesteziologije, dermatovenerologije, pneumoftiziologije i transfuziologije.

Pored navedene djelatnosti Klinički centar Banja Luka obavlja i obrazovnu i naučno-istraživačku djelatnost u skladu sa zakonom.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Uredništvo časopisa SCRIPTA MEDICA moli autore da se prilikom obrade i pripreme tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

1. Časopis SCRIPTA MEDICA je namenjen lekarima opšte medicine i stomatologije, specijalistima i istraživačima bazičnih medicinskih nauka. Časopis objavljuje naučne i stručne radove, prikaze slučajeva (uz uslov da već nisu publikovani u drugim časopisima i knjigama), pregledne članke, farmakoterapijski savetnik, preliminarna saopštenja, osvrti, novosti iz medicine, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih skupova, pisma uredništvu, referate iz literature i druge priloge.

2. Uz dva primerka rukopisa prilažu se navodi izvornih podataka iz literature. U tekstu se reference označavaju arapskim brojevima u maloj zagradi, po redosledu citiranja. Iza tih brojeva u spisku navedenih referenci nalaze se imena autora, puni naslovi radova i skraćeni nazivi časopisa. Nazivi časopisa bi trebalo da se skraćuju kao u *Index Medicus*-u. Pri tom valja poštovati tzv. *vankuverski stil citiranja*, odnosno četvrto izdanje Jednobraznih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima koje je usvojio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa u San Francisku februara 1991. godine i koji su objavljeni u *Br Med J* 1991 Feb 9; 302 (6772): 338-41 i u *N Engl J Med* 1991 Feb 7; 324 (6): 424-8, odnosno u neznatno dopunjenoj formi u *J Am Med Assoc* 1993 May 5; 269 (17): 2282-6.

Članak iz časopisa

(1) *Standardni članak iz časopisa* (ako je šest ili manje autora, navode se svi, a ako ih je sedam ili više, samo prvih šest, uz dodatak *et al.*)

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980 Aug; 79 (2): 311-4.

Kao opcija stoji da mesec i broj sveske mogu da se izostave, pod uslovom da časopis ima neprekinutu paginaciju u svakom volumenu:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5.

(2) Organizacija kao autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 742-4.

(3) Nije naveden autor

Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *Br Med J* 1981; 283: 628.

(4) Članak na nekom drugom jeziku

Massone L, Borghi S, Pestarino A, Piccini R, Gambini C. Localisations palmaires purpuriques de la dermatite herpétiforme. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 1545-7.

(5) Suplement uz volumen (godište) časopisa

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

(6) Suplement uz broj (svesku) časopisa

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 (4 Suppl): 31S-37S.

(7) Volumen u delovima

Hanly C. Metaphysics and innateness: a psycho-analytic perspective. *Int J Psychoanal* 1988; 69 (Pt 3): 389-99.

(8) Broj (sveska) u delovima

Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (2 Pt 1): 257-60.

(9) Broj (sveska) bez volumena

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 1978; (3): 353-84.

(10) Bez broja (sveske) i volumena

Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. *Nord Medicinhist Arsb* 1982: 86-100.

(11) Paginacija rimskim brojevima

Ronne Y. Ansvarsfall. Blodtransfusion till fel patient. *Vardfacket* 1989; 13: XVI-XXVII.

(12) Navođenje tipa članka, po potrebi

Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery [letter]. *Anaesthesia* 1989; 44: 363-4.

Fuhman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987; 35: 475A.

(13) Članak koji sadrži osporavanje drugog članka

Shishido A. Retraction notice: Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retraction of Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. In: *Jpn J Med Sci Biol* 1979; 32: 53-65]. *Jpn J Med Sci Biol* 1980; 33: 235-7.

(14) Osporeni članak

Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retracted by Shishido A. In: *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33:235-7]. *Jpn J Med Sci Biol* 1979; 32: 53-65.

(15) Članak koji sadrži komentar na neki članak

Piccoli A, Bossatti A. Early steroid therapy in IgA neuropathy: still an open question [comment]. *Nephron* 1989;51:289-91. Comment on: *Nephron* 1988; 48: 12-7.

(16) Komentarisani članak

Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S, Kurokawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA neuropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases [see comments]. *Nephron* 1988;48:12-7. Comment in: *Nephron* 1989; 51: 289-91.

(17) Članak sa objavljenom ispravkom greške

Schofield A. The CAGE questionnaire and psychological health [published erratum appears in *Br J Addict* 1989; 84: 701]. *Br J Addict* 1988; 83: 761-4.

Knjige i druge monografije

(18) Pojedinačni autor(i)

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

(19) Urednik(-ci) kao autor

Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988.

(20) *Organizacija kao autor i izdavač*

Virginia Law Foundation. The medical and legal implications of AIDS. Charlottesville: The Foundation, 1987.

(21) *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-72.

(22) *Kongresni prosidizni*

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

(23) *Kongresno saopštenje*

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985: 69-78.

(24) *Naučni i tehnički izveštaj*

Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No.: NIH-NHLI-69-2185-4.

(25) *Disertacija*

Youssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease [dissertation]. Pittsburgh (PA): Univ of Pittsburgh, 1988.

(26) *Patent*

Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Epoxidation process. US patent 3, 654, 317. 1972 Apr 4.

Drugi objavljeni materijal(27) *Članak u dnevnim novinama*

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Aug 7; Sect A:2 (col 5).

(28) *Audiovizuelni materijal*

AIDS epidemic: the physician's role [videorecording]. Cleveland (OH): Academy of Medicine of Cleveland, 1987.

(29) *Kompjuterski fajl*

Renal system [computer program]. MS-DOS version. Edwardsville (KS): Medi-Sim, 1988.

(30) *Pravnička akta*

Toxic Substances Control Act: Hearing on S.776 Before the Subcomm. on the Environment of the Senate Comm. on Commerce, 94th Cong., 1st Sess. 343 (1975).

(31) *Geografska karta*

Scotland [topographic map]. Washington: National Geographic Society (US), 1981.

(32) *Sveto pismo*

Ruth 3:1-18. The Holy Bible. Authorised King James version. New York: Oxford Univ. Press, 1972.

(33) *Rečnik i srodne reference*

Ectasia. Dorland's illustrated medical dictionary. 27th ed. Philadelphia: Saunders, 1988: 527.

(34) *Književni klasici*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex, 1973.

Neobjavljeni materijal(35) *U štampi*

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science. In press.

3. Članci bi trebalo da budu pisani pisačom mašinom, dvostrukim proredom, sa 3 cm širokim rubom sa leve strane i 2 cm širokim rubom sa desne strane. Tekst može da se pošalje i na disketi za IBM-kompatibilne računare od 3.5 ili 5.25 inča, uz obavezno naznačavanje vrste korišćenog jezičkog procesora (poželjno *Microsoft Word*).

Crteži bi trebalo da budu izrađeni tušem na crtačem papiru ili paus-papiru ili da budu odštampani na laserskom štampaču. Na poleđini se obavezno ispisuje broj, koji će slika nositi u pisanom radu, kao i naziv rada uz koji se prilaže. Mesto, na kome bi trebalo da se nalazi slika ili tabela mora u rukopisu da bude označeno. Na tom mestu se unosi legenda slike ili tabele na srpskom i na engleskom jeziku. Tabele bi trebalo da budu ispisane na posebnom papiru ili izrađene tušem, ako se ne mogu složiti u pisani slog.

4. Na prvoj strani rukopisa, ispod naslova članka na srpskom i engleskom jeziku autori navode svoja puna imena i prezimena, bez titula ili akademskih zvanja. Ispod toga označuju se nazivi i mesta ustanova u kojima autori rade, uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. U dnu strane navodi se ime, prezime, adresa i broj telefona autora, sa kojim će Uredništvo kontaktirati u vezi sa podnesenim rukopisom.

Sledeće dve strane rukopisa predstavljaju **Sažetak** na srpskom i **Summary** na engleskom jeziku, oba dužine od po jedne strane. U vrhu tih dveju strana navodi se pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku, bez imena autora i naziva njihovih institucija. Nепреvedene ili nepravilno prevedene izvode uredništvo će proslediti lektoru za engleski jezik radi ispravnog prevodenja, na trošak autora.

Sadržaj naučnih i stručnih članaka trebalo bi da bude komponovan na sledeći način: **Uvod, Metodi, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura**. Autor ima pravo da Uredništvu predloži i druge podnaslove u tekstu. Međunarodni nezaštićeni nazivi lekova (INN) pišu se malim početnim slovom i fonetski. Zaštićena imena (ako su u članku neophodna) pišu se velikim početnim slovom. Koriste se SI merne jedinice.

5. Uredništvo ima pravo na jezičke i stilske ispravke teksta.

6. Pregledni, naučni i stručni članci ne bi trebalo da budu duži od 15 strana, a prikazi slučajeva od 8 strana, pisanih po uputstvima iz tačke 3.

7. Uz rukopis prilaže se i izjava saglasnosti za publikovanje rada, potpisana od strane svih autora.

8. Rukopisi podležu anonimnoj stručnoj recenziji najmanje dvojice recenzenata, koje odredi Uredništvo. U slučaju da tako recenzenti preporuča, Uredništvo će rukopis vratiti autoru na eventualni popravak, uz priloženu fotokopiju anonimne recenzije.

9. Rukopisi se šalju na adresu:

Uredništvo SCRIPTA MEDICA
Medicinski fakultet Banja Luka
Save Mrkalja 10
78000 Banja Luka, Republika Srpska

10. Rukopisi se ne vraćaju autorima, a svi štampani prilozi vlasništvo su časopisa.