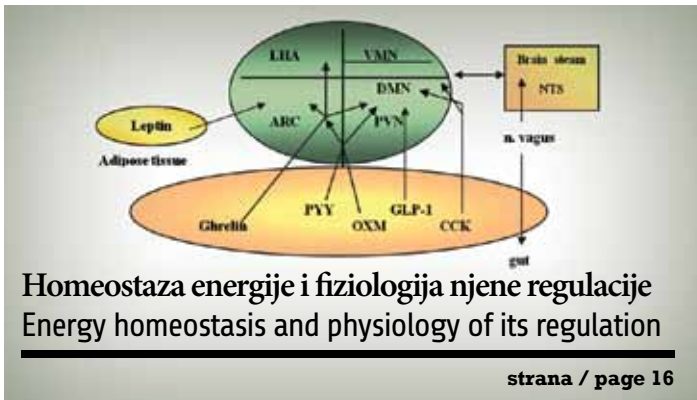


**ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE**

**Serumski nivo insulinu-sličnog faktora rasta 1 (IGF-I) u predikciji retinopatije prematuriteta**  
Serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in prediction of retinopathy of prematurity

strana / page 3

**PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE**

**Homeostaza energije i fiziologija njene regulacije**  
Energy homeostasis and physiology of its regulation

strana / page 16

**PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT**

**Fatalni pandemijski grip A-H1N1**  
Fatal pandemic flu A-H1N1

strana / page 22

**SEMINAR / SEMINAR**

**Kineziterapija kod hipotonije osovine trupa odojčadi**

**An axis trunk hypotonia in infants and kinezithrapy**

strana / page 26

**STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE**

**Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji**

**Pharmacotherapeutics of abscesses and phlegmons in maxillofacial region**

strana / page 9



Pioniri u PD. Pouzdan partner.



**Poverenje, kompetentnost i posvećenost su ključni faktori u naporima da se poboljša kvalitet života bolesnika.**

Baxter je postavio kamen temeljac u svim najvažnijim etapama razvoja PD terapije i tako stekao poverenje lekara širom sveta. Uz naše podrške vama i vašim pacijentima, možete pouzdano propisivati efikasnu peritoneumsku dijalizu koja obezbeđuje dobar kvalitet života.

## DiaCell

D.o.o. Preduzeće za konsalting i menadžment  
Marketing zastupnik kompanije Baxter za Srbiju  
Ilije Garašanina 23  
11000 Beograd  
Tel:+381 11 32 32 488  
Fax:+381 11 30 37 511  
E-mail: [diacell@bvcom.net](mailto:diacell@bvcom.net)

#### **OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER**

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

#### **IZDAVAČI / PUBLISHERS**

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

#### **GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

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

#### **IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR**

Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

#### **POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS**

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

#### **UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD**

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

#### **IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL**

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

#### **REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF**

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

#### **LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING**

Prof. Zorica Marinković

#### **PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING**

Prof. Nevena Šimšić

#### **DIZAJN I TEHNIČKA OBRADA / DESIGN**

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

#### **ŠTAMPARIJA / PRESS**

Clipart, Čuprija (SRB)

#### **GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION**

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

#### **ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE**

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

#### **TELEFON / PHONE**

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

#### **FAX**

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

#### **E-MAIL**

redakcija@ponsjournal.info

#### **SAJT / HOME PAGE**

www.ponsjournal.info

**ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE**

- Serumski nivo insulinu-sličnog faktora rasta 1 (IGF-I) u predikciji retinopatije prematuriteta /  
Serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in prediction of retinopathy of prematurity  
*Lidija Banjac, Ljubinka Dragaš, Danojla Dakić, Envera Lekić, Rada Rudanović* ..... 3

**STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE**

- Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji: analiza bolničke serije slučajeva /  
Pharmacotherapeutics of abscesses and phlegmons in maxillofacial region: analysis of hospital case-series  
*Marija Milovanović, Dragan R. Milovanović, Dejana Ružić Zečević* ..... 9

**PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE**

- Homeostaza energije i fiziologija njene regulacije / Energy homeostasis and physiology of its regulation  
*Sunčica Petrovska, Beti Dejanova* ..... 16

**PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT**

- Fatalni pandemijski grip A-H1N1 kod bolesnice sa faktorima visokog rizika /  
Fatal pandemic flu A-H1N1 in a female patient with high risk factors  
*Goran Radovanović, Dragana Radovanović* ..... 22

**SEMINAR / SEMINAR**

- Kineziterapija kod hipotonije osovine trupa odojčadi / An axis trunk hypotonia in infants and kinezitherapy  
*Sandra Nikolić, Jasmina Vukomanović, Dragan Milovanović, Gordana Perović, Milorad Jevtić* ..... 26

**KOMENTARI / COMMENTS**

- FDA panel : Zabraniti dva popularna leka za astmu / FDA Panel: Prohibit two popular drugs for asthma  
*Bridget M. Kuehn. FDA Panel: ban 2 popular asthma drugs. JAMA 2009; 301 : 365-6.* ..... 30

- Vitamin C i hemoterapija / Vitamin C and chemotherapy  
*Carolyn J. Hildreth. Vitamin C and chemotherapy. JAMA 2008; 300: 2476.* ..... 30

- Značaj fizikalnog pregleda kod pleuralnog izliva /  
The importance of physical examination at pleuralnog spills  
*Camilla L. Wong, Jayna Holroyd-Leduc, Sharon E. Straus. JAMA 2009; 301: 309-17.* ..... 31

**PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW**

- Komorbidity gojaznosti i neka odabrana poglavlja / Comorbidity of obesity and some selected chapters  
*Tomislav D. Đokić* ..... 32

**IZVEŠTAJ SA KONGRESA / CONFERENCE REPORT**

- Prva Nedelja bolničke kliničke farmakologije / The first week of hospital clinical pharmacology  
*Dragana A. Kastratović* ..... 33

**IZVEŠTAJ SA EDUKACIJE / REPORT FROM EDUCATION**

- Bolničke infekcije-domaći kurs 1. kategorije / Hospital infection - the first category domestic course  
*Dr sc. med. dr Dragutin Arsić* ..... 34

**NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT**

- Drugi kongres socijalne medicine sa međunarodnim učešćem /  
The second congress of social medicine with international participation  
*Srpsko lekarsko društvo* ..... 35

10. Kongres toksikologa Srbije sa međunarodnim učešćem.  
10<sup>th</sup> Congress of Toxicologists of Serbia with International Participitaion.  
*Udruženje toksikologa Srbije* ..... 36

**UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /  
Instructions for authors for the preparation of manuscripts ..... 37

# Serumski nivo insulinu-sličnog faktora rasta 1 (IGF-I) u predikciji retinopatije prematuriteta

Lidija Banjac, Ljubinka Dragaš, Danojla Dakić,  
Envera Lekić, Rada Rudanović

Centar za neonatologiju, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora / Department of Neonatology, Institute for Children's Disease, Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

PRIMLJEN / RECEIVED 09.12.2009

PRIHVACEN / ACCEPTED 05.02.2010

## APSTRAKT

**Predmet.** Prematurna retinopatija (ROP) je vazoproliferativno oboljenje mrežnjače oka, najčešća bolest prematuriteta i najčešći je uzrok slepila kod dece. Cilj ove studije je bio da ukaže na mogućnost rane trijaže novorođenčadi u visokom riziku za nastanak prematurne retinopatije (ROP) na osnovu serumskog nivoa insulinu-sličnog faktora rasta tip-1 (IGF-I), koji je jedan od najznačajnijih faktora u patogenezi ROP-a.

**Metod.** Sprovedena je kohortna, longitudinalna, prospektivna studija. U studiju je uključena kohorta pretermine novorođenčadi (74 novorođenčeta) gestacione starosti  $\leq 33$  nedelje, koja su bila hospitalizovana u Centaru za neonatologiju, Instituta za bolesti djece, Kliničkog Centra Crne Gore, od aprila 2008. do jula 2009. Uzorak krvi ispitanicima je uziman u 33-oj postkonceptijskoj nedelji, postnatalno. Vrednosti IGF-1 su određivane ELISA metodom.

**Rezultati.** Srednje gestaciona dob u kohorti novorođenčadi sa ROP-om iznosila je  $30.61 \pm 2.12$  ( $\pm$ SD) a novorođenčad bez ROP-a  $31.8 \pm 1.43$  gestacionih nedelja ( $p < 0.01$ ). Prosečna porodjajna telesna masa novorođenčadi sa ROP-om iznosila je  $1586.94 \pm 417.99$  g a novorođenčadi bez ROP-a  $1821.71 \pm 369.59$  g ( $p < 0.05$ ). Srednja vrednost serumskog IGF-I za novorođenčad sa ROP-om iznosila je  $23.88 \pm 6.74$   $\mu$ g/L a u kohorti bez ROP-a  $23.79 \pm 4.85$   $\mu$ g/L ( $p > 0.05$ ).

**Zaključak.** Koncentracije serumskog IGF-I kod pretermine novorođenčadi gestacione starosti  $\leq 33$  nedelje koja kasnije dobiju prematurnu retinopatiju nisu značajno različite od novorođenčadi iste starosti bez potonje prematurne retinopatije. Merenje koncentracija IGF-I u serumu ne bi trebalo da se koristi za procenu rizika za razvoj prematurne retinopatije dok se ne prikupe dodatni dokazi iz budućih kliničkih studija.

**Ključne reči:** retinopatija prematuriteta; insulinu-sličan faktor rasta I; prospektivna studija.

## Serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in prediction of retinopathy of prematurity

### ABSTRACT

**Objective.** Premature retinopathy (ROP) is vasoproliferative retinal eye disease, the most common disease of prematurity and the most common cause of children blindness. Aim of this study was to point to the possibility of early screening of infants at higher risk of ROP based on the serum levels of insulin-like growth factor type-I (IGF-I) which is one of the most important factor in the pathogenesis of ROP.

**Method.** A cohort, longitudinal, prospective study, was conducted. Study included preterm newborns (74 newborn) with gestational age  $\leq 33$  weeks, who were hospitalized at the Center for Neonatology, Institute of Diseases of Children, Clinical Centre of Montenegro, since April 2008 until July 2009. Blood samples were taken from the subjects in 33rd postconceptual week, postnatally. The values of IGF-I were determined by ELISA method.

**Results.** Gestational age in cohorts of infants with ROP was  $30.61 \pm 2.12$  ( $\pm$  SD) and without ROP  $31.8 \pm 1.43$  weeks ( $p < 0.01$ ). The average delivery weight of infants with ROP was  $1586.94 \pm 417.99$  g and without ROP  $1821.71 \pm 369.59$  g ( $p < 0.05$ ). Mean serum levels of IGF-I for infants with ROP was  $23.88 \pm 6.74$  mg/L and in cohorts without ROP  $23.79 \pm 4.85$  mg/L ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The concentration of serum IGF-I in preterm newborns of gestational age  $\leq 33$  weeks who later develop premature retinopathy were not significantly different from newborns of the same age without subsequent premature retinopathy. Measurement of IGF-I concentrations in serum should not be used to assess risk of premature retinopathy until the additional evidence from future clinical studies is obtained.

**Key words:** retinopathy of prematurity; insulin-like growth factor I; prospective studies.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Mr. sc. med. dr Lidija Banjac, Đoka Mirasevića M1 53/7, 81000 Podgorica, Crna Gora, Tel. +38269305533, E-mail: drbanjac@t-com.me  
Lidija Banjac, MD, MSc, Djoka Mirasevica M1 53/7, 81000 Podgorica, Montenegro, Tel. +38269305533, E-mail: drbanjac@t-com.me

## UVOD

Pretermijsko novorođenče ili prematurus je svako novorođenče rođeno pre punih 37 nedelja (definicija WHO iz 1961. godine). Zbog teškoća prilagodavanja na ekstruterini život, potrebe za posebnom negom, zbog specifičnog morbiditeta i u odnosu na prognozu, pretermijska novorođenčad spadaju u grupu „ugrožene novorođenčadi“. Incidenca rađanja pretermijske novorođenčadi varira zavisno od područja i kreće se između 5 i 10% novorođene dece. Za područje Crne Gore taj procenat, u poslednjih nekoliko godina, iznosi od 4,5- 6%.

Pretermijska novorođenčad i novorođenčad sa intrauterusnim zastojem rasta imaju veliki udeo u ukupnom perinatalnom morbiditetu i mortalitetu. Stoga su razumljivi napori da se spreči prevremeni porođaj, a već rođenoj pretermijskoj novorođenčadi osiguraju optimalni uslovi koji će smanjiti delovanje riziko-faktora za nastanak bolesti prematuriteta, pre svega prematurne retinopatije (ROP), intrakranijalne hemoragije (HIC) i hronične plućne bolesti prematuriteta (CLD).

Retinopatija prematuriteta (ROP) je vazoproliferativno oboljenje krvnih sudova mrežnjače oka prevremeno rodene dece. Nastaje zbog poremećaja vaskulogenih faktora (citokina) i predstavlja vodeći uzrok slepila kod dece.<sup>1</sup> Incidenca prematurne retinopatije raste kod nas i u svetu, a samim tim raste i učestalost slepila kao moguće posledice prematurne retinopatije. Incidenca ROP-a u ukupnoj populaciji pretermijske novorođenčadi, na globalnom nivou iznosi 4,2%, a ima je i svako drugo novorođenče ekstremno male porođajne telesne mase. Podaci o učestalosti pretermijske retinopatije u Crnoj Gori, za poslednjih pet godina, otkako se radi oftalmološki skrining (kraj 2004.) su više nego dovoljni da potvrde ovu konstataciju; incidenca ROP-a u 2005. godini je iznosila je 3,9% u 2006. 7,9% u 2007. 9,2% a u 2008. godini 12,1%.<sup>2</sup>

Insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF -1), raniji naziv somatomedin je polipeptid, koji je u serumu u velikom procentu vezan za proteine. Stvara se u toku čitavog života i dok ga u organizmu odraslih sintetise jetra i u manjoj meri druga tkiva, fetalni IGF tip 1 sintetise u najvećoj meri placenta. Posle prevremenog porođaja naglo pada vrednost IGF tip 1, zbog prekida sa izvorom koji je u placenti, ali nastavkom maturacije organa i organskih sistema, ponovo raste njegov nivo u serumu.

Insulinu sličan faktor rasta tip 1 je bitan i u fiziologiji i u patofiziologiji ljudskog organizma. Od nedavno se zna da IGF-I učestvuje u ćelijskoj signalizaciji koja predstavlja osnovni mehanizam u održavanju homeostaze u celini. IGF

tip I je posrednik mnogih efekata hormona rasta. IGF-I je somatski faktor rasta koji korelira sa PTM (porođajnom telesnom masom) i GS (gestacionom starosti).<sup>3</sup> Osim u patogenezi prematurne retinopatije (ROP), povezan je sa intrakranijalnim hemoragijama (ICH), hroničnom plućnom bolesti novorođenčeta (HPBN), nekrotičnim enterokolitismom (NEC), diabetesom, aterosklerozom, osteoporozom, karcinoma.

Vrednosti IGF-I u krvi odraslih kreću se od 10-1000 µg/L. Interpretacija vrednosti IGF-I kod odraslih je komplikovana, zbog širokog raspona normalnih vrednosti, koji varira zavisno od uzrasta, pola i pubertetskog statusa i drugih okolnosti.<sup>4,5</sup> U serumu odraslih i dece, u krvi pupčanika, u amnionskoj tečnosti mogu se meriti vrednosti IGF-I, za razliku od faktora rasta endotelnih ćelija (VEGF) koga sintetise astrociti retine i povećana je koncentracija samo u corpusu vitreumu. Nema dovoljno pouzdanih podataka o prosečnim vrednostima IGF-a kod terminske i pretermijske novorođenčadi.

U poslednje vreme, objavljen je veći broj radova o udruženosti niskih nivoa IGF-I i visokog rizika za ROP i druge bolesti prematuriteta, kao i udruženost niskih nivoa IGF-I i kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, dijabetesa tip 2, osteoporoze. Smatra se da su pretermijska novorođenčad sa koncentracijom IGF-I ispod 33 µg/L u prolongiranom periodu u velikom riziku za kasniji razvoj ROP-a, odnosno ako su vrednosti IGF-I ispod 25 µg/L velika je verovatnoća razvoja proliferativnog ROP-a.<sup>6</sup> Niske vrednosti IGF-a dovode se u vezu ne samo sa prematurnom retinopatijom već i sa usporenim postnatalnim rastom i razvojem.<sup>7,8</sup>

Cilj ove studije je bio da ispita povezanost prematurne retinopatije i serumskog nivoa IGF-I. Radna hipoteza ove studije je bila da vrednosti IGF-I ispod 30 µg/L u 33-oj postkonceptijskoj nedelji, ukazuju na mogućnost pojave ROP-a, odnosno vrednosti IGF-I ispod 25 µg/L ukazuju na kasniju pojavu težih formi ROP-a.

## ISPITANICI I METOD

Studija je dizajnirana po tipu kohortne, prospektivne, longitudinalne, studije a na osnovu drugih, sličnih studija.<sup>9</sup> Etički komitet Kliničkog Centra Crne Gore u Podgorici odobrio je izradu ove studije u skladu sa standardnom procedurom za rad Etičkog komiteta KCCG i Međunarodnim preporukama za izvođenje biomedicinskih istraživanja na ljudima.

U studiju su uključena pretermijska novorođenčad (74 novorođenčeta) gestacione starosti 33 nedelje ili kraće ( $\leq 33$  nedelje), koja su bila hospitalizovana u Centaru za neona-

tologiju, Instituta za bolesti djece, Kliničkog Centra Crne Gore, počev od aprila 2008. godine do jula 2009-te godine. U studiju nisu uključivana novorođenčad sa upadljivim kongenitalnim anomalijama. Formirana je baza podataka sa demografskim podacima, podacima iz anamneze trudnoće, porođaja, vitalnosti na rođenju, antropometrijskim merama na rođenju i podacima iz kliničkog praćenja novorođenčeta.

Kod svakog novorođenčeta uključenog u studiju, uzorak venske krvi (0,5 mL) za dobijanje seruma, uziman je u 33-oj postkonceptijskoj nedelji, postnatalno. Serum je zamrznut i čuvan u zamrzivaču (na temperaturi od -20 do -80 °C) do kompletiranja serije uzoraka. Kvantitativna vrednost traženog biomarkera (IGF-1) u svim uzorcima rađena je istovremeno, pod istim uslovima, primenom imunohemijske ELISA (engl. „Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay“) metode koja je široko korićena za merenje ovog hormona.<sup>10</sup>

Dijagnozu retinopatije prematuriteta postavljena je najranije u trećoj nedelji života, oftalmološkim skriningom. Novorođenčad su na ROP ispitivana u skladu sa rutinskim protokolom za oftalmološki skrining (pregled očnog dna indirektnom oftalmoskopijom, na prethodno dilatiranu zenicu). Nakon pregleda, nalaz na očnom dnu opisan je u skladu sa Međunarodnom klasifikacijom prematurne retinopatije (ICROP). Međunarodnom klasifikacijom ujednačeni su kriterijumi za definisanje ozbiljnosti, lokalizacije i proširenosti neovaskularizacije retine. Pod proliferativnim ROP-om podrazumevali smo 3., 4. i 5. stadijum, dok su 1. i 2. stadijumi smatrani lakim oblicima ROP-a. Primarna kohorta (74 novorođenčeta) je nakon dobijanja informacije o postojanju aktivne forme proliferativnog ROP-a, podeljena u dve kohorte: kohorta novorođenčadi sa ROP-om i kohorta novorođenčadi bez ROP-a.

Statistička obrada podataka podrazumevala je izračunavanje deskriptivnih mera, primenu statističkih testova i statističkih softverskih programa (NCSS, SPSS), za poređenje parametara u kohortama.<sup>11</sup> Statističkim testovima (t-test, F-test, hi-kvadrat test, Fišerov test tačne verovatnoće, ANOVA-analiza varijanse, Pirsonov korelacioni test, Spirmanov neparametrijski korelacioni test, regresiona analiza) vršena je analiza statističke povezanosti između niskih vrednosti serumskog IGF-I i pojave prematurne retinopatije.

## REZULTATI

Od ukupnog broja novorođenčadi u primarnoj kohorti (74) njih 71 (95.9%) je ispitivano na ROP (rađen oftalmološki skrining). Tri (4,1%) novorođenčeta je u cilju dalje dijagnostike i terapije, premešteno u druge ustanove, što je bio razlog isključena iz studije. Oftalmološkim skriningom kod 36 novorođenčeta postavljena je dijagnoza proliferativne forme prematurne retinopatije, dok je kod 35 novorođenčeta oftalmološki nalaz bio uredan.

Polna struktura primarne kohorte je obuhvatala 39 (54.9%) novorođenčeta muškog pola i 32 (45,1%) ženskog pola. U grupi muške novorođenečadi kod 20 novorođenčeta (51,3%) postavljena je dijagnoza ROP-a, dok je kod 19 (48,7%) oftalmološki nalaz bio uredan. U populaciji ženske novorođenečadi bio je podjednak broj novorođenečadi sa i bez ROP-a 16 (50%). Nije postojala statistički značajna razlika između muške i ženske novorođenečadi u učestalosti ROP-a ( $p>0,05$ ).

Srednje gestaciona dob u kohorti novorođenečadi sa ROP-om iznosila je 30.61 gestacionih nedelja (SD=2.12, SE=0.35), dok su novorođenečad bez ROP-a imala prosečnu gestacionu dob 31.8 nedelja, (SD=1.43, SE=0.24). Poređenjem incidence ROP-a i dužine gestacije u nedeljama dobili smo statistički visoko značajnu povezanost između dužine gestacije i pojave proliferativnog ROP-a ( $p<0,01$ ).

Prosečna PTM novorođenečadi sa ROP-om iznosila je 1586.94 g (SD=417.99, SE= 69.66), dok je za novorođenečad bez ROP-a prosečna PTM bila 1821.71g (SD=369.59, SE=62.47). Između PTM i učestalosti ROP-a postojala je statistički značajna negativna korelacija ( $p<0,05$ ). Između PTM i vrednosti IGF-a ( $p=0,045$ ), kao i između GS i vr IGF-a ( $p=0,013$ ) dobijena statistički značajna pozitivna korelacija.

U primarnoj (ukupnoj) kohorti 23 novorođenčeta (32,4%) je bilo iz višestruke trudnoće. Kod 11 novorođenčeta (47.8%) se razvio ROP, dok se kod 12 (52.2%) nije razvio ROP. Od novorođenčadi iz jednostrukih trudnoća (48, 67.6%), kod 25 (52.1%) se razvio ROP, dok je kod 23 (47.9%) oftalmološki nalaz je bio uredan. Nije bilo statistički značajne povezanosti između višestruke trudnoće i pojave ROP-a ( $p=0,74$ ).

Srednja vrednost serumskog IGF-I za novorođenečad sa ROP-om iznosila je 23.88  $\mu\text{g/L}$  (SD=6.74, SE=1.12), dok je srednja vrednost IGF-I u kohorti bez ROP-a, iznosila je 23.79  $\mu\text{g/L}$  (SD=4.85, SE=0.82). Nije postojala razlika u vrednosti serumskog IGF-a tip 1 u 33-oj postkonceptijskoj nedelji kod novorođenečadi kod koje će se kasnije razviti proliferativni ROP (koji zahteva lečenje laserom tretman) i kod novorođenečadi bez ROP-a ( $p>0,05$ ).

## DISKUSIJA

Prematurna retinopatija je vazoproliferativno oboljenje mrežnjače oka kod prematurusa. Nastaje zbog nezrelosti i vulnerabilnosti krvne mreže retine prematurusa, zbog poremećaja regulatornih faktora (IFG-1, VEGF), zbog poremećaja autoregulacije krvnih sudova retine i niskih nivoa antioksidanasa.<sup>1</sup> Prematurna retinopatije (ROP) je najčešća bolest prematuriteta i najčešći uzrok slepila kod dece.

U patofiziološkom pogledu prematurna retinopatija ima dve faze. Prva, ishemijska faza uzrokovana je prisustvom avaskularne periferne retine, što je odlika prematuriteta. Veličina avaskularne zone zavisi i obrnuto je proporcionalna gestacionoj starosti. Po rođenju, (delovenjem riziko-faktora utoliko pre), dolazi do remećenja normalne vaskulogeneze i pojave patološke neovaskularizacije.<sup>12</sup> Patološka neovaskularizacija karakteriše drugu fazu ROP-a. Ako se proces ne zaustavi, dolazi do vitroretinalne proliferacije i traktione ablacije retine.<sup>6</sup>

U procesu stvaranja novih krvnih sudova (fiziološki proces –angiogeneza) kao i u patogenezi prematurne retinopatije (patološki proces-neovaskularizacija) najznačajniji vaskulogeni faktori su IGF-I (insulinski faktor rasta – engl. „insulin-like growth factor I) i VEGF (faktor rasta endotelnih ćelija). Da bi se angiogeneza ostvarila u potpunosti potrebno je da nivo IGF-I bude dovoljan, jer se VEGF i IGF-I dopunjuju u dejstvu na ćelije vaskularnog endotela. IGF-I je neophodan u minimalnom nivou da se potpomogne maksimalna funkcija VEGF.<sup>13</sup> Ishemična retina, odnosno astrociti retine produkuju faktor rasta endotelnih ćelija (VEGF) koji je odgovoran za rast novih krvnih sudova. Sintetisani VEGF širi se poput mreže po retini, prate ga angioblasti, stvaraju se novi krvni sudovi. VEGF igra važnu ulogu u razvoju krvnih sudova, ali nije dovoljan ako su vrednosti IGF niske.<sup>13</sup>

Kod niskih vrednosti serumskog IGF-I dolazi do prekida razvoja krvne mreže retine, što je osnovno obeležje prve faze ROP-a (avaskularna faza). Astrociti retine međutim i dalje sekretuju VEGF, ali kako su vrednosti IGF-I niske, ne stvaraju se novi krvni sudovi, već se VEGF nagomilava u retini, a potom i u corpusu vitreumu. Nakon prve faze ROP-a, postepeno raste vrednost IGF-I, kao posledica maturacije organizma. Kada vrednost IGF-I dostigne prag (ne zna se tačno koja je to vrednost), pokreće se stvaranje novih krvnih sudova od strane VEGF. U slučaju razvoja ROP-a povećana je koncentracija VEGF, pa naglo dolazi do razvoja novih krvnih sudova (neovaskularizacija - druga faza ROP-a) koji se morfološki razlikuju (dilatirani, torturozni) od normalnih krvnih sudova retine. Krvni sudovi urastaju i u corpus vitreum, što prethodni parcijalnoj ili totalnoj ablaciji retine

(trakcija retine od strane novostvorenih krvnih sudova). Ovo stanje je poznato kao retrolentalna fibroplazija (RLF). Nekada se ovaj termin koristio umesto naziva prematurna retinopatija (ROP).

Fetalni IGF tip 1, čiji nivo raste u 2-om i 3-em trimestru, što je povezano sa razvojem fetalnih tkiva, sintetiše u najvećoj meri placenta i njegove se vrednosti mogu meriti u amnionskoj tečnosti.<sup>14</sup> Posle prevremenog porođaja naglo pada vrednost IGF tip 1, zbog prekida sa izvorom koji je u placenti i amnionskoj tečnosti, ali nastavkom maturacije organa i organskih sistema, ponovo raste njegov nivo u serumu.<sup>15</sup> Kod pretermiske novorođenci IGF-I će se i dalje smanjivati u uslovima siromašne ishrane, acidoze, hipotiroksinemije i sepse.<sup>16</sup>

Rezultati najnovijih studija pokazuju da prolongirano niske vrednosti IGF tip 1, predstavljaju značajan riziko-faktor za nastanak ROP-a, odnosno da se sa porastom vrednosti serumskog IGF-I značajno smanjuje rizik za nastanak ROP-a. O značaju serumskog nivoa IGF-I govore i rezultati koji izjednačavaju PTM, kratku gestaciju i serumski nivo IGF-I kao riziko-faktore za nastanak ROP-a. Na osnovu ovih rezultata serumski nivo IGF-I, zaslužuje da bude indikacija za novi oftalmoloski skrining, mišljenja su nekih autora.<sup>16</sup>

Uvidom u studije drugih autora, objavljenih poslednjih godina, saznanje o mogućoj predikciji ROP-a određivanjem nivoa serumskog IGF-I u 33-oj postkonceptijskoj nedelji, učinilo je da smo studiju dizajnirali sa ciljem provere te premise. Pošli smo od hipoteze da su vrednosti IGF-I ispod 30 µg/L u 33.-oj postkonceptijskoj nedelji prediktivne za pojavu ROP-a, a vrednosti ispod 25 µg/L prediktivne za razvoj proliferativnog ROP-a.<sup>17,18</sup>

Rezultati naše studije potvrdili su dobro poznatu teoriju, statistički značajne povezanosti dužine gestacije i porođajne telesne mase sa serumskim nivoom IGF-I. Nismo dobili očekivanu, statistički značajno veću incidencu ROP-a u kohorti novorođenčadi iz višestrukih trudnoća, iako je pokazano da je višestruka trudnoća značajan riziko factor za nastanak ROP-a. Takođe nije bilo statistički značajne povezanosti između vrednosti IGF-I i pojave ROP-a. Naprotiv dobili smo da su novorođenčad sa ROP-om imala nešto veću prosečnu vrednost IGF-I (23,88 µg/L), nego novorođenčad bez ROP-a (23,79 µg/L).

Rezultatima dobijenim u našoj studiji ne možemo potvrditi teoriju da se na osnovu vrednosti IGF-I u 33-oj postkonceptijskoj nedelji može predvideti pojava ROP-a uopšte i posebno pojavu proliferativne forme ROP-a. Međutim, mišljenja smo da ne treba odustati od ideje, da se na osnovu vrednosti serumskog IGF-I vrši predikcija ROP-a Vero-



vatno treba korigovati vreme uzimanja uzorka krvi. Uzorak krvi za određivanje nivoa IGF-I treba uzeti po rođenju, u prvoj fazi ROP-a, u svakom slučaju pre 33-će postkonceptijske nedelje.

Razlog odbacivanju radne hipoteze verovatno leži u tome što je 33. nedelja, verovatno vreme početka druge faze ROP-a, kada više vrednosti IGF-I idu u prilog daljem razvoju neovaskularizacije, odnosno napredovanju ROP-a. Pretpostavljamo da je to bio razlog za dobijanje većih vrednosti IGF-I u populaciji novorođenčadi sa ROP-om. Možda se između ove dve vrednosti sruskog nivoa IGF-a (prosečna vrednost IGF-I za novorođenčad sa i bez ROP-a) nalazi vrednost praga IGF-a ("threshold"), koji je dovoljan da pokrene VEGF na stvaranje novih krvnih sudova (vaskularizacija ili neovaskularizacija).

Rezultati naše studije, takođe, bi mogli da se iskoriste za planiranje terapijskih kliničkih studija sa IGF-I kao le-

kom kod prematurne retinopatije. S tim u vezi, smatramo da bi IGF-I u prevenciji ROP-a bi mogao da se primeni u prvoj fazi ROP-a, odnosno pre 33 postkonceptijske nedelje. Period posle toga je vreme za terapiju ROP-a. Tada nema opravdanja za primenu IGF-a u terapijske svrhe. Drugačije rečeno, ako je nivo IGF-I posle rođenja dovoljan, krvni sudovi se uredno razvijaju i ne dolazi do nastanka ROP-a, jer IGF-I omogućuje normalni vaskularni odgovor i izostaje avaskularna faza ROP-a. U drugoj fazi ROP-a dovoljne količine IGF-I pospešuju razvoj ROP-a. Naravno, IGF-I u terapijske svrhe za sada ne može da se koristi u rutinskoj praksi dok se njegova efikasnost i bezbednost definitivno ne potvrde u validnim, kontrolisanim kliničkim studijama

## ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju Draganu Milovanoviću na pomoći u tehničkoj pripremi završne verzije rukopisa.

## LITERATURA

1. Villegas-Becerril E, Gonzalez-Fernandez R, et al. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(11): 641-6.
2. Banjac L. Incidenca premature retinopatije u Crnoj Gori. *Medicinski zapisi* 2009; Suppl 1: 135(P189). (apstrakt).
3. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12): 1711-8.
4. Kehinde EO, Akanji AO, Mojiminiyi OA, et al. Reference intervals for important serum sex steroid hormones, prostate-specific antigen, insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 concentration in a normal Kuwaiti adult male population. *Med Princ Pract* 2005; 14(5): 342-8.
5. Rojdmarm S, Rydvald Y, Aquilonius A, Brismar K. Insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-1 concentrations in serum of normal subjects after alcohol ingestion: evidence for decreased IGF-1 bioavailability. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(3): 313-8.
6. Hellstrom A, Niklasson A, Karin Segnestam K. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3413-6.
7. Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatr* 2008; 97(3): 322-6.
8. Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jimenez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 1002-9.
9. Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, Hard AL, Niklasson A, Ewald U, Holmstrom G, Smith LE, Hellstrom A. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1930-8.
10. Wacharasindhu S, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S. Measurement of IGF-1, IGFBP-3 and free IGF-1 levels by ELISA in growth hormone (GH) deficient children before and after GH replacement. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20(3): 155-60.
11. Jevtović IM, Dević RM. *Medicinska statistika: sa uvodom u multivarijacionu analizu*. Beograd: Autori, Komino trade, 1999.
12. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10(2): 133-40.
13. Shastry BS. Assessment of the contribution of insulin-like growth factor I receptor 3174 G>A polymorphism to the progression of advanced retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(6): 950-3.
14. Hellstrom A, Engstrom E. Postnatal serum insulin-like growth factor i deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112(5): 1016-20.
15. Good WV. Screening for retinopathy of prematurity: the promise of new approaches. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12): 1775-6. (Comment on: *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12): 1711-8. ).
16. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 237-44.
17. Villegas Becerril E, Molina F, et al. Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80(4): 233-8.
18. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804-8.

# Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji: analiza bolničke serije slučajeva

Marija Milovanović,<sup>1</sup> Dragan R. Milovanović<sup>2</sup> i Dejana Ružić Zečević<sup>2</sup>

1. Klinika za otorinolaringologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Clinic for Otorhinolaryngology, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

2. Institut za farmakologiju i toksikologiju, Služba za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department of Pharmacology and Toxicology, Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty and Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 07.12.2009

PRIHVACEN / ACCEPTED 05.02.2010

## APSTRAKT

**Predmet.** Studije koje su analizirale upotrebu lekova kod gnojnih infekcija maksilofacijalne regije su retke, a većina sličnih je bila usmerena na širu populaciju bolesnika odn. na specifične grupe lekova. Cilj našeg istraživanja je bio da bliže analizira medikamentoznu terapiju ovih oboljenja.

**Metod.** Studija je sprovedena na Odeljenju maksilofacijalne hirurgije Klinike za otorinolaringologiju Kliničkog centra Kragujevac, krajem oktobra 2009. godine, kao opservaciona, neinterventna, prema dizajnu serije slučajeva. Uključeno je bilo 33 bolesnika (20 muškog a 13 ženskog pola), od čega 16 odraslih. Pregledom istorija bolesti utvrđeni su detalji farmakoterapije i drugi relevantni parametri. Upotreba lekova je izračunavana korišćenjem metodologije prema definisanim dnevnim dozama (DDD) i Anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji (ATC). Troškovi za lekove su preračunati u dinarima (RSD) na 100 bolesničkih dana (BD). U analizi korišćena je deskriptivna statistika.

**Rezultati.** Ukupno 18 bolesnika je imalo absces a 15 flegmonu (kod 20 odontogenog porekla). Kod 9 osoba je primenjena konzervativna metoda lečenja, kod 11 je urađena ekstrakcija zuba a kod 13 incizija mekih tkiva ili druga hirurška metoda. Obim propisivanja i troškovi za lekove su bili sledeći: ranitidin (174 DDD/100BD; 19,140.00 RSD/100BD), glukoza 5%, infuzioni rastvor (68.6; 6,791.40), natrijum hlorid 0.9%, infuzioni rastvor (73.5; 7,276.50), metilprednizolon (42.26; 32,047.17), penicilin G (77.79; 23,959.32), klindamicin (544.56; 11,980.32), amikacin (395.5; 39,154.50) i metronidazol (480.9; 37,381.96).

**Zaključak.** Gnojni procesi maksilofacijalne regije su bili najčešće dentogenog porekla, njihovo lečenje, kombinacijom hirurških metoda i antibiotika, infuzionih tečnosti i lekova sa antiedematoznim, antiinflamatornim i antiulcerogenim dejstvom, u visokim dozama i uz značajnu cenu, je bilo uspešno.

**Ključne reči:** hirurgija, oralna; gnojenje; apsces; celulitis; terapija lekovima; upotreba lekova; trošak i analiza troška.

## Pharmacotherapeutics of abscesses and phlegmons in maxillofacial region: analysis of hospital case-series

### ABSTRACT

**Objective.** Studies investigating drug use in suppurative infections of maxillofacial region are rare, and most similar ones were focused on broader patient population or specific drug groups, respectively. The aim of our study was to further analyze pharmacological treatment of these diseases.

**Method.** The study was conducted at Department of Maxillofacial Surgery, Clinic for Otorhinolaryngology, Clinical Center Kragujevac, in late October 2009, as observational, non-interventional, following design of case-series. It included 33 patients (20 male and 13 female), of which 16 were adults. A review of medical files identified the details of pharmacotherapy and other relevant parameters. The use of drugs was calculated using the methodology of defined daily doses (DDD) and Anatomical-Therapeutic-Chemical classification (ATC). The drug costs were converted into dinars (RSD) of 100 bed-days (BD). Calculations included descriptive statistics.

**Results.** Eighteen patients had abscess and fifteen phlegmon (at 20, odontogenic origin). In 9 people conservative treatments were applied, in 11 tooth extractions and in 13 the soft tissue incision or other surgical methods. Drug utilization and medication costs were as follows: ranitidine (174 DDD/100BD; 19,140.00 RSD/100BD), glucose 5% infusion solution (68.6; 6,791.40), sodium chloride 0.9% infusion solution (73.5; 7,276.50), methylprednisolone (42.26; 32,047.17), penicillin G (77.79; 23,959.32), clindamycin (544.56; 11,980.32), amikacin (395.5; 39,154.50) and metronidazole (480.9; 37,381.96).

**Conclusion.** Suppurative diseases of maxillofacial region had mostly odontogenic origin, and their treatment, with a combination of surgical methods and antibiotics, infusion fluids and drugs having antiedematous, anti-inflammatory and antiulcer effects, in high doses and with considerable cost, was successful.

**Key words:** surgery, oral; suppuration; abscess; cellulitis; drug therapy; drug utilization; costs and cost analysis.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dragan Milovanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Tel. 034335572, Faks 034306800, E-mail: piki@medf.kg.ac.rs

Prof. Dragan Milovanović, MD, PhD, Medical Faculty University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: \*38134335572, Fax \*38134306800, E-mail: piki@medf.kg.ac.rs

## UVOD

Infekcije mekih tkiva predela lica, vilica i vrata još uvek predstavljaju značajan medicinski problem.<sup>1</sup> Najčešće se razvijaju kao sekundarne infekcije dentogenog porekla a ređe primarno u mekim tkivima.<sup>2</sup> Incidenca odontogenih maksilofacijalnih infekcija koje zahtevaju hospitalno lečenje u savremenom društvu iznosi od 5.3 do 7.2 na 100,000 stanovnika.<sup>3</sup> Dentogene infekcije su i kod nas i okolnim zemljama jedan od značajnih problema u stomatologiji i mogu da budu uzrok lokalnih i opštih komplikacija, s potencijalno ozbiljnim posledicama.<sup>4</sup>

Akutne zubne infekcije mogu da se jave u dva klinička i patoanatomska oblika oblika, absces i flegmona. Absces je gnojno zapaljenje jasno ograničeno od okolnog tkiva i označava postojanje srazmerno dobrih odbrambenih svojstava organizma, zahvaljujući čemu i dolazi do stvaranja gnoja. Dentogeni abscesi se, prema mestu nastanka infekcije, dele na periapikalne, parodontalne i perikoronarne. S druge strane flegmona je akutno difuzno zapaljenje rastresitog vezivnog tkiva, bez tendencije ka ograničenju i stvaranju abscesa. U maksilofacijalnoj regiji flegmona se najčešće javlja na podu usta - angina Ludovici („Ludowici“), u predelu obraza, orbite i u području velikih krvnih sudova vrata. Prouzrokovaci flegmone su hemolitične streptokoke i anaerobi, a takođe i stafilokoke i gram negative bakterije.<sup>5</sup> U osnovi kod abscesa i flegmone isti su prouzrokovaci, samo što na nastajanje flegmone znatan uticaj ima smanjenje odbrambenih snaga organizma, tako da izvesna opšta oboljenja kao dijabetes, hronična oboljenja bubrega, ciroza jetre, hipoproteinemije i dr, pogoduju nastajanju flegmone.

Lečenje akutnih infekcija usne duplje i maksilofacijalne regije može biti konzervativno i hirurško.<sup>6</sup> Konzervativno lečenje podrazumeva primenu antibiotika, analgetika, aplikaciju hladnih obloga spolja, ispiranje usta toplim čajevima i trepanaciju zuba uzročnika radi drenaže gnojne kolekcije. Hirurško lečenje akutnih dentogenih infekcija podrazumeva vađenje zuba uzročnika infekcije i inciziju mekih tkiva s intraoralnim ili ekstraoralnim pristupom radi postizanja drenaže gnojne kolekcije (kada ona postoji). Oba tipa lečenja se često primenjuju simultano jer se uspešno dopunjuju.

Antibiotici se uspešno koriste u lečenju mnogih infekcija orofacijalnog predela i umnogome utiču na evoluciju i tok dentogene infekcije.<sup>7</sup> U lečenju dentogenih infekcija, primena antibiotika je prvenstveno indikovana u lečenju flegmona orofacijalne regije, zatim u slučajevima veoma izraženih opštih i lokalnih znakova infekcije, pogotovu ako absces zahvata jedan ili više fascijalnih prostora, u situaci-

jama kada primena hirurških mera lečenja ne daje očekivani rezultat u smislu uspostavljanja drenaže i, najzad, u pacijenata s teškim hroničnim oboljenjima koja umanjuju opštu odbrambenu sposobnost organizma. Primena antibiotika u lečenju akutnih dentogenih infekcija može biti inicijalna (empirijska) i definitivna, na osnovu rezultata antibiograma. Kada se primene adekvatne hirurške mere i kratotrajna antibiotska terapija dovodi do brzog poboljšanja.<sup>8</sup>

Studije koje su analizirale upotrebu lekova kod gnojnih infekcija maksilofacijalne odn. oralne regije su retke, kako u svetu tako i kod nas. Većina sličnih studija bila je usmerena na širu populaciju bolesnika (prvenstveno u ambulatnoj stomatološkoj praksi) i/ili na specifične grupe lekova, najčešće antibiotike. Tako npr. istraživanja sprovedena u Velikoj Britaniji<sup>9</sup> i Nepal<sup>10</sup> su, pored pacijenata sa odontogenim infekcijama, uključile i osobe sa drugim dentalnim oboljenjima. Jedna od raritetnih sličnih domaćih studija je analizirala upotrebu antibiotika u akademskoj ustanovi za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, pri čemu među vodećim dijagnozama kod bolesnika nije bilo supurativnih entiteta.<sup>11</sup>

S druge strane, postoje podaci koji ukazuju da postoji relativno značajan stepen neracionalnog lečenja dentalnih ond. maksilofacijalnih apscesa i flegmonoznih zapaljenja. U jednoj studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji oko jedne trećine pacijenata koji su primljeni van redovnog radnog vremena stomatološke klinike nije primila adekvatnu terapiju.<sup>12</sup> Većina ovih osoba prima antibiotik zbog bolova usled lokalizovane dentalne infekcije vrlo često bez dodatne hirurške intervencije. Šire analize, na nacionalnim nivoima potvrđuju da je ne mali broj osoba sa dentogenim infekcijama lečen neadekvatno, što uključuje i neracionalnosti u antibiotskoj terapiji.<sup>13</sup>

Analiza postojećeg nivoa propisivanja lekova treba da bude integralni deo sistema kvaliteta zdravstvenih ustanova.<sup>14</sup> Ona je prvi korak u sagledavanju racionalnosti farmakoterapije a radi planiranja mera za njeno unapređenje. Simultana analiza obima propisivanja i troškova za lekove, u realnom vremenu, dodatno može da doprinese povećanju krajnje efikasnosti takvih mera.<sup>15</sup>

Uzimajući u vidu navedeno, osnovni cilj ove studije je bio da bliže analizira medikamentoznu terapiju gnojnih infekcija u maksilofacijalnoj regiji kod serije hospitalizovanih bolesnika, korišćenjem opservacionog dizajna a prema metodologiji preporučenoj od strane Svetske zdravstvene organizacije.

## MATERIJAL I METOD

Istraživanje je sprovedeno na Odeljenju maksilofacijalne hirurgije Klinike za otorinolaringologiju Kliničkog centra Kragujevac, u novembru 2009. godine. Studija je bila opservaciona, neinterventna, prema dizajnu serije slučajeva.<sup>16</sup> Tokom istraživanja pregledane su istorije bolesti svih bolesnika lečenih na ovom odeljenju u periodu od 01. januara 2009. do 31. oktobra 2009. godine i odabrani su istorije svih bolesnika koji su lečeni od gnojnih infekcija maksilofacijalne regije. Sem osnovnog oboljenja, nisu bili predviđeni drugi uključujući kriterijumi, dok isključujućih kriterijuma nije bilo.

Pregledom odabranih istorija bolesti utvrđeni su relevantni parametri (varijable) istraživanja i to: a) demografski podaci, b) vrsta i uzrok infekcije, c) simptomi i znaci abscesa i flegmone, d) metode lečenja abscesa i e) vrsta, doza i dužina trajanja medikamentozne terapije. Posebno, upotreba lekova je praćena korišćenjem metodologije Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO). Za svaki lek pojedinačno izračunata je ukupna potrošnja izražena kao broj definisanih dnevnih doza (DDD) upotrebljenih na 100 bolesničkih dana (DDD/100 BD). Pri tome, klasifikacija lekova je vršena prema Anatomske-terapijsko-hemijske klasifikaciji (ATC). Vrednosti DDD za pojedinačne lekove, kao i sama klasifikacija, su preuzeti prema Kolaborativnom centru za metodologiju statistike lekova SZO u Oslu.<sup>17</sup> Podaci o ostvarenim bolesničkim danima dobijeni su u administrativnom birou same Klinike i/ili prema podacima iz istorija bolesti.

Ekonomska analiza je bila fokusirana na izračunavanje direktnih medicinskih troškova koji se odnose na propisane lekove.<sup>18</sup> Aktuelna cena leka na veliko po DDD je preuzeta sa trenutno važeće "Liste lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja" Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje Srbije (<http://www.rzso.gov.rs/index.php/lekovi-actual>). Troškovi za lekove su preračunati i iskazani u dinarima (RSD) na 100 bolesničkih dana.

U statističkoj analizi, korišćen je metod deskriptivne statistike.<sup>19</sup> Veličina uzorka je određena brojem datih slučajeva koji se pojavljuju u odabranom, relevantnom vremenskom periodu.<sup>20</sup>

## REZULTATI

U studiju je uključeno 33 bolesnika, od čega 20 (60.6%) muškog, a 13 (39.4%) ženskog pola. Od toga, njih 17 (51.5%) su bili mlađi od 18 godine, dok su njih 16 (48.5%) odrasli (19 i više godina). Vodeći simptomi i znaci kao i labora-

torijski parametri su prikazani u tabeli 1. Prosečna dužina hospitalizacije je bila 9 dana a svi bolesnici su otpušteni iz bolnice kao izlečeni. Ukupno 18 (54.5%) bolesnika je imalo absces, dok je 15 (45.5%) pacijenata imao dijagnostikovanu flegmonu.

Tabela 1. Simptomi i znaci infekcija i vrednosti laboratorijskih parametara.

Parametar	Broj bolesnika (procenat)
Bol	25 (75,8)
Otok	25 (75,8)
Trizmus	8 (24,2)
Disfagija	7 (21,2)
Dizartrija	7 (21,2)
CRP <sup>1</sup> > 80	22 (66,7)
Leukocitoza <sup>2</sup> > 20	17 (51,5)
SE <sup>3</sup> > 100	8 (24,2)

1 - C-reaktivni protein, u mg/L;

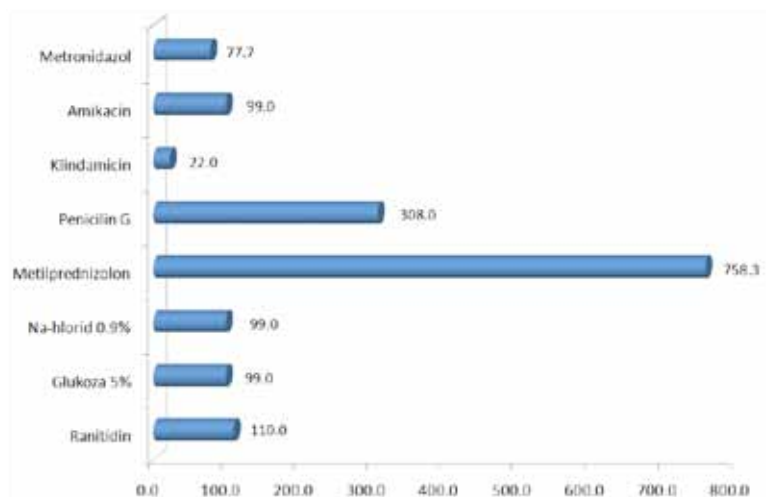
2 - broj leukocita x 10<sup>9</sup>/L,

3- brzina sedimentacije, u mm u prvom satu

Kada je u pitanju uzrok infekcije u 60.6% slučajeva (20 bolesnika) on je bio dentogene prirode, dok je kod 39.4% pacijenata (13 osoba) bio u pitanju neki drugi uzrok. Stim u vezi najveći broj bolesnika je upućen od strane stomatologa, 22 ispitanika (66.7%) a od lekara primarne zdravstvene zaštite 11 osoba (33.3%). Kod svega 8 ispitanika (24.2%) je urađen mikrobiološki pregled uzorka infektivnog žarišta (bris) a to nije učinjeno kod 25 bolesnika (75.8%). Od pristiglih osam rezultata, svega u dva su pronađeni izolati dok u šest izolata nisu izolovane patogene klice.

Od ukupno 33 pacijenta lečenih od abscesa i flegmone, kod 27.3% (9 osoba) je primenjena konzervativna metoda lečenja, kod trećine pacijenata (11 bolesnika) je urađena ekstrakcija zuba, dok je kod 39.4% (13 ispitanika) primenjena incizija mekih tkiva ili neka druga hirurška metoda. Analiza propisane farmakoterapije je pokazala da su kod ispitanika korišćeni sledeći lekovi: ranitidin (A02BA02), glukoza 5%, infuzioni rastvor (B05BA03), natrijum hlorid 0.9%, infuzioni rastvor (B05BB01), metilprednizolon (H02AB04), penicilin G (J01CE01), klindamicin (J01FF01), amikacin (J01GB06) i metronidazol (J01XD01). Svi bolesnici su primali antibiotike, infuzione rastvora i medikamente sa antiedematoznim, antiinflamatornim i antiulkusnim dejstvom.

Ukupno je propisano 1,573.10 DDD lekova na svakih 100 bolesničkih dana. Ukupni troškovi za lekove su bili 177,731.17 RSD/100 BD. Struktura propisivanja pojedinih lekova je prikazana na slici 1 a troškovi za pojedinačne lekove na slici 2.



Slika 1. Upotreba pojedinačnih lekova u DDD/100 BD.



Slika 2. Troškovi za pojedinačne lekove u RSD/100 BD.

## DISKUSIJA

Rezultati naše opservacione studije na malom uzorku su pokazali da su gnojni procesi maksilofacijalne regije najčešće dentogenog porekla i da je njihovo hospitalno lečenje kombinacijom hirurških metoda i medikamentozne terapije bilo uspešno. Farmakoterapija je uključila primenu antibiotika, infuzionih tečnosti i lekova sa antiedematoznim, antiinflamatornim i antiulcerogenim dejstvom, u visokim dozama.

U dostupnoj literaturi nema domaćih studija sa istom temom; u sličnim, dostupnim međunarodnim studijama koje su istraživale obim propisivanja lekova u ovoj oblasti nije korišćen metod zasnovan na definisanim dnevnim dozama i ATC klasifikaciji niti su izračunavani troškovi medikamentozne terapije. Kako je ova metodologija već znatno korišćena kod nas u analizi propisivanja psihofarmaka,<sup>21</sup> kardiovaskularnih,<sup>22-24</sup> antiinfektivnih<sup>25</sup> i antiinflama-

tornih lekova,<sup>26</sup> uključujući i medikamente koji se koriste u bolničkim ustanovama<sup>27-29</sup> naša studija je verovatno jedno od prvih domaćih farmakoepidemioloških i farmakoekonomskih istraživanja u oblasti maksilofacijalne hirurgije na temu supurativnih procesa.

Vodeći lekovi u farmakoterapiji apscesa i flegmone vrata i našem istraživanju su bili antibiotici: penicilini G, amikacin, metronidazol i klindamicin. Izbor bar tri leka se čini sasvim racionalan. U našem istraživanju kod malog broja bolesnika je dobijena mikrobiološka potvrda infekcije ali je već pokazano da su najčešći uzročnici odontogenih infekcija *Streptococcus milleri* i mešovita anaerobna flora, za koje bi benzilpenicilin i cefalosporini bili efikasna terapija.<sup>5</sup> Drugi autori takodje potvrđuju da, shodno očekivanim uzročnicima infekcije, fenoksimetilpenicilin, amoksisilin, metronidazol i klindamicin jesu dobar terapijski izbor.<sup>30</sup> Ipak, izbor lekova je mogao da uključi i pojedine druge

peniciline sa još pogodnijim spektrom dejstva (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline) kao i cefalosporine. Naime, u Belgiji, oko dve trećine pacijenata sa periapikalnim apscesima primaju antibiotike, najčešće amoksicilin, ko-amoksiklav (kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline) i klindamicin.<sup>31</sup>

U studiji sprovedenoj u Madjarskoj analizirana je primena antibiotika na odeljenu za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju akademskog centra, tokom 10 godina. Abscesi su najčešće lečeni amoksicilinom i ko-amoksiklavom a kao drugi izbor, cefalosporinima.<sup>32</sup> U istraživanju sprovedenom u Engleskoj najčešći antibiotik u stomatološkoj praksi opšteg tipa (mnogi pacijenti su imali gnojne infekcije) je bio amoksicilin, a za pojedina oboljenja metronidazol.<sup>9</sup> U jednoj domaćoj studiji kod 60 ispitanika sa dentogenim apscesima ukupno je izolovano blizu 80 različitih bakterijskih sojeva, najčešće fakultativno anaerobne Gram-pozitivne bakterije (primarno *Streptococcus viridans*). Skoro tri četvrtine izolovanih sojeva je bilo osetljivo na ampicilin tako da bi i ovaj antibiotik, vrlo srodan amoksicilinu, mogao da bude korisna terapijska alternativa.<sup>33</sup> Značajno propisivanje aminoglikozida, amikacina, je verovatno posledica odsustva primene cefalosporina druge i posebno treće generacije, koji imaju sličan spektar dejstva u Gram-negativnom području.

U dostupnoj literaturi nema dovoljno pouzdanih podataka o aktuelnom statusu antibiotika i drugih lekova u pogledu doziranja i dužine primene kod supurativnih entiteta maksilofacijalne regije. Postojeće preporuke su malobrojne<sup>9</sup> i značajnim delom usmerene ka profilaktičkoj primeni antibiotika.<sup>34</sup> U našoj studiji su primenjene vrlo visoke doze lekova, a skoro polovinu čini glikokortikoid, metilprednizolon. Upotreba antibiotika u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 2001. do 2003. godine je imala opadajući trend sa vrednostima koji su od 5-10 puta niže od onih u našoj studiji.<sup>11</sup> Ipak, u ovom istraživanju dominantno su bili zastupljeni oni bolesnici koji nisu imali gnojne infekcije glave i vrata tako da se direktna komparacija rezultata nije potpuno odgovarajuća.

Kod teških infekcija u maksilofacijalnoj odn. oralnoj hirurgiji intravenska primena glikokortikoida, uključujući i metilprednizolon je apostrofirana u nekoliko studija, posebno kod bolesnika kod kojih zbog dodatnih faktora rizika (npr. komorbiditeti, imunosupresivi) dolazi do širenja infekcije i pojave komplikacija.<sup>35,36</sup> Upotreba kortikoida ima teorijsko opravdanje jer je dobro poznato da oni smanjenju otok i inflamaciju.<sup>37</sup> Dodatno, eksperimentalni podaci sugerišu na posebnu koristi upravo kod afekcije zuba, zbog inhibicije oslobađanja neuroinflatornih peptida.<sup>38</sup> Ipak,

čini se da su u našoj studiji korišćene značajno veće ukupne doze nego što je uobičajeno jer drugi slični rezultati sugerišu ograničenu primenu glikokortikoida<sup>39</sup> ali i antibiotika.<sup>8</sup> Npr., kod bolesnika sa dentogenim apscesima kod kojih su primenjene hirurške mere, lečenje onih koji su dobijali ampicilin je trajalo u proseku blizu pet, a bolesnika koji nisu primali ovaj antibiotik više od šest dana,<sup>33</sup> što je u oba slučaja za oko trećinu kraće nego u našoj studiji.

Najzad, bolesnici u našoj studiji su primali i infuzione tečnosti (izotonični rastvori natrijum hlorida i glukoze) i antisekretorni lek, H1 blokator, ranitidin. Pored parenteralnih antibiotika, primena infuzionih tečnosti je takodje važna terapijska mera.<sup>40</sup> Sugerisano je da bi primena antiulkusnih lekova kod dece bi mogla da bude korisna u prevenciji neželjenih dejstava visokih doza glukokortikoida,<sup>41</sup> ali definitivnih dokaza iz validnih kliničkih studija kod odraslih osoba o tome još uvek nema.

Rezultate našeg istraživanja bi trebalo da se tumače imajući u vidu i izvesna ograničenja. Naime, naša studija je uključila relativno mali broj ispitanika, iz jednog medicinskog centra i nije imala kontrolnu grupu. Neki od važnih podataka nisu mogli da budu identifikovani iz postojećih istorija bolesti. Npr. kod kompleksnih supuracija odontogenog porekla korisno je razlikovanje ranih od kasnih infekcija,<sup>40</sup> što u našoj studiji nije bilo moguće da se ustanovi. Rane infekcije se javljaju unutar tri dana od pojave simptoma i najčešće su uzrokovane aerobnim streptokokima senzitivnim na penicilin, a koje su lekovi izbora amoksicilin ili ko-amoksiklav.

S druge strane, kasnije ispoljene infekcije su najčešće uzrokovane anaerobima poput klica kao što su *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, or *Bacteroides*. Ove bakterije su po pravilu rezistentne na peniciline pa tada mogu da se koriste efikasniji lekovi poput karbapenema.<sup>42,43</sup> Izostanak mikrobiološke potvrde kod većine naših bolesnika dodatno otežava procenu opravdanosti izbora pojedinih antibiotika. Najzad, odsustvo podataka u dostupnoj literaturi o troškovima medikamentozne terapije onemogućuje komparaciju sa drugim sredinama i dodatno otežava donošenje definitivnog stava o stepenu racionalnog propisiva lekova u našoj studiji.

U zaključku, medikamentozno lečenje apscesa i flegmona kod ispitivane populacije bolesnika je bilo zasnovano na upotrebi antibiotika, infuzionih tečnosti, glikokortikoida i antiulkusne terapije, većinom u visokim dozama i dužeg trajanja u kombinaciji sa hirurškim metodima. Potrebna su dalja istraživanja, kompleksnijeg dizajna i veće statističke snage radi donošenja definitivnih zaključaka o racionalnosti takvog farmakoterapijskog pristupa.

## LITERATURA

1. Marioni G, Staffieri A, Parisi S, et al. Rational diagnostic and therapeutic management of deep neck infections: analysis of 233 consecutive cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119(3): 181-7.
2. Levenets AA, Chuchunov AA. Odontogenic phlegmons of the maxillofacial region. *Stomatologija (Mosk)* 2006; 85(3): 27-9. (in Russian).
3. Seppanen L, Rautemaa R, Lindqvist C, Lauhio A. Changing clinical features of odontogenic maxillofacial infections. *Clin Oral Investig* 2009. (Published online May 16, DOI10.1007/s00784-009-0281-5).
4. Jurišić M. Akutne dentogene infekcije. U: Todorović Lj, ur. *Oralna hirurgija*. Treće izdanje. Beograd: Nauka, 2007: 81-100.
5. Al-Qamachi LH, Aga H, McMahon J, Leanord A, Hammersley N. Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48(1): 37-9.
6. Witherow H, Swinson BD, Amin M, Kalavrezos N, Newman L. Management of oral and maxillofacial infection. *Hosp Med* 2004; 65(1): 28-33.
7. Brook I. Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2): 355-91.
8. Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy P. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997; 183: 135-7.
9. Palmer NA, Pealing R, Ireland RS, Martin MV. A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. *Br Dent J* 2000; 188(10): 554-8.
10. Palaian S, Shankar PR, Hegde C, Hegde M, Ojha P, Mishra P. Drug utilization pattern in dental outpatients in tertiary care teaching hospital in western Nepal. *N Y State Dent J* 2008; 74(1): 63-7.
11. Kastratović DA, Djukić VB, Majstorović BM, Komrska JJ, Gajić MM, Marković SZ. Antibiotic consumption monitoring at the Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery – Clinical Center of Serbia in 2001–2003. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 551–5.
12. Tulip DE, Palmer NO. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. *Br Dent J* 2008; 205(12): 659-64.
13. Carter LM, Layton S. Cervicofacial infection of dental origin presenting to maxillofacial surgery units in the United Kingdom: a national audit. *Br Dent J* 2009; 206(2): 73-8.
14. Janković S. Upravljanje lekovima u bolnici. U: Janković S, ur. *Osnove kliničke farmacije*. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2010: 26-55.
15. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.
16. Kooistra B, Dijkman B, Einhorn TA, Bhandari M. How to design a good case series. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(Suppl 3): 21-6.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2010. Oslo, 2009.
18. Walley T, Haycox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004.
19. Jevtović IM. *Medicinska statistika*. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002.
20. Musonda P, Farrington CP, Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Stat Med* 2006; 25(15): 2618-31.
21. Divac N, Tosevski DL, Babić D, Djurić D, Prostran M, Samardžić R. Trends in consumption of psychiatric drugs in Serbia and Montenegro 2000-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(11): 835-8.
22. Janković SM, Milovanović D, Ružić D, Nedović D, Petrović S, Jakovljević V. Upotreba lekova za terapiju kardiovaskularnih oboljenja na Kardiološkom odeljenju Kliničko-bolničkog centra "Kragujevac" tokom 1997. godine. *Pharmaca Iugoslavica* 1998; 36(3-4): 62-5.
23. Veličković-Radovanović RM, Janković SM, Avramović MŽ, Kostić S. Upotreba kardiovaskularnih lekova u Niškom regionu. *Facta universitatis - Series: Medicine and Biology* 2006; 13(2): 94-7.



24. Radonjić V, Stefanović D, Tešić D, Đukić Lj. Analiza prometa i potrošnje lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji u periodu 2004-2007. *Arhiv za farmaciju* 2008; 58(5-6): 372-86.
25. Vojnović M, Jakovljević Đ, Jakovljević V, Stanulović M, Pilića V. Procena upotrebe antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu na osnovu definisane dnevne doze. *Praxis Medica* 2004; 32(1-2) 49-52.
26. Petric M, Tasic L, Sukljevic S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug usage and gastrointestinal outcomes in the Republic of Serbia. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23(1): 40-7.
27. Selaković NR, Selaković ZV, Milovanović DR. Upotreba lekova u Psihijatrijskoj dnevnoj bolnici Kliničko-bolničkog centra "Kragujevac" tokom 2002. godine. *Medicus* 2003; 4(Suppl 1): S35-S39.
28. Pešić G, Jović Z, Vasić K. Primena ATC/DDD metodologije pri upoređivanju upotrebe antibiotika u toku dvomesečnog perioda u dvema hirurškim bolnicama. *Acta Fac Med Naiss* 2006; 23(1): 39-44.)
29. Vlajković V, Kaljević D. Analiza upotrebe lekova na odeljenju interne medicine ZC "Studenica" u Kraljevu u periodu od 2007-2009. godine. *PONS Med Č* 2009; 6(20): 6-12.
30. Ellison SJ. The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses - a review. *Br Dent J* 2009; 206(7): 357-62.
31. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J* 2009; 42(12): 1112-7.
32. Kelentey B, Imre G, Póti S, Redl P, Keszthelyi G. Use of antibiotics at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Debrecen Medical University in the last 10 years (1989-1998). *Fogorv Sz* 2001; 94(2): 69-74. (in Hungarian).
33. Matijević S, Lazić Z, Nonković Z. Klinička efikasnost ampicilina u lečenju akutnih dentogenih apscesa. *Vojnosanit Prelog* 2009; 66(2): 123-8.
34. Janković S, Ilić M, Jovanović Z. Antibiotička profilaksa infekcija operativnog mesta. *Medicinski časopis* 2006; 1(2): 68-76.
35. Borrás-Blasco J, Nunez-Cornejo C, Gracia-Perez A, et al. Parapharyngeal abscess in a patient receiving etanercept. *Ann Pharmacother* 2007; 41(2): 341-4.
36. Nakamura A, Odaka M, Hirata K. Case of diabetes mellitus associated with cervical pyogenic spondylitis and meningoencephalitis secondary to retropharyngeal abscess caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Brain Nerve* 2008; 60(5): 571-4. (in Japanese).
37. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw Hill Companies Inc, 2007: 635-52.
38. Hong D, Byers MR, Oswald RJ. Dexamethasone treatment reduces sensory neuropeptides and nerve sprouting reactions in injured teeth. *Pain* 1993; 55(2): 171-81.
39. O'Brien JF, Meade JL, Falk JL. Dexamethasone as adjuvant therapy for severe acute pharyngitis. *Ann Emerg Med* 1993; 22(2): 212-5.
40. Bratton TA, Jackson DC, Nkungula-Howlett T, Williams CW, Bennett CR. Management of complex multi-space odontogenic infections. *J Tenn Dent Assoc* 2002; 82(3): 39-47.
41. Kelly EJ, Chatfield SL, Brownlee KG, Ng PC, Newell SJ, Dear PR, Primrose JN. The effect of intravenous ranitidine on the intragastric pH of preterm infants receiving dexamethasone. *Arch Dis Child* 1993; 69 (1 Spec No): 37-9.
42. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 39th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy, 2009.
43. Cunha BA. *Antibiotic essentials*. 8th ed. Sudbury: Physicians' Press, 2009.

# Homeostaza energije i fiziologija njene regulacije

Sunčica Petrovska, Beti Dejanova

Institut za fiziologiju i antropologiju, Medicinski fakultet, Skopje, BJR Makedonija /  
Institute of Physiology and Anthropology, Medical Faculty, Skopje, FRY Macedonia

PRIMLJEN / RECEIVED 10.12.2009  
PRIHVAČEN / ACCEPTED 05.02.2010

## Energy homeostasis and physiology of its regulation

### APSTRAKT

Poznavanje regulacije unosa hrane je od ključnog značaja za razumevanje fizioloških mehanizama uključenih u regulaciju telesne težine i pojavu gojaznosti. Sposobnost organizma da efikasno skladišti energiju hrane u vidu masti obezbeđuje opstanak kada je snabdevanje hranom oskudno ili sporadično. Da bi održali takve rezerve hrane, bez posledične kontinuirane promene u njihovoj veličini i obliku, regulatorni sistemi balansiraju kalorijski unos i energetske potrošnje koliko je potrebno. Sasvim je jasno da telo ima veoma složen i sofisticiran sistem za regulisanje energetskog bilansa i rezerva masti. Biologija ovog sistema je tek na početku našeg razumevanja, ali delovi slagalice se postavljaju na svoje mesto. Neki od ovih mehanizama su analizirani u ovom preglednom radu. Uloga perifernih signala iz masnog tkiva, pankreasa i gastrointestinalnog trakta koji održavaju kratkotrajnu i dugotrajnu uhranjenost su ovde opisani. Takvi signali utiču na centralne projekcije u hipotalamusu, moždanom stablu i limbičkom sistemu i moduliraju oslobađanje neuropeptida i stoga unos hrane i potrošnju energije. Ovaj pregled razmatra periferne hormone i centralne neuronske projekcije koji učestvuju u kontroli homeostaze energije.

Ključne reči: homeostaza energije; fiziologija; hipotalamus; hormoni; neuropeptidi.

### ABSTRACT

Knowledge of the regulation of food intake is crucial to an understanding of body weight homeostasis and obesity. The ability of the organism to efficiently store food energy as fat provides a survival when the food supply is scarce or sporadic. In order to maintain such food stores, without undergoing continual alterations in their size and shape, the regulatory systems balance between caloric intake and energy expenditure as necessary. It is increasingly apparent that the body has a highly complex and sophisticated system for regulating energy balance and fat stores. The biology of this system is only the beginning to be understood but pieces of the puzzle are falling into place. Some of these mechanisms are analyzed in this review. The roles of peripheral signals from adipose tissue, pancreas, and the gastrointestinal tract reflecting short - and long - term nutritional status are now being described. Such signals influence central circuits in the hypothalamus, brain stem, and limbic system to modulate neuropeptide release and hence food intake and energy expenditure. This review discusses the peripheral hormones and central neuronal pathways that contribute to control of energy homeostasis.

Key words: energy homeostasis; physiology; hypothalamus; hormones; neuropeptides.

### KORESPONDENCIJA / CORESPONDENCE

Prof. dr Sunčica Petrovska, 56 Divizija bb, 1000 Skopje, BJR Makedonija, Tel: + 389 02 3111774, E-mail: sani\_960@yahoo.com  
Sunčica Petrovska, MD, PhD, 56 Divizija bb, 1000 Skopje, FYR Macedonia, Phone: +389 02 31 11 774, E-mail: sani\_960@yahoo.com

## INTRODUCTION

Regulation of energy homeostasis is an extremely complex physiological process, which is accomplished through the central nervous system (CNS) as a response to the peripheral signals of the adipose tissue and gastrointestinal tract. Particularly huge advancement has been made in describing the characteristics of hypothalamic nervous pathways and neuropeptide transmitters as well as in detecting a large number of circulating neuropeptides that send signals to CNS. Energy homeostasis is controlled by the peripheral signals of the adipose tissue, pancreas and gastrointestinal tract. Peripheral signals of the intestines include: peptide YY (PYY), oxyntomodulin (OXM), ghrelin, pancreatic polypeptide (PP), "glucagon-like" peptide (GLP-1) and cholecystinin (CCK). All these peptides together with the hormones leptin, adiponectin and insulin have impact on hypothalamus and brain stem, causing positive or negative effect on the energy balance. Disorders of this essential homeostatic mechanism lead to increase of body mass. Therefore, explaining the physiological systems included in the regulation of food intake and body mass is of fundamental significance in establishing an adequate and thorough therapy in the treatment of this condition, which has reached dimensions of a global epidemics in the modern world.

## ROLE OF HYPOTHALAMUS

Hypothalamus has an essential role in appetite regulation and energy homeostasis. The key role in the regulation of the body mass and endocrinologic function is performed by the morphologically clearly defined hypothalamic regions, and the communication among them is accomplished through signals helped by a large number of neuropeptides.

The major role in the body mass regulation is being played by the following morphological hypothalamic regions: arcuate nucleus (lat. "nucleus arcuatus" - ARC), paraventricular nucleus (lat. "nucleus paraventricularis" - PVN), dorsomedial nucleus (lat. "nucleus dorsomedialis" - DMN), ventromedial nucleus (lat. "nucleus ventromedialis" - VMN), and lateral hypothalamic area (LHA) (figure 1). Communication among these areas is accomplished through signals helped by neuropeptides, such as: thyrotropin-releasing hormone (TRH), neuropeptide Y (NPY), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), orexin and melanocortin system (MCH).

### Neuropeptide Y (NPY)

NPY is the most prominent neurotransmitter in the CNS, with the highest expression in the hypothalamus. It is one of the strongest orexigenic neuropeptides. Its repeated injection in the third cerebral ventricle or in the PVN causes

hyperphagia and increase of body mass.<sup>1</sup> Central administration of NPY leads to inhibition of thermogenesis process in the brown adipose tissue. It stimulates the sympathetic nervous activity and inhibits hypothalamic-thyroid axis, thus reducing the energy expenditure. NPY is a peptide that exerts its effect by G-protein binding membranous receptors. There are six types of receptors for NPY (Y1-Y6). Receptors Y1-Y5 has been detected in rats' cerebral tissue whereas Y6 has been detected only in mice.<sup>2</sup>

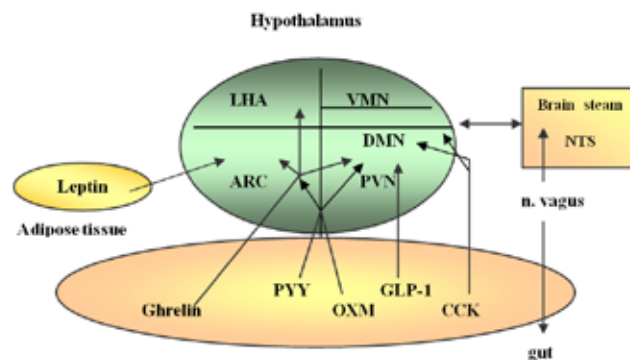


Figure 1. Control of energy homeostasis: pathways between the hypothalamus, brain stem and peripheral tissues (adipose tissue, gastrointestinal tract).

### Melanocortin system

Melanocortin system is composed of neuropeptides with anorexigenic effect, which are cleaved from POMC (proopiomelanocortin system). Five types of receptors have been identified that are used by this system (MCR-1 to MCR-5). They are widely distributed in the hypothalamus.<sup>3</sup> In rodents, lack of the MCR-4 receptor causes onset of hyperphagia and body mass increase, and in 1-6% of overweight individuals there is abnormality in this type of receptors. Central administration of melanocortin agonists suppresses food intake whereas administration of antagonists causes hyperphagia.<sup>4</sup> Two types of endogenous receptors-antagonists of melanocortin system have been described: agouti and AgRP (agouti-related peptide). Agouti protein is a competitive antagonist of the MCR1 and MCR4 receptors. AgRP is partially homologous to the agouti peptide and is a strong selective antagonist of the MC3 and MC4 receptors. A single dose of this antagonist will cause a long-term condition of hyperphagia as a result of its cumulative effect, involving non-related melanocortin system signals. In humans, polymorphism of AgRP gene is associated with reduction of body mass and fat tissue.

## HORMONES OF ADIPOSE TISSUE

### Leptin

Adipose tissue is not only an inert reservoir of fat, but it is also an active organ with endocrine secretion. One of the most important hormones secreted by the adipose tissue is the leptin hormone. Plasma concentration of this hormone is in direct proportion to amount of body fat, but food intake restriction results in decrease of its concentration. By its biochemical structure, leptin is a peptide hormone with numerous physiological effects, such as: regulation of energy homeostasis, regulation of neuroendocrine and immunological system. Leptin is a product of the *ob* gene and is mainly secreted by adipocytes, but also by cells in the epithelium of the stomach and in the placenta. It exerts the physiological effect by membranous receptors that belong to the cytokine family. Three receptor forms have been identified: long, short and secretory (soluble).<sup>5</sup> Circulating leptin easily passes the blood-brain (hematoencephalic) barrier owing to the short form of the receptor. The long form of the leptin receptor is widely distributed in hypothalamic neurons, especially in nucleus arcuatus, ventromedial, dorsomedial hypothalamus and medial preoptic region. This receptor form is also found in the brain stem. Via its receptors leptin inhibits the activity of neurons secreting orexigenic neuropeptides (for increase of appetite), such as neuropeptide Y (NPY), (figure 2) and at the same time it activates neurons creating anorexigenic neuropeptides (for decrease of appetite), such as proopiomelanocortin (POMC).<sup>6</sup>

Leptin deficit in mice that is due to mutation of its gene causes hyperphagia, body mass increase and disorders of the neuroendocrine and immune system, and the situation is normalized with exogenous leptin administration. Leptin

deficit in humans, both in children and adults, causes a large body mass increase and hypogonadism.<sup>7</sup> Leptin participates in modulation and control of hypothalamic-pituitary, gonadal, adrenal and thyroid axis. In a small percentage of overweight subjects, there is a relative or absolute leptin deficit, but in the majority of them there is an elevated plasma leptin level as a result of the existing resistance to leptin. This condition can be caused by several factors, such as: reduced leptin transport via hematoencephalic barrier and signal defects of the specific hypothalamic neurons.

### Adiponectin

Adiponectin is the second hormone secreted by the adipose tissue. By structure, it is a large protein composed of 244 amino acids, with 1000 times higher plasma concentration than leptin and insulin. In rodents, primates and humans plasma concentration of this hormone is in inverse proportion with body mass increase. Its effect on the energy hemostasis is exerted by acting on the hypothalamus and by involving in the melanocortin system. Two types of receptors have been detected. The first type of receptors – adipo P1 is mostly found in the skeletal muscles, and the second type – adipo P2 in the liver.<sup>8</sup> Probably adiponectin reduction participates in obesity pathogenesis. Scientific studies point out to the negative correlation between plasma adiponectin level and insulin resistance. Therapy with adiponectin in rodents reduces body mass and increases cell sensitivity to insulin. The mechanism of adiponectin action on enhancement of insulin resistance and glucose metabolism is still unclear particularly taking into account the complex regulation of glucose homeostasis in early stages of its disbalance.<sup>9</sup> However, some of its effects probably include food intake regulation and processes of gluconeogenesis and lipogenesis.

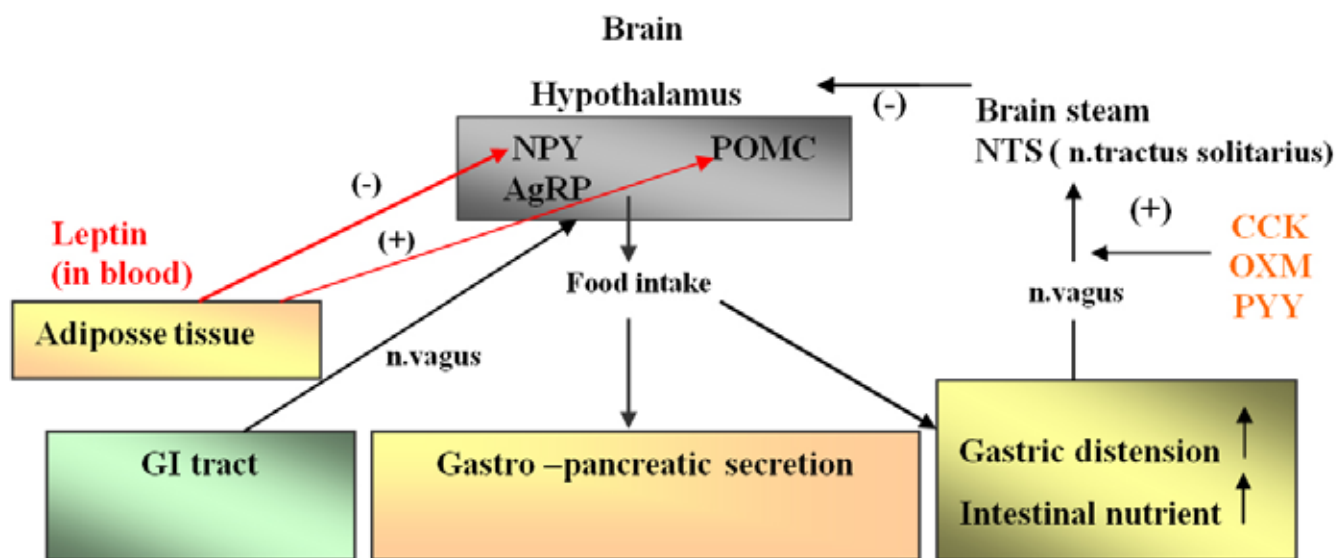
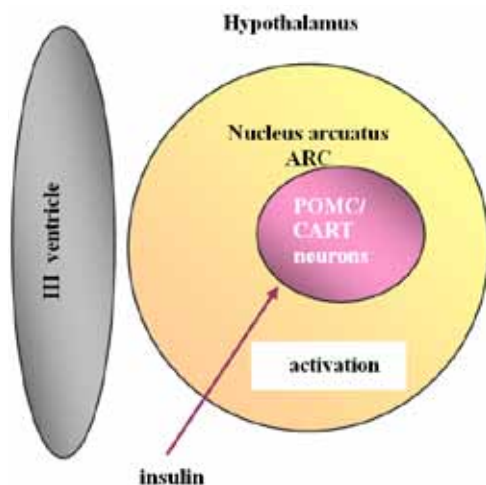


Figure 2. Regulation of food intake. Circulating leptin easily passes hematoencephalic barrier; via its receptor leptin regulates activity of hypothalamic neurons.

## PANCREATIC HORMONES

### Insulin

Insulin is a hormone produced within the beta cells of the endocrine part of the pancreas, with large influence on the appetite and generally on the total energy homeostasis. By structure, it is a small protein composed of two amino acid chains bound together by disulphide bonds. Plasma insulin concentration depends on the sensitivity of peripheral tissue, on the amount of fat tissue and distribution of fat tissue in the organism. It has been proved that insulin is a signal with anorexigenic effect for the central nervous system (CNS). In primates, insulin infusion in the lateral cerebral ventricle causes absence of desire for food/, which results in body mass decrease in few weeks.<sup>10</sup> Insulin enters the CNS through hematoencephalic barrier, through the receptor-binding-transport system that depends on blood insulin concentration. Peripheral insulin administration has a direct effect, the same as the central administration, but by causing hypoglycemia it has indirect, inverse, that is, orexigenic effect. Insulin exerts its physiological effect by the membranous receptors. Insulin receptor is composed of two subunits: alpha subunit, which is outside the cell and is bound to the beta subunit, which enters the cytoplasm of the target cell through the cell membrane. There are two types of insulin receptors: receptor A, which has greater affinity to insulin and is widely distributed throughout the organism, and receptor B, which has smaller affinity and is found in the tissues with classical insulin resistance, such as: fat tissue, muscles and liver. There is a large number of insulin receptors in the brain, especially in the hypothalamus, in the cells included in the food intake regulation (suprachiasmatic and periventricular regions).<sup>11</sup> Although the mechanism of insulin effect on the appetite is yet unclear, it is probably accomplished by its inclusion in the melanocortin system and activation of the neuropeptide POMS (figure 3).



**Figure 3.** Insulin has a central anorexigenic effect via its activation of POMS neurons in hypothalamus.

Namely, the central anorexigenic effect of insulin is directly blocked by administration of melanocortin antagonists.<sup>12</sup>

### Pancreatic polypeptide (PP)

This hormone is a member of the peptides family, such as peptide YY (PYY) and neuropeptide Y (NPY). They all have a similar amino acid sequence and identical tyrosine residue. Pancreatic polypeptide is produced by the so called PP cells in the endocrine part of the pancreas as well as in the distal part of the gastrointestinal system. Plasma level shows variations during day and night, with the lowest concentration in at dawn and with the highest in the evening. Plasma concentration increases immediately after food intake and remains high in the next 6 hours. Concentration of this hormone increases under the influence of some hormones in the gastrointestinal system (ghrelin, motilin, and secretin) and under gastric distension,<sup>13</sup> whereas it decreases under the influence of the somatostatin hormone. In overweight rodents, peripheral PP hormone administration reduces appetite, leads to loss of body mass and enhances insulin resistance. Four types of Y receptors (Y1 – Y5) have been identified, and they are used by peptide hormones (PP, PYY, and NPY) to accomplish their effect. The PP hormone has the highest affinity for the receptors Y4 and Y5. It does not cross the hematoencephalic barrier, but it exerts its anorexic effect entering directly through area postrema and through parasympathetic nervous system (vagus nerve) directly on the brain stem.<sup>14</sup> The central effect of this hormone (that is exerted by direct injection in the third cerebral ventricle) is orexigenic.

## GUT PEPTIDES

### Peptide YY (PYY)

PYY is a hormone produced by the “L” cells in the gastrointestinal system, especially by its distal parts (ileum, colon, and rectum). The concentration of this hormone increases 1-2 hours after meals and maintains the plateau in the next 6 hours. Initial increase of its concentration is a result of nervous reflexes, and the direct effect of the food acts as a secondary stimulating factor.<sup>15</sup> Many factors influence on its concentration: hydrochloric acid (HCl), cholecystokinin, bombesin, IGF-1; they increase its level and GLP -1 (glucagon-like peptide) reduces the level of this hormone. It appears in two forms in the circulation: PYY1-36 and PYY3-36. Peripheral administration of this hormone has numerous effects, such as: reduced gastric emptying reduced gastric and pancreatic secretion and increase of intestinal absorption of liquids and electrolytes. Peripheral administration of PYY3-36 reduces food intake and decreases body mass in rodents and primates and in humans, too.<sup>16</sup>

Infusion administration of PYY3-36 reduces food intake for 30%. It easily crosses the hematoencephalic barrier and it manifests its anorexic effect binding to the presynaptic Y2 receptor of the NPY hypothalamic neurons, thus inhibiting this type of neurons. The role of PYY in body mass regulation is not clearly defined. In rodents, long-term administration of PYY3-36 significantly reduces body mass, and in overweight people there is a decreased plasma level of this hormone.

### Ghrelin

Ghrelin is a hormone with a strong orexigenic effect, which is primarily produced and released by the gastric oxyntic glands (50-60%) and the remaining is produced in the small intestine and colon.<sup>17</sup> This peptide is composed of 28 amino acids, with side molecule of n-octanoyl acid bound to the specific receptor GHS-R type 1, which is essential in accomplishing ghrelin control over food intake. Plasma ghrelin level is in direct relation with food intake. In humans, ghrelin level increases during hunger and drastically decreases after meals. Ghrelin exerts its physiological effect on energy intake through the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) type 1 that is present in many tissues: hypothalamus, hypophysis, myocardium, small intestine, pancreas, fat tissue, kidneys and liver (figure 4). It exerts its direct effect on energy intake by acting on ARC hypothalamic nucleus inhibiting the NPY neurons.<sup>18</sup>

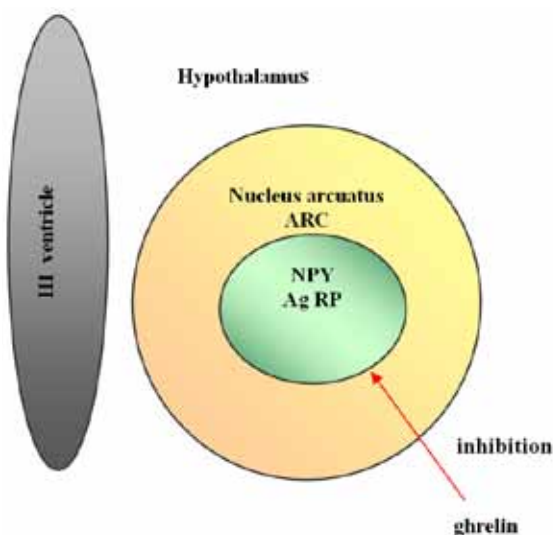


Figure 4. Ghrelin exerts its direct effect on energy intake by acting on ARC hypothalamic nucleus inhibiting the NPY neurons

### Glucagon-like peptide (GLP-1)

GLP-1 (glucagon-like peptide) is produced when the molecule of prohormone proglucagon is cleaved under the

effect of the enzyme prohormone convertase 1 and 2, resulting in production of the hormone glucagon in the pancreas and hormones GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin (OXM) in the small intestine and central nervous system. GLP-1 is released from the L cells in the small intestine and its plasma concentration is in inverse proportion with the body mass.<sup>19</sup> It acts as a central and peripheral inhibitor of the calorie intake.

### Oxyntomodulin (OXM)

This hormone is also released from the “L” cells in the small intestine immediately after meals. Its concentration shows day and night variations and it reaches the peak in the evening and at dawn. In rodents, central and peripheral administration of OXM causes acute suppression of appetite whereas repeated administration leads to a significant reduction of body mass.<sup>20</sup> The effect of GLP-1 and OXM on the energy homeostasis is probably accomplished by the GLP-1 receptors that are detected in hypothalamus, gastrointestinal system, pancreas, lungs, kidneys and heart.

### Cholecystokinin (CCK)

CCK is a hormone secreted by the “I” cells in the duodenum and jejunum. There are several bioactive forms of this hormone: CCK-58, CCK-33 and CCK-8.<sup>21</sup> Its concentration in the blood increases immediately after meals and remains high in the next five hours. It acts as a neurotransmitter regulating the following functions of the central nervous system: behavior, memory and satiety. The role of cholecystokinin in the regulation of the digestion process and appetite has been known for a long time. It is a stimulator of the enzyme phase of pancreatic secretion, of the bile duct motility and small intestine and it is an inhibitor of gastric emptying. This effect is potentiated by the gastric distension.<sup>22</sup> It exerts its physiologic effect by two subtypes of transmembrane receptors: CCK-A and CCK-B, which are abundantly distributed in the central nervous system. On peripheral level, the first type is particularly present in the pancreas and the second in the stomach. The effect of CCK on appetite is realized by the receptor subtype CCK-A.

## CONCLUSION

Regulation of energy balance is an extremely complex process, which is accomplished by permanent interaction and integration of numerous neuropeptide signals from the central nervous system and hormones from the peripheral tissues. This homeostatic process results in consequent changes in appetite, behavior and energy intake as well as energy expenditure.

## REFERENCES

1. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986; 7: 1189–92.
2. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 1996; 65: 165–74.
3. Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4(MC4-R), but not melanocortin-3 (MC3-R), receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding. *Diabetes* 1999; 48: 267–71.
4. Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL, et al. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci* 2000; 20: 3442–8.
5. Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 45898–903.
6. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999; 23: 775–86.
7. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–8.
8. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–9.
9. Djukic A, Djurdjevic P, Mladenovic V, Zivancevic-Simonovic S. The effect of repaglinide on the first phase of insulin secretion in persons with impaired glucose homeostasis. *Medical Journal* 2005; 1: 7–12.
10. Menendez JA, Atrens DM. Insulin and the paraventricular hypothalamus: modulation of energy balance. *Brain Res* 1991; 555: 193–201.
11. Marks JL, Porte D Jr, Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 1990; 127: 3234–6.
12. Benoit SC, Air EL, Coolen LM, et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 2002; 22: 9048–52.
13. Arosio M, Ronchi CL, Gebbia C, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Peracchi M. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 701–4.
14. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124: 1325–36.
15. Fu-Cheng X, Anini Y, Chariot J, Castex N, Galmiche JP, Roze C. Mechanisms of peptide YY release induced by an intraduodenal meal in rats: neural regulation by proximal gut. *Pflügers Arch* 1997; 433: 571–9.
16. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650–4.
17. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–61.
18. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP). *Endocrinology* 2004; 145: 2607–12.
19. Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone, signalling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 229–35.
20. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001; 142: 4244–50.
21. Reeve JR Jr, Eysselein VE, Ho FJ, et al. Natural and synthetic CCK-58. Novel reagents for studying cholecystokinin physiology. *Ann NY Acad Sci* 1994; 713: 11–21.
22. Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R992–R998.

# Fatalni pandemijski grip A-H1N1 kod bolesnice sa faktorima visokog rizika

Goran Radovanović, Dragana Radovanović

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

PRIMLJEN / RECEIVED 17.12.2009  
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 05.02.2010

## Fatal pandemic flu A-H1N1 in a female patient with high risk factors

### APSTRAKT

U toku pandemije gripa povećana je stopa umiranja kod populacije u riziku, pre svih hroničnih plućnih i srčanih bolesnika, čija se osnovna bolest znatno komplikuje infekcijom virusa gripa. Sam rad ima za cilj da predstavi slučaj kardio-respiratorne insuficijencije i dekompenzacije usled virusne infekcije zbog čega dolazi do zapaljensko – zastojnih promena na plućima i posledično tome do smrtnog ishoda.

Ključne reči: infekcije respiratornog trakta; influenza A virus, H1N1 podtip; iznenadno oboljevanje; bolesnici; faktori rizika.

### ABSTRACT

During the flu pandemic, the mortality rate in population at risk increased, especially among patients with chronic pulmonary and coronary diseases, which are additionally complicated due to flu infection. The aim of this paper is to present the case of cardio-respiratory failure and decompensation due to flu infection, which cause inflammatory and other changes on the lungs and eventually lead to death.

Key words: respiratory tract infections; influenza A virus, H1N1 subtype; disease outbreaks; patients; risk factors.

### KORESPONDENCIJA / CORESPONDENCE

Dr Goran Radovanović, Cara Lazara br. 93/12, 35230 Čuprija, Tel. 035 470036; 063 1047960, E-mail: djomi@kti.rs  
Goran Radovanovic, MD, Cara Lazara 93/12, 35230 Cuprija, Serbia, Phone \*381 35 470036; \*381 63 1047960, E-mail: djomi@kti.rs



## UVOD

Influenza (grip, febrilni katar, kataralna groznica) je akutna infektivna respiratorna bolest. Sama bolest (kao i mnoge druge bolesti infektivne etiologije) bila je poznata pre uzročnika. Naime, dok nije naučno razjašnjena njena etiologija, ljudi su verovali da grip potiče od nekih nebeskih sila i uticaja sa strane. Otuda i naziv influencija. Grip kao bolest ljudi se često sreće u epidemijskom obliku. Svake godine u svetu od sezonskog gripa oboli veliki broj ljudi, a između 250.000-500.000 ljudi umre od posledica infekcije virusom gripa. Epidemije koje karakteriše brza diseminacija na obe zemljine hemisfere, visoka stopa oboljevanja i umiranja, a izazvane podtipom virusa gripa po pravilu tipa A sa kojim se do tada ljudska populacija nije sretala registruju se kao pandemijska forma gripa.

Od početka XVI veka pa do kraja XX veka opisano je nekih 30 pandemija. Samo u prošlom veku opisane su 3 pandemije, a svet je najbolje upamtio pandemiju iz 1918. godine poznatiju kao "Špansku groznicu" (H1N1) koja je odnela oko 20 miliona života (procene se kreću od 10 – 40 miliona umrlih). Poređenja radi broj poginulih u Prvom svetskom ratu je bio oko 8 miliona ljudi a u Drugom svetskom ratu oko 40 miliona. I sledeće dve pandemije 1957. i 1968. godine su odnele veoma mnogo života. Azijski grip (H2N2) iz 1957. godine je usmrtio od 1 miliona do 4 miliona ljudi (procenjenih oko 2 miliona), dok je Hongkonški grip (H3N2) iz 1968. godine izazvao smrt oko 700.000 do milion ljudi.

Klinički aspekt koji ukazuje na prisustvo pandemijske influence se sastoji do sledećih simptoma i znakova: nagli početak bolesti sa visokom temperaturom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima, kašljem, faringitisom, konjuktivitisom, leukopenijom, ponekad i gastrointestinalnim tegobama. Česte komplikacije kao što su bronhitis, bronhopneumonija, pneumonija dodatno otežavaju kliničko stanje obolelih, a ne retko su i najčešći uzrok povećane smrtnosti u pandemijama. Primer "Španske groznice" sa pneumonijom kao čestom komplikacijom praćenom veoma jakim krvarenjem u plućima, kod do tada potpuno zdravih osoba, izazivala je smrt za 48 časova ili u još kraćem vremenu. Oko 60% umrlih bilo je u životnom dobu između 20 i 45 godina.<sup>1</sup>

Trenutna pandemija gripa i prva pandemija u XXI veku, izazvana podtipom H1N1 tipa A (nastalog genetskim reasortiranjem ptičjeg, svinjskog i humanog virusa) pokazuje epidemiološke karakteristike svih prethodnih pandemija. Jedino je letalitet u dosadašnjem toku pandemije znatno manji u odnosu na prethodne pandemije i kreće se od 0,5% u razvijenim zemljama do 3% u Meksiku. Razlog verovatno leži u manjoj virulentnosti pandemijskog podtipa

virusa, adekvatnoj terapiji, etiološkoj i simptomatskoj, ali i dugogodišnjim vakcinalnim kampanjama protiv sezonskog gripa pre svega populacija u riziku (hroničnih plućnih i srčanih bolesnika, neuroloških bolesnika, dijabetičara, osoba sa oslabljenim imunitetom ali i zdravih lica određene profesije).<sup>2</sup>

## PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica D.M. stara 58 godina, penzioner iz Čuprije, upućena je na odeljenje pneumoftizilogije Opšte Bolnice u Čupriji iz dežurne službe Opšte Bolnice u Čupriji kao hitan slučaj u vrlo teškom opštem stanju sa gušenjem, izraženim kašljem, zamorom, malaksalošću, cijanozom centralng tipa i vrlo izraženim otocima na nogama.<sup>3</sup>

Anamneza. Desetak dana pre prijema na odeljenje pneumoftizilogije bolesnica počinje da oseća tegobe u vidu zamora, malaksalosti, gušenja. Primitela je da su joj noge natekle i da su joj usne modre. Lečena je ambulantno ali do poboljšanja kliničkog stanja nije dolazilo. Dana 3.11.2009 godine u večernjim satima tegobe se intenziviraju zbog čega se javlja lekaru dežurne službe Opšte Bolnice u Čupriji. Nakon urađenog rentgenskog snimka pluća i srca kao hitan slučaj prevodi se na bolničko lečenje pneumoftiziolškog odeljenja čuprijske bolnice. U ličnoj anamnezi navodi da je dugogodišnji srčani bolesnik i da je imala česte bronhitise koje je ambulantno lečila. Vakcinu protiv sezonskog i pandemijskog gripa nije primila. U familijarnoj anamnezi negira slične bolesti. Socijalno-epidemiološki podaci: puši 20 cigareta dnevno, alkohol ne konzumira, živi u zadovoljavajućim higijensko-epidemiološkim uslovima.

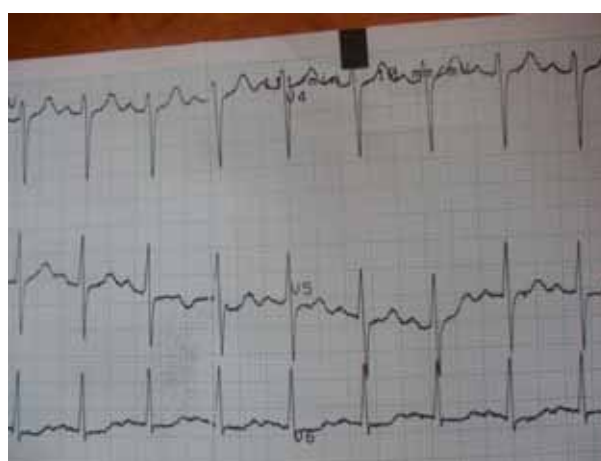
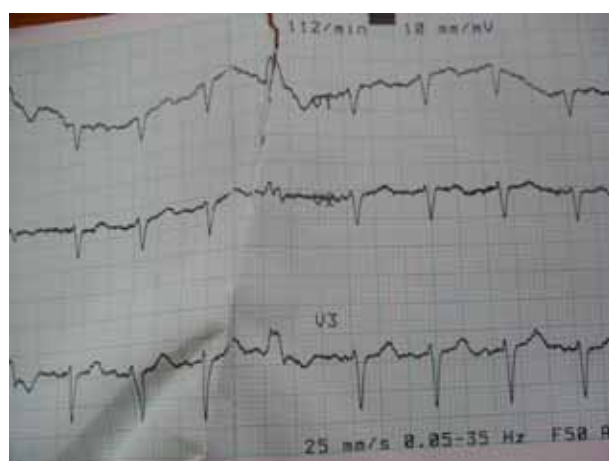
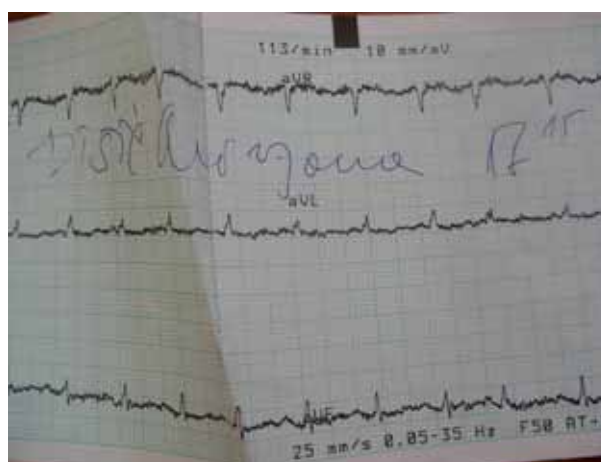
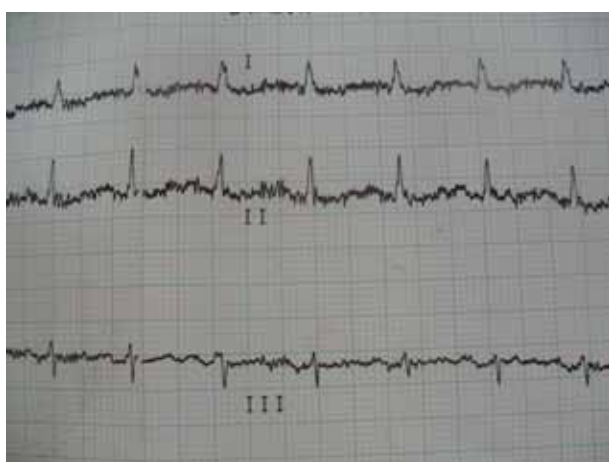
Objektivni pregled pacijenta. Na prijemu je bolesnica bila svestna, orijentisana, sa izraženim otocima nogu, afebrilna, cijanotična i izrazito dispnoična, gojazna sa lividnom bojom kože, odaje utisak teškog bolesnika. Glava: normalne konfiguracije, bez bolnih tačaka, koža lica lividna. Oči: bulbusi pokretni u svim pravcima, zenice slabo reaguju na svetlost i akomodaciju. Uši: tragus i antitragus neosetljivi na pritisak, slabije čuje. Nos: Nos prohodan bez smetnji kod disanja. Usta: usne i jezik cijanotični, zubi sanirani. Vrat: pokretan u svim pravcima bez patoloških promena. Grudni koš: respiratorna pokretljivost grudnog koša obostrano jako smanjena. Pluća: auskultatorno se zapaža oslabljen disajni šum uz krupne i srednje vlažne šušnjeve obostrano u srednjim i donjim partijama. Srce: auskultatorno srčana akcija ritmična, tonovi tihi, šumova nema, puls 120/min., arterijski krvni pritisak 180/90 mmHg. Abdomen: iznad ravni grudnog koša, palpatorno bolno osetljiv. Jetra se palpira 2 poprečna prsta, ispod desnog rebarnog luka. Slezina se ne palpira. Ekstremiteti: aktivno i pasivno pokretni, nema deformiteta, izraženi otoci na potkolenicama. Centralni nervni sistem: izražena somnolencija.

Laboratorijski nalazi: broj eritrocita  $4,6 \times 10^{12}/L$ , broj leukocita  $5,1 \times 10^9/L$ , vrednost hemoglobina 107 g/L, vrednost hematokrita 0,34, srednji volumen eritrocita (MCV) 74  $\mu L$ , glikemija 8,5 mmol/L, ureja 10,7 mmol/L, C-reaktivni protein (CRP) 368 mg/L i pozitivan test na pandemijski virus influenza tipa A podtipa H1N1.<sup>3</sup> U dopunskoj dijagnostici urađen je elektrokardiogram (slika 1, -A, -B, -C, -D) i rentgenski pregled pluća (slika 2).

Terapija na dan 03.11.2009 godine u 23 h i 30 minuta se sastojala od sledećeg: 0,9% NaCl infuzioni rastvor 250 mL na svakih 12 h, 10% glukoza infuzioni rastvor 200 mL jednom dnevno, ceftriakson injekcije 2 g na svakih 12 h, aminofilin injekcije 250 mg na svakih 12 h, furosemid injekcije 40 mg jednom dnevno, metilprednizolon-natrijum-sukcinat injekcije 40 mg na 12 h, metoprolol tablete 50 mg na

svakih 12 h, nifedipin retard-tablete 20 mg jednom dnevno, metoklopramid injekcije 10 mg jednom dnevno, ranitidin injekcije 50 mg jednom dnevno, metamizol 2,5 g jednom dnevno i kiseonik 5 L/minuti.

Data terapija nije davela do poboljšanja kliničkog stanja bolesnice, naprotiv stanje se pogoršavalo zbog čega u ranim jutarnjim satima dana 04.11. 2009. godine anesteziolog pristupa reanimaciji. Bolesnica biva intubira i ventilirana kiseonikom 5 L/min. uz sledeću medikamentoznu terapiju: aminofilin injekcije 500 mg (ukupna doza), furosemid injekcije 120 mg, dopamin infuzija 200 mg, atropin injekcije 3 mg, adrenalin injekcije 2 mg, digoksin injekcije 0.25 mg. Bolesnica ne reaguje na datu terapiju i u 9 sati i 15 minuta dolazi do fatalnog ishoda.



Slika 1. EKG nalaz kod bolesnice (A, B, C, D). Nalaz ukazuje na normogram, sinusnu tahikardiju sa frekvencijom 120/min., redukovani R u V1-V4, RSR' u D3, 2 ventrikularne (VES) i 1 supraventrikularnu ekstrasistolu (SVES).



**Slika 2.** Rentgenski nalaz pluća i srca. Urađena PA (posteriorno/anteriorna) rentgenografija pluća na kojoj se zapažaju obostrano više desno u srednjem i donjem plućnom polju prisutna nehomogena zasaćenja nejasno ograničena od okoline. Srčana senka uvećana na račun leve komore.

## DISKUSIJA

Pandemija gripa je redak, ali ponavljajući događaj u toku koga je stopa oboljevanja i umiranja višestruko povećana. Samo u prošlom veku smo imali tri pandemije sa više desetina miliona umrlih, od kojih ona iz 1918. godine se smatra jednom od najsmrtonosnijih bolesti u ljudskoj istoriji. Aktuelna pandemija u svom dosadašnjem toku je prema težini kliničke slike i letalitetu znatno blaža u odnosu na prethodne.<sup>4</sup>

Na osnovu podataka koje dobijamo populacionim nadzorom za teritoriju Pomoravskog okruga, od 40 izveštajne nedelje (28.09. – 04.10.2009. godine kada je broj slučajeva oboljenja sličnih gripu bio 83 osobe sa stopom oboljevanja 38,06 na 100.000), zapaža se porast broja slučajeva oboljenja sličnih gripu. U 45. nedelji nadzora se registruje najveći broj obolelih, 1663 osobe sa stopom oboljevanja 762,63 na 100.000.<sup>5</sup> U ovoj nedelji se registruje i jedan smrtni slučaj u Pomoravskom okrugu tako da 45. nedelju možemo proglašiti vrhom prvog pandemijskog talasa. U sledeće tri nedelje se beleži pad broja slučajeva oboljenja sličnih gripu, da bi u 49. i 50. nedelji registrovali porast broja slučajeva oboljenja sličnih gripu. U 50. nedelji broj obolelih je bio 922 osobe sa stopom oboljevanja 422,82 na 100.000, i možemo je smatrati vrhom drugog pandemijskog talasa. U narednom periodu opada broj slučajeva oboljenja sličnih gripu zbog pada aktivnosti virusa influence pandemijskog podtipa H1N1 tipa A sa tendencijom stabilizacije epidemiološke situacije. Najveće uzrasno specifične stope oboljevanja se beleže u školskom i predškolskom uzrastu. Do 15.02.2010. godine registrovan je jedan smrtni slučaj sa faktorima rizika – dijabetes, oboljenje kardiovaskularnog sistema i gojaznost, zbog kojih je infekcija virusom gripa doprinela smrtnom

ishodu. Laboratorijskim nadzorom do 15.02.2010 godine, na teritoriji Pomoravskog okruga je u 19 slučajeva (među kojima je i napred navedeni slučaj), serološkim analizama, potvrđeno prisustvo virusa influence tipa A podtipa H1N1 u Institutu za imunologiju i virusologiju "Torlak".

## ZAKLJUČAK

Bolesnica u šestoj deceniji, sa višegodišnjom izraženom hipertenzijom, dijabetičar, dugogodišnji pušač, primljena je kao hitan slučaj zbog gušenja, kašlja, malaksalosti, izraženih otoka podkolenica i cijanotičnih promena na koži i vidljivim sluzokožama. Usled infekcije virusom gripa tipa A – H1N1 dolazi do razvoja bilateralne bronhopneumonije i posledičnog popuštanja levog srca sa razvojem edema pluća zbog čega nastupa smrtni ishod 10 časova nakon prijema na grudno odeljenje Opšte bolnice u Čupriji.

## LITERATURA

1. Greenbaum JA, Kotturi ME, Kim Y, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(48): 20365-70.
2. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1945-52.
3. Istorija bolesti br. 539/2009. Čuprija: Opšta bolnica Čuprija, Grudno odeljenje, 2009.
4. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: Surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill.* 2009; 14(31). pii: 19288.
5. Nedeljni izveštaj o epidemiološkom nadzoru nad oboljenjima sličnim gripu. Čuprija: Zavod za javno zdravlje, 2009.

# Kineziterapija kod hipotonije osovine trupa odojčadi

Sandra Nikolić,<sup>1</sup> Jasmina Vukomanović,<sup>2</sup>  
Dragan Milovanović,<sup>3</sup> Gordana Perović<sup>4</sup> i  
Milorad Jevtić<sup>1</sup>

1. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac / Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

2. Dom zdravlja Jagodina / Health Center "Jagodina", Jagodina, Serbia

3. Farmakologija i toksikologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Department of Clinical Pharmacology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

4. Odeljenje za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 14.12.2009  
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 05.02.2010

## APSTRAKT

Cerebralna oštećenja u prenatalnom, perinatalnom i postnatalnom periodu su bitan faktor za neurorazvojni invaliditet kod male dece. Cerebralno oštećenje može da bude blago, umereno i da se ispolji kao najteža varijanta, cerebralna paraliza. U kliničkom nalazu najznačajniji simptomi su poremećaji pokreta ili motorne disfunkcije. U kliničkoj slici se takodje nalazi spasticitet, atetozna, rigiditet, ataksija, tremor ili postoje mešoviti znaci. Kod dece sa neurorazvojnim poremećajima koji su praćeni aksijalnom hipotonijom kineziterapija ima značajnu vrednosti. Korišćenje različitih stimulacionih tehnika može da omogući uspešni oporavak neuromuskularnih funkcija u ne malom broju slučajeva.

Ključne reči: odojčad; deca sa invaliditetom; mišićna hipotonija; modaliteti fizikalne terapije; terapija vežbanjem.

## An axis trunk hypotonia in infants and kinezitherapy

## ABSTRACT

Cerebral impairments in prenatal, perinatal and postnatal period are important factor for neurodevelopmental disability in infants. Cerebral impairment could be of mild or moderate severity or shown in the most severe variant, cerebral palsy. In clinical findings the most prominent symptoms are movement disorders or motor disfunctions. In clinical picture we found spasticity, athetosis, rigidity, ataxia, tremor and combined signs. Neurodevelopmental disability in children, which is characterized with axial hypotonia kinezitherapy, is of important value. The use of different stimulation techniques could allow succesful improvement of neuromuscular functions in valuable number of cases.

Key words: infant; disabled children; muscle hypotonia; physical therapy modalities; exercise therapy.

## KORESPONDENCIJA / CORESPONDENCE

Prof. dr Milorad Jevtić, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Tel. 034 335572, Fax. 034 306800, E-mail: jmilorad@eunet.rs

Prof. Milorad Jevtic, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone \*381 34 335572, Fax. \*381 34 306800, E-mail: jmilorad@eunet.rs

## UVOD

Oštećenja CNS-a za vreme intrauterinog života (prenatalni uzroci), za vreme porođaja (perinatalni uzroci) i nakon porođaja (postnatalni uzroci) dovode do ometenosti psihomotornog razvoja dece. Oštećenja CNS-a mogu biti od lakih odstupanja od normalnog razvoja „riziko bebe“ do najtežih formi dečije cerebralne paralize. Ometenost u razvoju deteta povlači niz terapijskih problema: motorno, mentalno i senzorno ospobljavanja. Takođe je značajno pomenuti i socijalnu komponentu kako u okviru porodice tako i u okviru lokalne i opšte društvene zajednice. U kliničkoj slici su najdominantniji simptomi iz grupe motornih funkcija. Tako u kliničkoj slici srećemo se sa čitavim nizom motoričkih simptoma: spasticitet, atetoz, rigiditet, ataksija, tremor i mixta slika.

## KLINIČKA ANALIZA

Bez obzira na uzroke nastanka i oblike kliničkog ispoljavanja cerebralnog oštećenja, neophodno je blagovremeno postaviti dijagnozu i u optimalnom vremenu započeti reedukaciju oštećenih razvojnih funkcija. U tom cilju se angažuje čitav tim medicinskih radnika: neonatolog, pedijatar, fizijatar, fizioterapeut, medicinska sestra, somatoped, socijalni radnik, a prema potrebi i drugi profili kao dečiji hirur, neurolog, psihijatar i dr.

U klinici se malo pažnje poklanja hipotonijom od cerebralnog oštećenja. Naime smatra se da je preko 80% hipotonije kod dece prolazna faza u ukupnom razvoju deteta. No kod jednog broja hipotonija može dati teške posledice na planu lokomocije, pa je neophodno i ovu problematiku klinički definisati i preduzeti terapijske postupke u cilju krajnje reedukacije motornih funkcija deteta.

Prilikom kliničke evaluacije najpraktičnije je korišćenje prikladnog obrasca za praćenje psihomotornog razvoja rizične dece. Na ovaj način se utvrđuju svi relevantni dijagnostičko-terapijski parametri i omogućava validna objektivizacija i olakšano praćenje promene kliničkog statusa. Efikasnost primenjenih terapijskih metoda se jasno očituje u promeni kliničkih varijabli u smeru povoljnijeg kliničkog toka.

## REDOSLED KLINIČKE EVALUACIJE

Najbolje je da se klinička evaluacija radi prema prethodno pripremljenom protokolu sa predefinisanim test listama (upitnicima). Na ovaj način se olakšava rad ali i standardizuje evaluacija što je posebno značajno kada procenu vrše različiti terapeuti. Na početku je neophodno da se definišu ime i prezime, datum rođenja, mesto i adresa stanovanja i broj kliničkog protokola. Sagledavanje faktora rizika obuh-

vata utvrđivanje prisustva asfiksije, cerebralnog krvarenja, leukomalacije, prevremenog porođaja (prematurnitet, težina ispod 1500 grama), protraovanog porođaja, prenesene trudnoće, bilirubinemije, vakuum porođaja i drugih mogućih uzroka kao i podatak o Apgar skor.

Sam klinički pregled fizijatra obuhvata posmatranje spontanog ponašanja deteta i ispitivanje posturalnih reakcija (po Vojti). Evaluacija ponašanja se obavlja u nekoliko položaja: supinirani, pronirani, bočni, sedeći i stojeći. Ispitivanje posturalnih reakcija obuhvata sledeće: Reakcija trakcije, Landau reakcija, Aksilarno viseća reakcija, Bočno klateća reakcija po Vojti, Horizontalno viseća reakcija po Kolisovoj, Vertikalno viseća reakcija po Pajper-Izbertu, Vertikalno viseća reakcija po Kolisovoj (slike 1-8).



Slika 1. Proba trakcije.



Slika 2. Postranična Vojta proba.



Slika 3. "Collis" - viseća vertikalna proba.



Slika 4. "Collis" - horizontalna proba.



Slika 8. Galant refleks-stimulacija paravertebralno, desno.



Slika 5. "Peiper-Izbert" proba.



Slika 6. Landau proba.



Slika 7. Galant refleks-stimulacija paravertebralno, levo.

Ispitivanje primitivnih refleksa obuhvata sledeće: Bapkin refleks (ispituje se u periodu od 0–4 meseca, »Rooting refleks« (0–3), fenomen lutkinih očiju (0–4), refleks sisanja (0–3), automatski hod (0–3), suprapubični refleks (0–4), refleks pete (0–4), refleks korena šake (0–4), Galant refleks (0–4), Akustično-facijalni refleks (od 10 dana), optičko-facijalni refleks (od 3 meseca).

Pomoćne dijagnostičke metode uključuju oftalmološki pregled (strabizam, nistagmus, fundus, visus), otorinolaringološki pregled (audiometrija, vestibulometrija), ultrazvučni pregled (ehoencefalografija), kompjuterizovanu tomografiju (CT) i magnetnu rezonancu.

Tokom fizioterapeutske procene utvrđuje se status u različitim položajima i to: supinirani (obrazac, glava, vrat, trup, gornji ekstremiteti posebno ramena, laktovi, šake potom donji ekstremiteti sa procenom kukova i stopala, transfer u druge položaje i pri trakciji pronirani položaj (obrazac, gornji ekstremiteti posebno šake i oslonac na ge, trup, donji ekstremiteti, transfer u druge položaje), vertikalna suspenzija (obrazac, potporna reakcija de, protektivna reakcija ge), sedeći položaj, četvoronožni položaj, stajanje, hod, obučenost majke).

Poremećaj centralne koordinacije se najzad klasifikuje u četiri kategorije: najlakši, lakši, srednji i teški. Najlakši poremećaj postoji kada su jedna do tri posturalne reakcije abnormalne i u terapiji je indikovano samo praćenje. Lakši poremećaj je onda kada su četiri do pet posturalne reakcije abnormalne što zahteva fizioterapeutski tretman. Srednje teški poremećaj centralne koordinacije postoji kada su šest do sedam posturalnih reakcija abnormalne i on zahteva habilitacioni tretman. Najzad, teški poremećaj centralne koordinacije se dijagnostikuje kada su svih sedam posturalnih reakcija abnormalne i kada postoji poremećaj mišićnog tonusa što takođe zahteva habilitacioni tretman. Kao poseban entitet se opisuje nalaz Vojtinih posturalnih proba. On se smatra patološkim nalazom i obuhvata postojanje sledećeg: svako

asimetrično ili opistotonično držanje glave, svaka asimetrija trupa i ekstremiteta, zatim kruta ekstenzija i adukcija nogu sa ekvinusom stopala i kruto ispružanje ili kruto flektirane ruke sa retrahovanim ramenima i stisnutim pesnicama.

Nakon fizioterapeutske procene započet je stimulacioni tretman, u skladu sa tehnikom po Bobath-u i Vojti. Stimulacija ekstenzije glave i ramenog pojasa pripada stimulativnim tehnikama po metodi Bobath kod koje se presija vrši kod tačaka na ramenom pojasu (slika 9). Prema istoj tehnici, pritiskom na lopatice stimuliše se ekstenzija galve, vrata i trupa (slika 10). S druge strane, stimulaciona tehnika po Vojti uključuje pritisak na okcipitalni deo glave stiulišemo ekstenziju glave i aktiviranje vratnih ekstenzora (slika 11).



**Slika 9.** Stimulacija ekstenzije glave i ramenog pojasa. Stimulativna tehnika (tačke na ramenom pojasu - "Bobath").



**Slika 10.** Pritiskom na lopatice stimuliše se ekstenzija glave, vrata i trupa („Bobath“).



**Slika 11.** Pritiskom na okcipitalni deo glave stiulišemo ekstenziju glave i aktiviranje vratnih ekstenzora (Vojta).

## ZAKLJUČAK

Kineziterapija kod osovinske hipotonije i to kroz elemente stimulacione tehnike po Vojti i Bobatu je od velikog kliničkog značaja. Iako se smatra da 80% dece ima prolaznu hipotoniju, ipak smatramo da svako dete treba da prodje program stimulativne kineziterapije. Razlozi su jasni, „kineziterapija je pokret, a pokret znači život“. Klinička evaluacija ometene dece u razvoju treba da se uniformiše na nacionalnom nivou, a predloženi obrazac za dijagnostiku i praćenje terapijskih rezultata može biti osnova za takav poduhvat.

## LITERATURA

1. Loose AC, Halmberger-Noss M. Forderung der kinestetischen und auditiven Perception in der Therapie, Krankengymnastik 2003; 55(7): 1142-53.
2. Čupić V, Mikloušić MA. Neurološki pregled deteta. Zagreb: Tehnička knjiga, 1981.
3. Jevtić M. Klinička kineziterapija. Medicinski fakultet: Kragujevac, 2001.
4. Vojta V. Die zerebralen Bevegungsstorungen in Sauglingsalter Frudiagnose und Frutherapie. Stuttgart Ferdinand Enke, 1984.

# FDA panel: Zabraniti dva popularna leka za astmu

## FDA Panel: Prohibit two popular drugs for asthma

Bridget M. Kuehn. FDA Panel: ban 2 popular asthma drugs. JAMA 2009; 301 : 365-6.

Panel savetnika Agencije za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration - FDA) preporučio je da agencija zabrani prodaju 2 popularna leka za astmu koji su bili udruženi sa povećanim rizikom od retkih ali ozbiljnih neželjenih efekata i u nekim slučajevima smrti. Panel je bio zadužen da proceni rizik i korist od izvesnih metoda lečenja astme, izričito dugodelujućih  $\beta$ -agonista (LABA) lekova formoterola i salmeterola i kombinovanih proizvoda koji sadrže i LABA i inhalacioni kortikosteroid (formoterol plus budezonid i salmeterol plus flutikazon). Ranije su Kancelarija za bezbednost lekova FDA i odsek pulmoloških i alergoloških lekova dali kontradiktorne preporuke po pitanju LABA.

Panel koji se sastojao od članova iz 3 komiteta koji savetuju FDA po pitanjima sigurnosti lekova, pedijatrijskim pitanjima i pulmološkim i alergološkim lekovima, preporučio je da agencija zabrani prodaju lekova koji sadrže samo LABA (formoterol ili salmeterol) kao terapiju za astmu u svim starosnim grupama. Međutim, takođe su preporučili nastavak prodaje kombinovanih proizvoda (formoterol plus budezonid za odrasle i adolescente ili salmeterol plus flutikazon za sve starosti) za lečenje ovog poremećaja, primećujući da ovi lekovi izgledaju manje rizični.

Kao deo ovih razmatranja, komitet je pregledao novu FDA meta-analizu podataka iz 110 kliničkih studija LABA proizvoda korišćenih za lečenje astme; ove studije su uključile više od 60.000 bolesnika koji su koristili formoterol, salmeterol, formoterol plus budezonid, salmeterol plus fluticasone ili terapiju bez LABA. U celini, LABA su bili udruženi sa većim rizikom od za astmu vezane smrti, intubacije vezane za astmu ili hospitalizacije vezane za astmu. Međutim, ovaj trend je bio značajan samo za salmeterol, što ne iznenađuje pošto je većina bolesnika uključenih u analizu (više od 43000) bila u studijama o salmeterolu. Korišćenje salmeterola plus flutikazona nije bilo udruženo sa većim rizikom od neželjenih efekata.

Od 20 smrti vezanih za astmu dokumentovanih u ovim studijama, 16 je bilo kod bolesnika koji su koristili LABA, dok je samo četvoro koristilo terapiju bez LABA. Svih 16 smrtnih ishoda je bilo kod bolesnika koji su koristili salmeterol.

Nije jasno zašto uzimanje samo LABA lekova može da izazove događaje vezane za astmu. Neki naučnici su predpostavili da zato što LABA lekovi, koji šire disajne puteve, obezbeđuju bolesniku trenutni osećaj olakšanja, bolesnici sa odvojenim LABA i kortikosteroidnim inhalatorima možda ne uzimaju kortikosteroid, što vodi nekontrolisanoj inflamaciji.

## Vitamin C i hemoterapija

### Vitamin C and chemotherapy

Carolyn J. Hildreth. Vitamin C and chemotherapy. JAMA 2008; 300: 2476.

Rezultati istraživanja o ćelijama raka koje su obavili istraživači Centra za rak Sloan-Kettering i Kolumbija univerzitet u Njujorku (Heaney ML. Et al. Cancer Res. 2008;68[19] : 8031-8038), ukazuju da vitamin C ima antagonističke efekte na delovanje nekoliko antineoplastičnih lekova, što može inhibirati terapeutsku efikasnost ovih lekova.

Istraživači su predhodno tretirali ćelije leukemije i limfoma sa dehidroaskorbičnom kiselinom, uobičajeno transportovanom oblikom vitamina C. Nakon što su ćelije izložili delovanju doxorubicina, cisplatina, vincristina, methotrexata ili imatiniba, istraživači su izmerili efekte ovih antineoplastičnih lekova na sposobnost preživljavanja, mogućnost kloniranja, apoptozu, P-glikoprotein, reaktivne vrste kiseonika (ROS) i potencijal membrane mitohondrija.

Utvrđeno je da je predhodno tretiranje vitaminom C redukovalo citotoksičnost svih agenasa koji su testirani na način koji zavisi od doze. Jedan mehanizam za antineoplastičnu aktivnost lekova koji su testirani, je depolarizacija membrane mitohondrija, i prema ovom modelu, vitamin C se suprotstavio efikasnosti ovih lekova tako što je sačuvao potencijal membrane mitohondrija. Mada je vitamin C snažan antioksidant, on je u ovim istraživanjima pokazao sasvim skromne uticaje na intracelularni ROS.

Prema rečima istraživača, ovi nalazi ukazuju da davanje vitamina C za vreme lečenja pojedinih vrsta raka, može imati štetan uticaj na terapeutski odgovor.



# Značaj fizikalnog pregleda kod pleuralnog izliva

## The importance of physical examination at pleural effusion

Camilla L. Wong, Jayna Holroyd-Leduc, Sharon E. Straus. Does this patient have a pleural effusion?. JAMA 2009; 301: 309-17.

Pleuralni izliv je čest nalaz kod pacijenata koji se javljaju zbog respiratornih simptoma. On ukazuje da postoji oboljenje pulmonalnog, pleuralnog ili izvanpulmonalnog porekla. Perkusiju, palpaciju i auskultaciju grudnog koša bi trebalo uvek uraditi kod svih pacijenata za koje se sumnja da imaju pleuralni izliv. Najčešći simptomi pleuralnog izliva, bol u grudima i otežano disanje, su nespecifični.

### Klinički slučajevi

Slučaj 1. U bolnicu je primljen čovek star 74 godine zbog otežanog disanja, groznice i kašlja koji su trajali nedelju dana. Do tada nije patio od respiratornih oboljenja, ali godišnje popuši oko 40 paklica cigareta. Respiratornim pregledom je utvrđen mukli zvuk prilikom konvencionalne perkusije i škripanje u levoj bazi. Najverovatnija dijagnoza je upala pluća kod koje je verovatnoća da postoji i pleuralni izliv između 20% i 40%.

Slučaj 2. Žena stara 57 godina sa istorijom astme, povišenog pritiska i poremećajem nivoa lipida u krvi dolazi u urgentni centar zbog novih problema sa disanjem koji su trajali 2 dana. Verovatnoća da ova osoba ima pleuralni izliv procenjena je na 17% na osnovu prospektivne studije pacijenata koji se javljaju u urgentni centar zbog otežanog disanja. Pacijentkinja je imala redukovani palpatorni fremitus i u toku respiratornog pregleda, prilikom konvencionalne perkusije se bilateralno čuje mukli zvuk.

### Fizikalni pregled i dopunska dijagnostika

Pregled grudnog koša bi trebalo uraditi kada je pacijent u sedećem položaju i skinut do pojasa. Nalazi koji ukazuju da postoji izliv su: asimetrično širenje grudnog koša, smanjeni palpatorni fremitus, muklost pri perkusiji, smanjena rezonantnost (originalna tehnika); oštra promena i glasan perkusioni ton na gornjoj ivici pleuralnog izliva (modifikovana tehnika), redukovani ili odsutan intenzitet disajnih šumova iznad tečnosti pleuralnog izliva, smanjena vokalna rezonantnost ili praskavi zvuci, čujno pleuralno trenje.

Pleuralna tečnost je vidljiva na uspravnom lateralnom rendgen snimku pri volumenu od oko 50 mL, kao polukružni oblik u posteriornoj kostofreničnoj brazdi. Meniskus postaje vidljiv na posteriorno-anteriornoj projekciji pri volumenu od oko 200 mL.

### Rešenje kliničkih slučajeva

Slučaj 1. Na osnovu literature utvrđeno je da je pre testa, verovatnoća postojanja pleuralnog izliva kod ovog pacijenta bila 20% do 40%. Kliničke karakteristike koje ukazuju na pleuralni izliv su bile tmulost pri konvencionalnoj perkusiji i pukoti. Korišćenjem jednog najboljeg nalaza tmulosti pri konvencionalnoj perkusiji, verovatnoća postojanja pleuralnog izliva posle testa je 69% od 85%. Pacijentu je nakon toga urađen rendgen snimak pluća, uključujući i snimanje u bočnim položajima, pre dijagnostičke toracenteze. CT snimak toraksa je potvrdio parapneumonični izliv bez dokaza o masi koja obstruira centralni disajni put, ali postoji postopstruktivna pneumonija. Nakon toga je pacijentu izvađena pleuralna tečnost iz leve polovine toraksa.

Slučaj 2. Na osnovu literature utvrđeno je da je pre testa, verovatnoća postojanja pleuralnog izliva kod ovog pacijenta bila 17%. Pacijent je imao neke pojave koje su ukazivale na pleuralni izliv kao što je redukovani palpatorni fremitus i tmulost pri konvencionalnoj perkusiji. Korišćenjem jednog najboljeg nalaza kao kod prvog slučaja, postojanje tmulosti pri konvencionalnoj perkusiji povećava verovatnoću postojanja pleuralnog izliva do 64%. Pacijentu je dalje urađen rendgen snimak koji je potvrdio proširenje srca, međuprostorni edem i pleuralne izlive bilateralno. Pacijent je upućen na dalje dijagnostičke procene kako bi se utvrdila etiologija pleuralnih izliva.

*Dr sci. med. Dragutin Arsić*

# Komorbidity gojaznosti i neka odabrana poglavlja

Radojica Stolić, urednik.

Kosovska Mitrovica, 2010: 338 stranica.

ISBN 978-86-913401-0-0, CIP 613.25-06.

Pre nego što sam počeo da čitam knjigu „KOMORBIDITETI GOJAZNOSTI I NEKA ODABRANA POGLAVLJA“, urednika Radojice Stolić i saradnika, glavna misao-vodilja je bila da ću biti u komunikaciji sa brojnim autorima i znalcima u oblastima koje su u interakciji sa gojaznošću koja postaje vodeći problem u savremenoj etiopatogenezi brojnih bolesti. Među autorima ima iskusnih profesora i kliničara ali i onih mlađih koji svojom energijom i kreacijom žele da što više saznaju i napreduju u ovoj značajnoj oblasti. Zato je energija koju ova knjiga poseduje ogromna i nemerljiva. Sistematičnost i moderan pristup problemu glavne su karakteristike ovog dela.

Za mene kao patofiziologa, integrativna celina je značajnija od pojedinačnih vrednosti, zato je bitno jasno izdvojiti ključne stvari i poređati brojne karike u lancu jednim hijerarhijskim redom u celinu integrativne kliničke fiziologije i patologije gojaznosti. Razumevanje mehanizma etiopatogeneze gojaznosti u celini, kao što nam pruža ova knjiga, motiviše studente i lekare da bolje razumeju problem, usvoje i nauče značajne informacije i time se osposobe

## Comorbidity of obesity and some selected chapters

za primenu znanja u kliničkoj praksi. To nam ova knjiga pruža i omogućuje studentima i lekarima, ne samo da znaju sve o problemu, već da to znanje umeju da primene na bolesnicima kao i da znanje prenesu studentima. Smatram da će ova knjiga biti od koristi studentima koji slušaju nastavu na dodiplomskim i poslediplomskim studijama, a onim najvrednijim biti od velike koristi u sticanju veštine u prognozi i rešavanju problema važanih za gojaznost.

Knjigu koju ne treba pročitati najmanje dva puta nije je trebalo ni onaj prvi put čitati.

Ova knjiga je planirana i pisana za potrebe studenata medicine, lekara-kliničara kao i učilo i podsetnik u rešavanju problema vezanih za kliničku fiziologiju i patologiju gojaznosti, tako da će ona stajati na stolu i biti čitana i konsultovana više puta, što je čini vrednijom i korisnijom.

*Prof. dr Tomislav D. Đokić, Profesor Emeritus  
Medicinski fakultet Priština – Kosovska Mitrovica*

# Prva Nedelja bolničke kliničke farmakologije, 26 i 27 novembar 2009. Simpozijum sa međunarodnim učešćem.

The First Week of Hospital Clinical Pharmacology, November 26–27, 2009. Symposium with international participation.

Klinička farmakologija je zdravstvena bolnička specijalizacija koja se pojavila pedesetih godina dvadesetog veka u Evropi (najpre u Švedskoj, Engleskoj, Francuskoj) i Americi, potom sedamdesetih u Japanu i Rusiji, a u Srbiji prva generacija specijalista diplomirala je 1988. godine. Od početka, razvoj kliničke farmakologije odvija se kroz jedinstvo kliničke prakse – nauke – farmaceutske industrije. Rezultati svih nivoa rada vezanih za lek slivaju se u pravilnu upotrebu lekova u praksi. Najefikasnija upotreba lekova jeste jedini cilj lekara specijalista kliničke farmakologije, a savremeni koncept rada poseban naglasak stavlja na terapijski izbor okrenut pojedinačnom pacijentu zbog visokog komorbiditeta, kao potrebu da se podigne kvalitet života pacijenata. Iz potrebe da se unapredi stručni rad svih lekara nastao je ovaj stručno-naučni skup tradicionalnog oblika, jer lekari specijalisti kliničke farmakologije rade u timu sa svim specijalistima u sekundarnom i tercijernom nivou zdravstvene zaštite u svetu, a i u našoj zemlji. U Srbiji postoji uspešna saradnja i sa primarnom zdravstvenom zaštitom, gde je, po našem zakonu, uporište propisivanja lekova na recept.

Ovaj stručno-naučni skup sa međunarodnim učešćem odvijao se kroz predavanja po pozivu, oralne i poster prezentacije originalnih stručno-naučnih radova, okrugle stolove. Kroz ovakav rad podići će se nivo lečenja naših pacijenata, te kvalitet i zadovoljstvo lekara i pacijenara.

Prvu Nedelju bolničke kliničke farmakologije pozdravili su i podržali: mr farm. Ruzica Nikolić, pomoćnik Ministra zdravlja Republike Srbije, prof. dr Dragan Delić, predsednik Zdravstvenog saveta Srbije, akademik prof. dr Radoje Čolović, predsednik Srpskog lekarskog društva, prof. dr Žarko Pavić, rukovodilac Centra za KME SLD-a, prof. dr Radojka Kocijančić, sekretar Akademije medicinskih nauka SLD-a, prof. dr Gordana Teofilovski-Parapid (“Chair of the Board for Studies in English BUSM”) i predsednik Sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva prof. dr Momir Mikov.

Izloženo je oko 60 stručno-naučnih radova. Oko 100 lekara i farmaceuta prisustvovalo je i svojim konstruktivnim diskusijama doprinelo uspehu I Nedelje bolničke kliničke

farmakologije. Pored srpskih lekara iz svih gradova Srbije učestvovali su lekari iz SAD, Francuske, Grčke, Bugarske i Hrvatske. Rad Simpozijuma odvijao se kroz sledeće sesije: a) gde su granice etike i uloga etičkih komiteta, b) klinička ispitivanja u bolnicama c) integracija nauke i struke u domenu rada bolničkih kliničkih farmakologa – I, d) integracija nauke i struke u domenu rada bolničkih kliničkih farmakologa – II e) kliničko - farmakološki aspekti u farmakoekonomiji.

Prof. dr Jacques Demotes, predstavio je ECRIN projekat Akademskih istraživanja EU čiji je on osnivač i direktor. Za najperspektivnije istraživanje Plaketom SLD nagrađen je rad „Tumor markeri u detekciji oralnog karcinoma - „state of the art““ autora Dragane Mace Kastratović, Dejvida Vonga, Milovana Dimitrijevića, Vitomira Konstantinovića, Jadranke Antić i Draga Jelovca, koji donosi revolucionarno otkriće markera oralnog karcinoma čime se omogućava dijagnostikovanje oralnog karcinoma u najranijim fazama, povećava preživljavanje i otvara mogućnost kvalitetnijim terapijskim rezultatima.

Predstavljen je stručno-naučni časopis *Pharmaca Serbica* u kome su publikovani brojni zanimljivi rezultati i koji beleži znatan uspon čitanosti. Predstavljena je knjiga „Dobra praksa u radu etičkih odbora“ čiji je urednik prof. dr Slobodan Janković. Učesnici su bili gosti Skupštine Grada Beograda, a uz muziku i dobru domaću hranu uživali u savremenom restoranu Karuzo.

Srpska bolnička klinička farmakologija čvrsto je integrisana u međunarodne tokove, savremena i perspektivna, predstavljena kroz lekare specijaliste kliničke farmakologije iz Novog Sada, Kragujevca, Beograda, Niša, Valjeva, Požarevca, Prištine, Šapca i drugih gradova. Među zaključcima upućenim sa ovog skupa najistaknutiji je da iako smo složni – malo nas je, ima kliničkih centara i bolnica u kojima nemamo ni jednog kolegu.

*Prim. dr sci. med. Dragana A. Kastratović  
specijalista kliničke farmakologije  
Sekretar Sekcije za kliničku farmakologiju  
Srpskog lekarskog društva*

# Bolničke infekcije - domaći kurs 1. kategorije Ćuprija, 20.02.2010. godine

Dr sc. med. dr Dragutin Arsić

Zavod za javno zdravlje Ćuprija "Pomoravlje" u Ćupriji /  
Institute for Public Health Ćuprija "Pomoravlje" in Ćuprija, Serbia

Prvi akreditovani domaći Kurs 1. kategorije Kontinuirane medicinske edukacije u Ćupriji je održan dana 20.02.2010. godine u prostorijama Visoke medicinske škole u Ćupriji pod nazivom "Bolničke infekcije", a u organizaciji Zavoda za javno zdravlje u Ćupriji. Edukaciji je prisustvovalo 119 polaznika, kojima su izdata uverenja o učešću. Ovaj kurs je akreditovan od strane zdravstvenog saveta odlukom broj: 153-02-1682/2009-02 od 25.09.2009. godine. Predavači na kursu su bili prof. dr Slobodan Janković, hirurg i klinički farmakolog, redovni profesor Farmakologije i toksikologije i Kliničke farmacije Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, dr sc. med. dr Dragutin Arsić, epidemiolog, profesor infektivnih bolesti sa epidemiologijom Visoke medicinske škole "Milutin Milanković" Beograd, prof. dr Dragan Milovanović, klinički farmakolog, vanredni profesor Farmakologije i toksikologije Medicinskog fakulteta u Kragujevcu i doc. dr Jasna Jevđić, anesteziolog i reanimatolog, docent Hirurgije Medicinskog fakulteta u Kragujevcu.

## Hospital infection – the first category domestic course Ćuprija, February 20th, 2010. year

Sveukupna organizacija seminara je u anketi od strane polaznika ocenjena vrlo dobrom ocenom (rang 4.2 do 4.7). Na osnovu rezultata ulaznog i izlaznog testa moglo bi se zaključiti da je seminar značajno doprineo povećanju ukupnog kvantuma znanja polaznika u ovoj oblasti (u relativno odnosu 45.5%). Srednja vrednost rezultata ulaznog testa je bila 6,1 poena a izlaznog 15,2 poena (od maksimalno 20).

Odaziv učesnika, interakcija predavača i polaznika, organizacija i krajnji dometi ukazuju da je skup postigao planirane ciljeve i uspešno označio početak novog perioda u unapređenju kvaliteta znanja, veština i stavova zdravstvenih radnika u našoj sredini. Organizatori se nadaju da će budući programi edukacije biti i brojniji i uspešniji i time doprineti upoređenju dalje dobrobiti naših bolesnika i statusu našeg esnafa.

*Dr sc. med. dr Dragutin Arsić*

# Drugi kongres socijalne medicine sa međunarodnim učesćem

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

Srpsko lekarsko društvo

The second congress of social medicine with international participation 9-12. June 2010., Hotel "Cigota" Zlatibor, Serbia

Sekcija za socijalnu medicinu Srpskog lekarskog društva i Društva lekara Vojvodine, organizuje Drugi kongres socijalne medicine pod sloganom "Izazovi socijalne medicine u XXI veku". Ovaj najveći skup socijalnih medicinara u zemlji organizuje se nakon osam godina. Tokom ovog vremena bili smo učesnici mnogobrojnih i različitih nastojanja da se, pre svega, očuva i unapredi zdravlje stanovnika Srbije. Kongres će biti prilika da se prikažu najrazličitiji rezultati profesionalnog delovanja u socijalnoj medicini poslednjih desetak godina, iskustva, saznanja, dostignuća ali i ograničenja i nezadovoljstva postignutim, sa željom da se u budućnosti postigne više i bolje, jer je to jedini način da se kompetentno odgovori na izazove koje nameće socijalna medicina.

Tokom održavanja skupa predviđene su plenarne sednice, okrugli stolovi i posterske sekcije po osam osnovnih tema:

1. Zdravstvena politika i unapređenje zdravlja;
2. Socijalno-ekonomske odrednice zdravlja;
3. Promocija zdravlja pojedinca i zajednice;
4. Sistemi zdravstvene zaštite u tranziciji;
5. Socijalna medicina i javno zdravlje – zastupanje sinergije;
6. Revitalizacija primarne zdravstvene zaštite;
7. Budućnost bolnica u svetu i kod nas;
8. Slobodne teme.

Svoje učesće na kongresu prijavili su gotovo svi lekari socijalne medicine iz Srbije, veliki broj uglednih kolega drugih specijalnosti, kao i uvažene kolege iz Bosne i Hercegovine, Republike Srpske, Makedonije i Crne Gore. Poznata srdačnost i kolegijalnost socijalnih medicinara, uz prijatan ambijent Zlatibora „Vazdušne lepote Srbije”, bez alkohola i duvana, uz zdravu ishranu i fizičku aktivnost, garancije su dobrog druženja i uspešnog kongresa.

Dodatne informacije: prim. dr Ljiljana Crnčević-Radović (kongresni sekretarijat), Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, Dr Subotića 5 (Tel: 0112684566 lok. 168, kongressld@bvcom.net, ljiljana\_cr@batut.org.rs) i Senka Miljenović (Srpsko lekarsko društvo), Džordža Vašingtona 19, Beograd (Tel: 0113234450, kongressld@bvcom.net).

*Dr Dragana Radovanović*  
*Član organizacionog odbora kongresa*

# 10. Kongres toksikologa Srbije sa međunarodnim učešćem.

## 22-25. Septembar 2010. godine, Palić – Subotica.

Udruženje toksikologa Srbije

Udruženje toksikologa Srbije organizuje 10. Kongres toksikologa Republike Srbije sa međunarodnim učešćem, koji će se održati od 22. do 25. septembra 2010. godine na Paliću.

Program je veoma raznovrstan i sadrži brojne aktuelne teme za koje su zainteresovani brojni stručnjaci iz oblasti toksikologije i drugih srodnih disciplina. Predviđen je bogat socijalni program, koji će omogućiti prijatan boravak na Paliću, neposrede kontakate, razmene misljenja i dogovore oko buduće saradnje.

U organizaciju kongresa je uključeno više od 50 eminentnih domaćih eksperta iz ove oblasti. Predsednik kongresnog odbora je Dragan Joksović, predsednik organizacionog odbora je Vitomir Čupić, predsednik naučnog odbora kongresa je Veljko Todorović dok su članovi počasnog odbora Bogdan Bošković, Aleksandar Vidaković, Slavoljub Vitorović, Neško Nešković, Svetislav Randjelović i Vladislav Varagić.

10<sup>th</sup> Congress of Toxicologists  
of Serbia with International  
Participitaion.  
22nd to 25th September, 2010.,  
Palic – Subotica, Serbia.

Teme kongresa su: legislativna toksikologija, eksperimentalna toksikologija, analitička toksikologija, klinička toksikologija, profesionalna toksikologija, veterinarska toksikologija, ekotoksikologij i slobodne teme. Predviđeno je održavanje i dva okrugla stola: obrazovanje i naučno-istraživački rad u oblasti toksikologije o organizacija zbrinjavanja akutno otrovanih u hemijskim akcidentima

Zvanični jezici kongresa su srpski i engleski. U toku kongresa biće održana prateća izložba farmaceutske industrije i drugih proizvođača hemijskih supstanci od toksikološkog znacaja. Rok za slanje sažetaka je 30.06.2010. a potvrda o prijemu sažetaka je do 15.07.2010. Prihvaćeni radovi biće štampani u Zborniku radova i sažetaka.

*Sekretarijat kongresa:*  
*SMART International, Smart Travel*  
*Sv. Save 43/I, 11000 Beograd*  
*Telefon: + 381 11 308 6694*  
*Faks: + 381 11 308 6695*  
*E-mail: smart4@eunet.rs*  
*Web: www.smart4.co.rs*

# Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

## Instructions for authors for the preparation of manuscripts

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

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

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

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"), obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučeni ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati

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

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

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

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

se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

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

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

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

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

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

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

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

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

**LITERATURA.** Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojevima u super-

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

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

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

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

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

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

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

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

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



skriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1820-2411  
COBISS.SR/ID 115713804

Broj 21, Mart 2010, Godina VII  
Number 21 March 2010, Year VII

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

Tiraž 200 primeraka

## Totalna parenteralna ishrana

**OliClinomel** je trokomponentni preparat koji se sastoji iz rastvora amino kiselina sa elektrolitima, rastvora glukoze sa kalcijumom i visoko kvalitetne lipidne emulzije sastavljene od 80% maslinovog ulja i 20% sojinog ulja.



**OliClinomel**  
rastvor za totalnu parenteralnu ishranu

**Baxter**

## Mediterranski koncept ishrane

"**Mediterranski koncept**" parenteralne ishrane koji donosi kompanija **Baxter** sa svojim proizvodima, zasnovan je na "tečnom zlatu" - maslinovom ulju i predstavlja model zdrave ishrane koji Svetska zdravstvena organizacija danas preporučuje svima koji žele da žive zdravo.



### ClinOleic

Lipidna emulzija za TPN

- Jedinstvena kombinacija od 80% maslinovog ulja i 20% sojinog ulja
- Sadrži adekvatne količine esencijalnih masnih kiselina: linolna kiselina ( $\omega$ -6) i  $\alpha$ -linolna kiselina ( $\omega$ -3)
- Pruža najveću količinu  $\omega$ -9 od svih dostupnih lipidnih emulzija

**Snaga  $\omega$  - 9 za vaše pacijente!**

### DiaCell

D.o.o. Preduzeće za konsalting i menadžment  
Marketing zastupnik kompanije Baxter za Srbiju  
Ilije Garašanina 23  
11000 Beograd  
Tel: +381 11 32 32 488  
Fax: +381 11 30 37 511  
E-mail: [diacell@bvcom.net](mailto:diacell@bvcom.net)



MEDICINSKI ČASOPIS  
**PONS**  
MEDICAL JOURNAL

[WWW.PONSJOURNAL.INFO](http://WWW.PONSJOURNAL.INFO)