

ABC

ČASOPIS URGENTNE MEDICINE



Vlasnik i izdavač:

Sekcija urgentne medicine Srpskog lekarskog društva
Adresa: Džordža Vašingtona 19, 11000 Beograd
Web: www.urgentnamedicina.org
E-pošta: abc.casopis@gmail.com

Vol. XXV, godina 2025., broj 1

Dostupno na:

<https://scindeks.ceon.rs/journaldetails.aspx?issn=1451-1053>

<https://sldrustvo.org.rs/abc-casopis-urgente-medicine/>

Indexirano:

Cros reference DOI

Srpski citatni index

Google scholar

Open access DOAJ

IMPRESSUM*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1*

ABC – ČASOPIS URGENTNE MEDICINE
Volumen XXV, ISSN 1451-1053, Br. 1/2025

Glavni urednik

Doc. dr Radojka Jokšić-Mazinjanin

Odgovorni urednik

Prim. mr sci. med. dr Siniša Saravolac

Pomoćnik glavnog i odgovornog urednika

Asist. dr sci. med. Aleksandar Đuričin

Uređivački odbor

Prof. dr Ilija Srdanović
 Prof. dr Goran Rakić
 Doc. prim. dr Dragan Milojević
 Doc. prim. dr Vladimir Gajić
 Prim. dr Zagorka Maksimović
 Prim. dr Kornelija Jakšić-Horvat
 Prim. dr Snežana Holcer Vukelić
 Prim. dr Zoran Milanov

Dr Nikola Beljić
 Dr Mihaela Budimski Soldat
 Dr Mirko Vidović
 Dr Ankica Vasić
 Dr Bojana Uzelac
 Dr Marina Đikić
 Dr Nikolina Marić

Naučni odbor

Prof. dr Velibor Vasović
 Prof. dr Slađana Anđelić
 Prof. dr Lidija Ristić
 Prof. dr Dragana Bogićević
 Prof. dr Dragan Milovanović

Prof. dr Milan Stanković
 Prof. dr Aleksandra Lučić Prokin
 Prof. dr Jovan Matijašević
 Doc. dr Srđan Gavrilović
 Doc. dr Jelena Veličković

Međunarodni Naučni odbor

Prof. dr Nada Banjac, Banjaluka, BiH
 Prof. dr Nebojša Knežević, Čikago, SAD
 Doc. dr Vedrana Makarović, Osijek, Hrvatska

Prim. doc. dr Viktor Švigelj, Ljubljana, Slovenija
 Dr sci. med. Dragan Kovač, Trebinje, BiH
 Dr Mirjana Šikić, Melbourne, Australija

Lektor za srpski jezik

Petrović Biljana

Lektor za engleski jezik

Dr Predrag Šaponja

Vlasnik i izdavač

Sekcija urgentne medicine
 Srpskog lekarskog društva
 Džordža Vašingtona 19, Beograd

Prelom teksta

Dr Nikolina Marić

ABC – JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE
Volume XXV, ISSN 1451-1053, No 1/2025

Editor-in-Chief

Radojka Jokšić-Mazinjanin, Assist. Prof.

Responsible editor

Siniša Saravolac, MD, Msc, Primarius

Associate Editors

Aleksandar Đuričin, Teaching Assistant PhD

Editorial Board

Asoc. Prof. Ilija Srdanović, MD, PhD
Asoc. Prof. Goran Rakić, MD, PhD
Assist. Prof. Dragan Milojević, MD, PhD
Assist. Prof. Vladimir Gajić, MD, PhD
Zagorka Maksimović, MD, Primarius
Kornelija Jakšić-Horvat MD, Primarius
Snežana Holcer Vukelić, MD, Primarius
Zoran Milanov, MD, Primarius

Nikola Beljić, MD
Mihaela Budimsk Soldat, MD
Mirko Vidović, MD
Ankica Vasić, MD
Bojana Uzelac, MD
Marina Đikić, MD
Nikolina Marić, MD

Scientific Board

Prof. Velibor Vasović, MD, PhD
Prof. Slađana Anđelić, MD, PhD
Prof. Lidija Ristić, MD, PhD
Prof. Dragana Bogičević, MD, PhD
Prof. Dragan Milovanović, MD, PhD

Prof. Milan Stanković, MD, PhD
Assoc. Prof. Aleksandra Lučić Prokin, MD, PhD
Assoc. Prof. Jovan Matijašević, MD, PhD
Assist. Prof. Srđan Gavrilović, MD, PhD
Assist. Prof. Jelena Veličković, MD, PhD

International Scientific Board

Prof. Nada Banjac, MD, PhD, Banjaluka, BiH
Prof. Nebojša Knežević, MD, PhD, Chicago, USA
Assist. Prof. Vedrana Makarović, MD, PhD, Osijek, Croatia

Assist. Prof. Viktor Švigelj, Primarius, MD, PhD, Ljubljana, Slovenija
Dragan Kovač, MD, PhD, Trebinje, BiH
Mirjana Šikić, MD, Melbourne, Australija

Serbian language editor:
Petrović Biljana

Owner and Editor
Serbian Medical Society
Section of Emergency Medicine
Džordža Vašingtona 19
11000 Belgrade

English language editor:
Predrag Šaponja, MD

Layout and Prepress
Nikolina Marić, MD

PRIKAZ SLUČAJA

Teodora Krstić, Milovan Radulović, Nikolina Marić, Aleksandar Đuričin, Milena Jokšić-Zelić, Velibor Vasović, Aleksandra Petrić, Simeon Latinović, Radojka Jokšić-Mazinjanin

INICIJALNI TRETMAN PACIJENTA SA VENTRIKULARNOM TAHIKARDIJOM - PRIKAZ SLUČAJA..... 7
ORIGINALNI RAD

Luka Ivanišević, Milovan Radulović, Jovana Ćirić, Predrag Šaponja, Ivana Ugarković, Teodora Krstić, Igor Lekić, Nataša Tarbuk

KADA SE DEŠAVAJU SAOBRAĆAJNE NEZGODE? KLJUČNI RIZIČNI PERIODI I IZAZOVI ZA URGENTNE MEDICINSKE TIMOVE ZAVODA ZA URGENTNU MEDICINU NOVI SAD.. 12
ORIGINALNI RAD

Nikola Gavrilović, Milena Momirović Stojković, Nada Basara, Nora Lajko

PERSPEKTIVE ZAPOSLENIH O PROCESIMA ODLUČIVANJA U ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI - POGLED IZNUTRA..... 19
INFORMACIJE IZ REGIONA

Mirko Vidović

" KOMPREENZIVNA OBUKA I KOORDINACIJA U VANREDNIM SITUACIJAMA - MASOVNE NESREĆE " 28

Bojana Banjević

ITLS KURS NAPREDNIH POSTUPAKA ZBRINJAVANJA POVREĐENIH U PREHOSPITALNIM USLOVIMA..... 30
IN MEMORIAM
PROF. DR SVETOLIK AVRAMOV..... 33
ISTORIJA URGENTNE MEDICINE U REGIONU
ZBORNIK RADOVA I SAŽETAKA III SIMPOZIJUMA PREHOSPITALNE URGENTNE MEDICINE..... 42
UPUTSTVO AUTORIMA..... 43

CASE REPORT

Teodora Krstić, Milovan Radulović, Nikolina Marić, Aleksandar Đuričin, Milena Jokšić-Zelić, Velibor Vasović, Aleksandra Petrić, Simeon Latinović, Radojka Jokšić-Mazinjanin

IMPORTANCE OF THERAPEUTIC APPROACH IN PULMONARY THROMBOEMBOLISM: CASE REPORTS.....	7
---	----------

ORIGINAL ARTICLE

Luka Ivanišević, Milovan Radulović, Jovana Ćirić, Predrag Šaponja, Ivana Ugarković, Teodora Krstić, Igor Lekić, Nataša Tarbuk

WHEN DO TRAFFIC ACCIDENTS OCCUR? KEY RISK PERIODS AND CHALLENGES FOR EMERGENCY MEDICAL TEAMS OF THE INSTITUTE FOR EMERGENCY MEDICINE NOVI SAD.....	12
---	-----------

ORIGINAL ARTICLE

Nikola Gavrilović, Milena Momirović Stojković, Nada Basara, Nora Lajko

EMPLOYEE PERSPECTIVES ON DECISION-MAKING PROCESSES IN HEALTHCARE ORGANIZATION-AN INSIDER'S VIEW	19
--	-----------

INFORMATION FROM THE REGION

Mirko Vidović

"COMPREHENSIVE TRAINING AND COORDINATION IN EMERGENCIES - MASS DISASTER"	28
---	-----------

Bojana Banjević

INTERNATIONAL TRAUMA LIFE SUPPORT ADVANCED PROVIDER COURSE.....	30
--	-----------

IN MEMORIAM

PROF. DR SVETOLIK AVRAMOV	33
--	-----------

HISTORY OF EMERGENCY MEDICINE IN THE REGION

PROCEEDINGS OF PAPERS AND ABSTRACTS OF THE III PREHOSPITAL EMERGENCY MEDICINE SYMPOSIUM.....	42
---	-----------

INSTRUCTION FOR AUTHORS.....	46
-------------------------------------	-----------

UDK: 616.12-008.31-083.98
COBISS.SR-ID: 168162825

DOI: 10.5937/abc2501007K

INICIJALNI TRETMAN PACIJENTA SA VENTRIKULARNOM TAHIKARDIJOM - PRIKAZ SLUČAJA

INITIAL TREATMENT OF A PATIENT WITH VENTRICULAR TACHYCARDIA - CASE REPORT

Teodora Krstić¹, Milovan Radulović¹, Nikolina Marić¹, Aleksandar Đuričin^{1,2}, Milena Jokšić-Zelić³, Velibor Vasović^{1,4}, Aleksandra Petrić⁵, Simeon Latinović⁶, Radojka Jokšić-Mazinjanin^{1,2}

¹ Zavod za urgentnu medicinu Novi Sad, Novi Sad

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

³ Dom zdravlja Bečej, Služba hitne medicinske pomoći, Bečej

⁴ Akademija medicinski nauka, Srpskog lekarskog društva

⁵ Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

⁶ Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

Sažetak:

Uvod: Ventrikularna tahikardija (VT) se definiše kao svaki ritam sa više od 120 otkucaja u minuti koji potiče distalno od Hisovog snopa, u ventrikularnom miokardu izvan stvarnog provodnog sistema i predstavlja životno ugrožavajući premećaj srčanog ritma. Tretman VT baziran je na određenim principima koji će zavisiti od hemodinamske stabilnosti pacijenta. Ukoliko je pacijent hemodinamski nestabilan potrebno je započeti električnu kardioverziju, a ukoliko je pacijent hemodinamski stabilan primenjuje se medikamentozna terapija. Prikaz slučaja: žena starosti 80 godina, žali se nedostatak vazduha i gubitak svesti. Pacijentkinja u ležećem položaju, reaguje na dozivanje, nemerljive tenzije kao i saturacije kiseonikom u perifernoj krvi. Pri ustajanju u sedeći položaj, gubi svest. Elektrokardiografski zapis (EKG) prikazuje monomorfnu ventrikularnu tahikardiju, frekvence oko 230 otkucaja u minutu. Ordinirana je analgesedacija midazolamom i tramadolom i.v. nakon čega su primenjena tri DC šoka. Uspostavljen je sinusni ritam frekvence 110/min., a nakon primene 300 mg amiodarona i.v. srčana frekvencija je 85/min., TA 75/45mmHg, SpO₂ 96%. Pacijentkinja je primljena hemodinamski stabilna u Koronarnu jedinicu IKVBV. Zaključak: Ventrikularna tahikardija (VT) predstavlja ozbiljno hitno stanje s kojim se ekipe hitne medicinske pomoći često susreću, a njeno prepoznavanje i brzo delovanje ključni su za uspešan ishod. Zbog širokog spektra kliničkih manifestacija koje VT može izazvati, njeno prepoznavanje kao urgentnog stanja može biti izazovno, čineći dijagnozu ponekad otežanom. Shodno tome, kontinuirana edukacija članova hitnih medicinskih ekipa, usvajanje novih smernica i obnavljanje postojećih protokola od ključnog su značaja za poboljšanje kvaliteta pružene zdravstvene zaštite.

Ključne reči: ventrikularna tahikardija, hemodinamski nestabilan pacijent, sinhrona kardioverzija

KORESPONDENCIJA/CORRESPONDENCE

Teodora Krstić

Novi Sad, Bulevar patrijarha Pavla 26A

E-pošta: lakiteodora97@gmail.com

UVOD

Tahiaritmije se klasifikuju prema mestu nastanka impulsa na supraventrikularne i ventrikularne. Takođe, na osnovu širine QRS kompleksa na elektrokardiogramu (EKG), mogu se podeliti na uskokompleksne ($QRS < 0,12$ sekundi) i širokompleksne ($QRS > 0,12$ sekundi). Tahikardija sa trajanjem QRS kompleksa dužim od 0,12 sekundi mogu biti supraventrikularna tahikardija (SVT) sa aberantnim (prolongiranim) AV provođenjem ili ventrikularna tahikardija (VT). Ventrikularna tahikardija (VT) je životno ugrožavajući poremećaj srčanog ritma (1). VT se definiše kao svaki ritam sa više od 120 otkucaja u minuti koji potiče distalno od Hisovog snopa, u ventrikularnom miokardu, izvan provodnog sistema srca. Zbog provodnog sistema miokarda, VT će imati širok QRS interval veći od 120 ms, bez redovnog odnosa P:QRS (2). VT koja traje duže od 30 sekundi ili uzrokuje hemodinamsku nestabilnost, naziva se postojana VT ili "sustained" VT, a ukoliko traje kraće od 30 sekundi nepostojana ili "non sustained". VT može da bude monomorfna (QRS kompleksi su jednaki po obliku i veličini) ili polimorfna (morfologija QRS kompleksa se stalno menja) (1). Najčešći oblik je monomorfna VT, koja se ponekad teško razlikuje od SVT sa aberantnim AV provođenjem. Najčešći znaci i simptomi VT su nedostatak vazduha, osećaj preskakanja srca, bol u grudima i nesvestica. Dispnea je zastupljena kao simptom u preko 25% slučajeva svih intervencija hitnih službi. Uzrok može biti različit, od emocionalnih faktora do ozbiljnih, po život opasnih stanja, poput ventrikularne tahikardije uz prisustvo hemodinamske nestabilnosti (3).

Tretman VT baziran je na određenim principima koji će zavistiti od hemodinamske stabilnosti pacijenta. Ukoliko je pacijent hemodinamski nestabilan potrebno je započeti električnu kardioverziju, a ukoliko je pacijent hemodinamski stabilan primenjuje se medikamentozna terapija.

U slučaju hemodinamski stabilnog pacijenta, primenjuje se amiodaron intravenski. Amiodaron je zamenio lidokain kao antiaritmčko sredstvo izbora za prekidanje ventrikularne tahikardije. Ova preporuka se temelji na većoj bezbednosti primene amiodarona kod pacijenata sa srčanom

insuficijencijom. Stabilna tahikardija širokih QRS kompleksa se može tretirati amiodaronom 300 mg intravenski tokom 10-60 minuta, nakon čega sledi infuzija amiodarona u dozi 900 mg tokom 24 h. Takođe, preporučena je i primena prokainamida 10-17 mg/kg brzinom od 20-50 mg/min, intravenski tokom 25-30 minuta, kao i lidokaina u dozi od 1-1,5 mg/kg telesne težine pacijenta tokom 2-3 minuta, koja se može ponoviti do maksimalne doze od 3 mg/kg tokom prvog sata (4).

Ako postoji hemodinamska nestabilnost kod pacijenta, primenjuje se kardioverzija sa inicijalnih šokom od 120-150 J (monofazni defibrilator 200 J). Primenjuje se maksimalno tri DC šoka u nizu, svaki sledeći veće energije, ukoliko je prethodni neuspešan. Pre primene sinhrono kardioverzije treba razmotriti primenu sedativa bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa analgeticima. Pritom, treba voditi računa o alergijama, dubini i dužini sedacije, kao i potencijalnim neželjenim dejstvima. Preporučeni i najčešće korišćeni lekovi su: propofol, fentanil, ketamin i midazolam (4).

Cilj rada je da se prikaže zbrinjavanje hemodinamski nestabilnog pacijenta sa VT od strane ekipe hitne medicinske pomoći na terenu.

PRIKAZ SLUČAJA

Dana 27. jula 2023. godine, ekipa Zavoda za urgentnu medicinu Novi Sad dobija poziv putem radioveze za intervenciju kod pacijentkinje, starosti 80 godina, koja se žali na osećaj nedostatka vazduha i gubitak svesti.

Prilikom dolaska na teren ekipa zatiče pacijentkinju u ležećem položaju na leđima, zatvorenih očiju koja reaguje na dozivanje. Žali se da joj "nedostaje vazduha", da ima utisak da ne može dovoljno da udahne i da prilikom ustajanja iz ležećeg u sedeći položaj, gubi svest. Simptomi traju unazad dva sata, praćeni su preznjavanjem i trnjenjem leve ruke. U toku pregleda pacijentkinja je somnolentna, konfuzna i otežano govori (GKS=13). Krvni pritisak (TA) je nemerljiv u ležećem položaju, kao i saturacija kiseonika u perifernoj krvi merena pulsnom oksimetrijom (SpO_2) (Slika 1.).

Srčana radnja je ritmična, tahikardna, a srčani tonovi slabije čujni. Nad plućima disajni šum uredan, mada je auskultacija pluća limitirana zato što prilikom podizanja pacijentkinje u sedeći položaj, ona gubi svest. Pacijentkinja negira ranije krize svesti, nije do sada imala

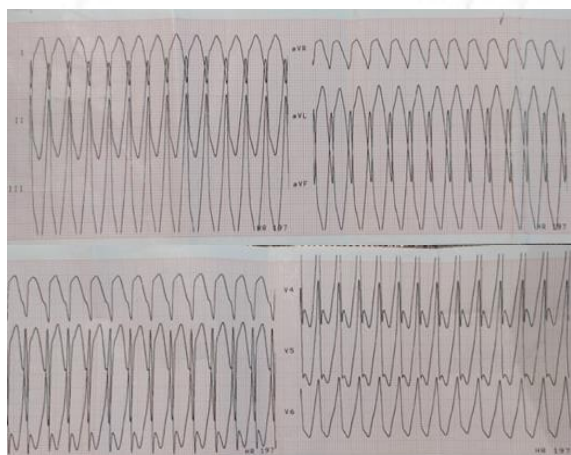
PRIKAZ SLUČAJA/CASE REPORT

ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1

slične simptome. Elektrokardiografski zapis (EKG) prikazuje monomorfnu ventrikularnu tahikardiju, frekvence oko 230 otkucaja u minuti (Slika 2.).

Dokument koji prikazuje inicijalne i krajnje vrednosti vitalnih parametara. Uključuje sekcije za vitalne znakove (vital signs) i laboratorijske nalaze (laboratory results).

Slika 1. Lekarski izveštaj - inicijalne i krajnje vrednosti vitalnih parametara.



Slika 2. Elektrokardiografski prikaz srčanog ritma.

Zbog znakova hemodinamske nestabilnosti (nemerljiv krvni pritisak i gubitak svesti), pacijentkinja je sedirana midazolamom 3 mg i.v., nakon čega je ordinirana terapija bola tramadol od 100 mg sa kometolom i.v. i 0,9% rastvorom NaCl i.v. Primenjena su tri sinhrona DC šoka (100J, 120J i 150J). Nakon trećeg DC šoka je uspostavljen sinusni ritam frekvence oko 110/minut. Ordinirano je 300 mg amiodarona u 20 ml 5% glukoze polako intravenski, nakon čega se uspostavlja srčana frekvencija 85/minut, TA 75/45mmHg, SpO₂ 96%. Tokom transporta na Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV) pacijentkinja se budi. Negira osećaj nedostatka vazduha, preznojavanje i trnjenje leve ruke. Primljena je hemodinamski stabilna u Koronarnu jedicincu IKVBV.

Dokument koji prikazuje primenjenju terapiju. Uključuje sekcije za vitalne znakove (vital signs) i laboratorijske nalaze (laboratory results).

Slika 3. Lekarski izveštaj - primenjena terapija.

DISKUSIJA

Ventrikularna tahikardija predstavlja životno ugrožavajući srčani ritam koji zahteva promptno prepoznavanje i saniranje, budući da može brzo dovesti do srčanog zastoja. Ventrikularna tahikardija može se manifestovati na različite načine. Najčešći simptomi uključuju bol u grudima, osećaj lupanja srca (palpitacije) i teškoće u disanju (dispneju). Ovi simptomi mogu varirati u zavisnosti od težine i trajanja tahikardije. Kod pacijenta s kardiovaskularnim rizicima, sinkopa i epileptični napad mogu ukazivati na VT (5). Dispnea, koja predstavlja osećaj gubitka vazduha, može da upućuje na po život opasno stanje. Mnogi uzroci dispneje čine je dijagnostičkim izazovom. Njeno brzo ocenjivanje i dijagnosticiranje ključno je za smanjenje smrtnosti(3).

Sinhrona kardioverzija predstavlja postupak koji se primenjuje kod VT i hemodinamski nestabilnog pacijenta. Važnost pravovremene kardioverzije naglašena je prikazom slučaja iz 2017. godine koji se dogodio u ruralnoj sredini Kameruna. U urgentni centar primljen je pacijent koji je sinkopirao, hemodinamski nestabilan sa ventrikularnom tahikardijom. Usled nedostatka medicinske opreme i resursa, u pokušaju stabilizacije pacijenta, primenjeno je šest tableta amiodarona, oksigenoterapija preko nazalnog katetera i intravenska nadoknada tečnosti. Smrtni ishod nastupio je samo 30 minuta nakon prijema pacijenta, što dodatno ukazuje na kritičnu potrebu za pravovremenim pristupom u lečenju kardioloških hitnih stanja. Ovaj slučaj ističe nužnost brze i precizne dijagnoze, kako bi se smanjila smrtnost u situacijama koje zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju(6).

Analgesedacija je neizostavan korak koji treba načiniti pre same električne kardioverzije. Preporučeni lekovi koji se primenjuju u analgesedaciji su propofol, midazolam, ketamin i etomidat (4). U našem slučaju, pacijentkinji su intravenozno ordinirani tramadol, kometol i midazolam. Propofol se primenjuje u bolničkim uslovima pod nadzorom anesteziologa, zbog čega se na terenu koristi midazolam kao

alternativa. Komparacija midazolama i propofola izučavana je u decembru 2024. godine. Studija je obuhvatila 1349 pacijenata. Sedacija je izvedena za električnu kardioverziju (66,3%), ortopedске procedure (23,2%) ili druge procedure (10,5%). Propofol (67%) i midazolam (24,2%) bili su dva najčešće korišćena sedativa, a 70,6% pacijenata postiglo je dubok nivo sedacije. Osećaj ponovnog doživljaja procedure i bol povezan sa procedurom prijavljeno je od strane 2,9% i 2,6% pacijenata, respektivno i češće je bilo povezano sa ortopedskim procedurama, upotrebom midazolama (u poređenju sa propofolom) i nižim nivoima sedacije. Proceduralna sedacija koju su u italijanskim hitnim službama izvodili lekari hitne medicinske pomoći sa propofolom i midazolamom kao glavnim sedativima, bila je efikasna i sigurna(7).

Sinhrona električna kardioverzija počinje primenom energije od 120 J, nakon čega se energija postepeno povećava, u zavisnosti od odgovora pacijenta. Za praćenje ritma i primenu šoka koriste se standardne papučice, koje omogućavaju precizno postavljanje i isporuku šoka. Iako su ove papučice široko korišćene, efikasnost samolepljivih elektroda takođe je bila predmet istraživanja. Samolepljive elektrode, koje su jednostavnije za upotrebu, nude prednosti u praktičnosti. Pošto su samolepljive elektrode za jednokratnu primenu, njihova upotreba je skupa. S obzirom na to da svaka zemlja i bolnica imaju različite budžete, nije bilo prihvaćeno uvođenje univerzalne upotrebe istih. Međutim, korišćenje samo standardnih papučica sprečava lekare da se upoznaju sa upotrebom samolepljivih elektroda, a može dovesti i do nesreća (8).

ZAKLJUČAK

Ventrikularna tahikardija (VT) predstavlja ozbiljno stanje sa kojim se ekipe hitne medicinske pomoći često susreću, a njeno prepoznavanje i brzo delovanje ključni su za uspešan ishod. Zbog širokog spektra kliničkih manifestacija koje VT može izazvati, njeno prepoznavanje kao urgentnog stanja može biti izazovno, čineći dijagnozu ponekad otežanom. Tipični simptomi, kao što je dispneja, često mogu

navesti lekara na razmatranje pulmoloških oboljenja, čime se dijagnoza VT može zakomplikovati i odložiti.

Elektrokardiografija (EKG) predstavlja neizostavan dijagnostički postupak u potvrđivanju VT, jer omogućava precizno praćenje srčanog ritma i brzu identifikaciju ove potencijalno fatalne aritmije. S obzirom na to da VT može brzo dovesti do hemodinamske nestabilnosti i srčanog zastoja, brzina reakcije medicinske ekipe i njihov nivo obučенosti imaju presudan uticaj na ishod.

Shodno tome, kontinuirana edukacija članova hitnih medicinskih ekipa, usvajanje novih smernica i obnavljanje postojećih protokola od ključnog su značaja za poboljšanje kvaliteta pružene zdravstvene zaštite. Takav pristup ne samo da povećava efikasnost u prepoznavanju i tretmanu VT, već direktno doprinosi boljem ishodu pacijenata, smanjujući stopu mortaliteta i poboljšavajući ukupnu sigurnost u hitnoj medicinskoj praksi.

LITERATURA

1. Kalezić N. Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini. Beograd : Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2016. pp. 507-18.
2. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Emergency Medicine Management of Stable Monomorphic Ventricular Tachycardia. J Emerg Med. 2017;52(4):484-92.
3. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis of Dyspnea. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(49):834-45.
4. Ganti L. Atlas of Emergency Medicine Procedures. Orlando, FL, USA : College of Medicine University of Central Florida, 2022. pp. 169-72.
5. Malik F, Khaing T, Adlakha S, Aye T. Atypical presentation of ventricular tachycardia. Clin Med (Lond). 2020;20(3):e15-e17.
6. Nkoke C, Luchuo EB, Dikoume L. Fatal monomorphic ventricular tachycardia in a semi-urban setting in Cameroon: a case report. BMC Res Notes. 2017;10(1):180.
7. Lison D, Lorenzati B, Segre E, Bernardi E, Nazerian P, Gianno A, et al. Procedural sedation in the emergency department by Italian emergency physicians: results of the SEED SIMEU registry. Eur J Emerg Med. 2024. Epub ahead of print.
8. Chung H. Self-adhesive pads in defibrillation or cardioversion: risks due to unfamiliarity and recommendations. World J Emerg Med. 2024;15(1):64-6.

INITIAL TREATMENT OF A PATIENT WITH VENTRICULAR TACHYCARDIA - CASE REPORT**Summary:**

Ventricular Tachycardia (VT) is defined as any rhythm with more than 120 beats per minute originating distally from the His bundle, in the ventricular myocardium, outside the actual conduction system, and represents a life-threatening arrhythmia. The treatment of VT is based on certain principles that depend on the hemodynamic stability of the patient. If the patient is hemodynamically unstable, electrical cardioversion should be initiated, and if the patient is hemodynamically stable, pharmacological therapy is applied. Case Report: An 80-year-old woman complains of shortness of breath and loss of consciousness. The patient is lying down, responds to verbal stimuli, with unmeasurable blood pressure and oxygen saturation in peripheral blood. Upon sitting up, she loses consciousness. The electrocardiogram (ECG) shows monomorphic ventricular tachycardia, with a frequency of approximately 230 beats per minute. Analgesosedation with midazolam and tramadol was administered, followed by three DC shocks. Sinus rhythm was established at a frequency of 110/min., and after the administration of 300 mg of amiodarone, the heart rate was 85/min., blood pressure was 75/45 mmHg, and SpO₂ was 96%. The patient was admitted hemodynamically stable to the Coronary Care Unit of the Cardiology Department.

Conclusion: Ventricular tachycardia (VT) is a serious emergency condition frequently encountered by emergency medical teams, and its recognition and prompt action are crucial for a successful outcome. Due to the wide range of clinical manifestations VT can cause, recognizing it as an urgent condition can be challenging, making the diagnosis sometimes difficult. Therefore, continuous education of emergency medical teams, adopting new guidelines, and updating existing protocols are of paramount importance to improve the quality of healthcare provided.

Keywords: ventricular tachycardia, hemodynamically unstable patient, cardioversion

UDK: 614.86:656.1.08

DOI:10.5937/abc25010121

COBISS.SR-ID: 168164617

KADA SE DEŠAVAJU SAOBRAĆAJNE NEZGODE? KLJUČNI RIZIČNI PERIODI I IZAZOVI ZA URGENTNE MEDICINSKE TIMOVE ZAVODA ZA URGENTNU MEDICINU NOVI SAD**WHEN DO TRAFFIC ACCIDENTS OCCUR? KEY RISK PERIODS AND CHALLENGES FOR EMERGENCY MEDICAL TEAMS OF THE INSTITUTE FOR EMERGENCY MEDICINE NOVI SAD***Luka Ivanišević¹, Milovan Radulović², Jovana Ćirić³, Predrag Šaponja², Ivana Ugarković³, Teodora Krstić², Igor Lekić⁴, Nataša Tarbuk⁵*¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad² Zavod za urgentnu medicinu Novi Sad, Novi Sad³ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Urgentni centar Novi Sad, Novi sad⁴ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Novi Sad⁵ Dom zdravlja Subotica, Služba hitne medicinske pomoći**Sažetak:**

Uvod: Povrede zadobijene u saobraćajnom traumatizmu su vodeći uzrok prevremene smrti kod dece i mladih uzrasta od 5 do 29 godina. Radno sposobno stanovništvo čini dve trećine poginulih u saobraćajnim nezgodama. Cilj: Ispitati da li postoje obrasci povređivanja učesnika u saobraćajnom traumatizmu kroz doba dana, dan u sedmici ili mesec kao i da li postoji povezanost sa polom pacijenata. Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija u Zavodu za urgentnu medicinu Novi Sad. Prikupljeni su podaci o ukupno 445 pacijenata iz urgentnih protokola. Rezultati: Posmatrano u odnosu na deo dana, najveći procenat svih saobraćajnih nezgoda dogodio se u periodu od 12.00 do 15.59 časova (43,76%), a najmanje u periodu 00.00- 3.59 časova (4,54%). Posmatrano u odnosu na dane, najviše saobraćajnih nezgoda se dogodilo petkom (18,82%) i ponedeljkom (18,40%), a najmanje nedeljom (10,20%) i četvrtkom (10,64%). Ovakva distribucija podataka daje statističku značajnost ($\chi^2 = 56,778$; $p < 0,05$). Najviše povređenih bilo je petkom između 12.00 i 15.59 časova (10,88%), a najmanje ponedeljkom između 00.00 i 3.59 časova (0,00%). Najveći procenat povređenih u saobraćajnom traumatizmu jeste ponedeljkom u aprilu (4,94%), a najmanji procenat je po 0,45% za period četvrtkom u junu, subotom u januaru i nedeljom u maju, što je statistički značajno ($\chi^2 = 55,751$; $p < 0,05$). Zaključak: Prema dobijenim podacima zaključili smo da na nivou dela dana i meseca postoji povezanost sa polom pacijenta kao i da postoje izvesni vremenski obrasci u pogledu povređivanja pacijenata u saobraćajnom traumatizmu.

Ključne reči: saobraćajni traumatizam, hitna medicinska pomoć, dnevni uticaj na traumatizam

KORESPONDENCIJA/CORRESPONDENCE*Luka Ivanišević**Sremska Kamenica, Vojvode Putnika 68b**E-pošta: ivaniseviclule01@gmail.com*

UVOD

Pojam saobraćajna nezgoda ne podrazumeva svaku nezgodu na putu. Saobraćajna nezgoda je nezgoda koja se dogodila na putu ili je započeta na putu, u kojoj je učestvovalo najmanje jedno vozilo u pokretu i u kojoj je najmanje jedno lice poginulo ili povređeno ili je nastala materijalna šteta [1].

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, SZO) svakog dana u svetu život izgubi prosečno oko 3 200 ljudi, dok se taj broj na godišnjem nivou popne do 1,19 miliona izgubljenih života zbog povreda zadobijenih u saobraćajnom traumatizmu [2]. Povrede zadobijene u saobraćajnom traumatizmu su vodeći uzrok prevremene smrti kod dece i mladih uzrasta od 5 do 29 godina, a dve trećine saobraćajnih nezgoda sa smrtnim ishodom se dešava među radno sposobnim stanovništvom [2].

Oko 20 do 50 miliona ljudi u svetu doživi povrede koje nisu životno ugrožavajuće, ali kod mnogih pacijenata dovode do trajnog invaliditeta. Zbog te činjenice, saobraćajne nezgode imaju i ekonomski uticaj kako na same pojedince, tako i na društvo u celini, jer se procenjuje da na saniranje posledica saobraćajnih nezgoda otpada 3% bruto domaćeg proizvoda [3].

Prema podacima Ministarstva unutrašnjih poslova Republike Srbije (MUP RS) u 2024. godini na teritoriji Republike Srbije se dogodilo 32330 saobraćajnih nezgoda. Od tog broja, 485 (1,50%) saobraćajnih nezgoda sa smrtnim ishodom, a 13098 (40,51%) saobraćajnih nezgoda sa povređenim licima [4].

Biti učesnik u saobraćaju bez obzira na to da li se radi o pešacima ili vozačima predstavlja rizik za nastanak saobraćajne nezgode. Prisustvo ranjivih učesnika u saobraćaju višestruko uvećava taj rizik. Ranjivim učesnicima u saobraćaju smatraju se učesnici koji nisu zaštićeni spoljašnjim štitom, a u ovu kategoriju spadaju pešaci i dvotočkaši [2, 5].

Ciljevi našeg istraživanja jesu da ispitamo da li postoji povezanost između vremena povređivanja u saobraćajnom traumatizmu i pola povređenih, kao i da ispitamo da li postoje obrasci povređivanja učesnika u saobraćajnom traumatizmu kroz doba dana, dan u sedmici ili mesec.

MATERIJAL I METODE

Naše istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija u Zavodu za urgentnu medicinu Novi Sad (ZUMNS).

U naše istraživanje uključeni su svi pacijenti koji su na neki način povređeni u saobraćajnoj nezgodi, a njihovo stanje je zahtevalo intervenciju urgentne ekipe ZUMNS. Iz studije su isključene sve saobraćajne nezgode u kojima nije pozvana urgentna ekipa ZUMNS. Podaci su prikupljeni za period od 1.1.2024. do 30.6.2024. godine, a ukupan broj pacijenata u našoj studiji iznosi 445.

Prema podacima MUP RS, na teritoriji koja je obuhvaćena našom studijom, a koju pokriva ZUMNS (Novi Sad i Sremski Karlovci) u navedenom periodu se dogodilo 1050 saobraćajnih nezgoda (od toga 54,57% sa materijalnom štetom, 0,95% sa poginulim licem i 44,48% sa povređenim licem) [4].

U svrhe našeg istraživanja, prikupljeni su podaci o:

- Ukupnom broju pacijenata kod kojih je bila neophodna intervencija urgentne ekipe ZUMNS;
- Polu pacijenata;
- Starosti pacijenata;
- Vremenu povređivanja (dan je podeljen na 6 jednakih delova);
- Regiji tela pacijenta koja je povređena (kod povreda dve i više regija tela, smatra se da je povređeno više regija tela);
- Vrsti povrede (klasifikovani na povredu sa ili bez sumnje na prelom);
- Primeni mera imobilizacije;
- Transportu pacijenta u zdravstvenu ustanovu.

Svi podaci su prikupljeni iz lekarskih protokola ZUMNS. Podaci su analizirani u programu JASP 0.19.3 deskriptivnim i analitičkim statističkim metodama. Rezultate smo prikazali tabelarno i grafički. Za postojanje statističke značajnosti smo uzeli p vrednost $< 0,05$.

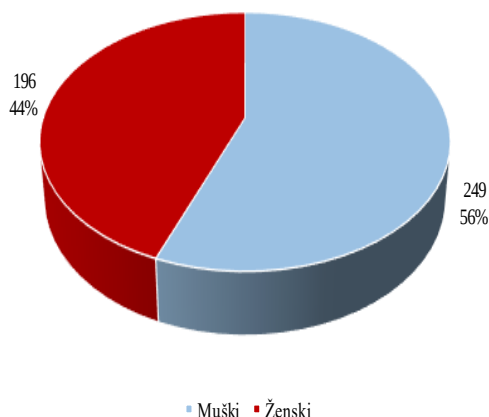
Sprovođenje naše studije je odobrio Etički odbor ZUMNS i izdao rešenje pod brojem 7/10 od 14.8.2024. godine u Novom Sadu

REZULTATI

Urgentne ekipe ZUMNS su za ovaj šestomesečni period intervenisale kod ukupno 15455 pacijenata, od čega je 445 pacijenata (2,88%) zbrinuto zbog saobraćajnog traumatizma.

Od ukupnog broja pacijenata kod kojih je došlo do povređivanja u sklopu saobraćajnog traumatizma, najviše je pacijenata muškog pola (55,96%) (Grafikon 1.).

Prosečna starost povređenih pacijenata je iznosila 43,87 godina ($\pm 19,49$ godina).

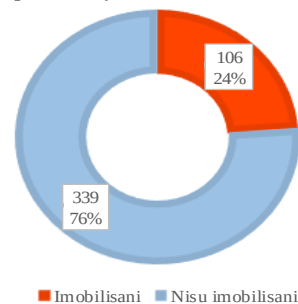


Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na pol

Postoji statistička značajna povezanost između pola i doba dana kada se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 12,770$; $p < 0,05$). Od ukupnog broja pacijenata muškog pola najviše njih (44,53%) je saobraćajni traumatizam doživelo u periodu od 12.00 do 15.59 časova, a najmanje u periodu od 04.00 do 07.59 časova (njih 6,07%). Kod pacijenata ženskog pola se uočava takođe najveći broj nezgoda u periodu od 12.00 do 15.59 časova (42,78%), a najmanji broj nezgoda u periodu od 00.00 do 03.59 časova (1,03%). Između pola i dana u nedelji ne postoji statistički značajna povezanost ($\chi^2 = 9,600$; $p > 0,05$). U ovom šestomesečnom periodu, najviše pacijenata muškog pola je saobraćajnu nezgodu doživelo u junu (25,70%), a najmanje u januaru (8,03%). Kod žena se javlja podjednak pik u martu i maju (po 20,92%), a ne zaostaje ni april sa 19,90% žena. Najmanje pacientkinja je bilo povređeno u januaru (10,20%). Uočava se statistička značajna povezanost u pogledu pola i meseca u kom se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 17,704$; $p < 0,05$).

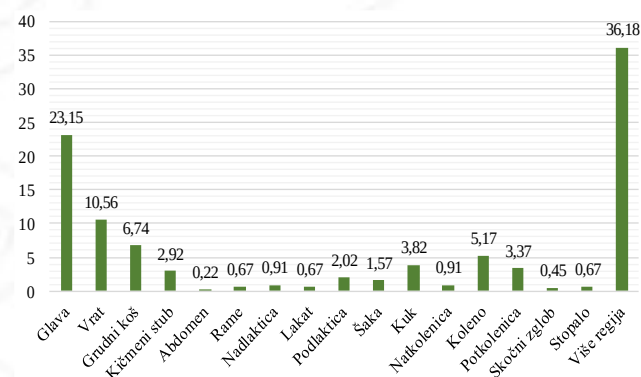
Kod najvećeg broja pacijenata nije postavljena sumnja na prelom (99,33%), a kod svega 3 pacijenta (0,67%) je postavljena sumnja na prelom. Ne uočava se statistička značajnost između sumnje na frakturu i dela dana u kom se dogodila nezgoda ($\chi^2 = 2,771$; $p > 0,05$), dana u sedmici u kom se dogodila nezgoda ($\chi^2 = 9,931$; $p > 0,05$), kao ni meseca u kom se dogodila nezgoda ($\chi^2 = 7,479$; $p > 0,05$).

Premda je procenat pacijenata sa suspektom frakturom mali, čak 23,82% pacijenata je imobilisano (Grafikon 2.). Ne uočava se statistička značajnost između odluke da se pacijent imobilise i dela dana ($\chi^2 = 8,422$; $p > 0,05$), dana u sedmici ($\chi^2 = 11,394$; $p > 0,05$) ili meseca u kom se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 5,256$; $p > 0,05$).



Grafikon 2. Upotreba sredstava imobilizacije

U Grafikonu 3. može da se zapazi da je upečljivo najviše pacijenata doživelo traumu dve ili više regije tela (36,18%), a potom ne zaostaju i izolovana povreda glave (23,15%), izolovana povreda vrata (10,56%) kao i izolovana povreda grudnog koša (6,74%).

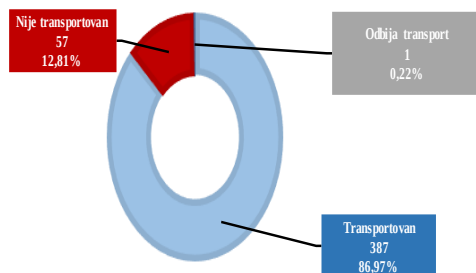


Grafikon 3. Povređene regije tela (u procentima)

Premda su izolovane povrede većine regija i povrede više regija zadobijene najviše u periodu između 12.00 i 15.59 časova, ne uočava se statistička značajnost ($\chi^2 = 70,647$; $p > 0,05$). Takođe se ne uočava statistička značajnost između povređene regije tela i dana ($\chi^2 = 92,230$; $p > 0,05$) kao i meseca u kom se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 88,266$; $p > 0,05$).

Najveći procenat pacijenata je transportovan u odgovarajuću zdravstvenu ustanovu na dalje zbrinjavanje. Kod 57 pacijenata (12,81%) nije bilo potrebe za daljim zbrinjavanjem, dok 1 pacijent (0,22%) nije transportovan u Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

zato što je roditelj to pismenim putem odbio. Podaci su prikazani u Grafikonu 4.



Grafikon 4. Transport pacijenata u odgovarajuću ustanovu na dalje zbrinjavanje

Nije uočena statistička značajnost u vezi sa odlukom lekara urgentne ekipe da se pacijent transportuje i dela dana u kom se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 15,309$; $p > 0,05$) ili dana u sedmici u kom se dogodila saobraćajna nezgoda ($\chi^2 = 16,243$; $p > 0,05$). Od svih transportovanih pacijenata, najviše je transportovano u aprilu (22,74%), a najmanje u januaru (8,79%). Što se tiče pacijenata koji nisu transportovani najviše njih je u junu (35,09%), a najmanje u aprilu (5,26%). Između posmatranog meseca i odluke o transportu pacijenta uočava se statistička značajnost ($\chi^2 = 22,110$; $p < 0,05$). Ako posmatramo podatke iz Tabele 1, uočava se da se ni jedna saobraćajna nezgoda nije dogodila u ponedeljak u periodu između 00.00 i 3.59 časova. Posmatrano u odnosu na deo dana, najveći procenat svih saobraćajnih nezgoda se

dogodio u periodu od 12.00 do 15.59 časova (43,78%), a najmanje u periodu 00.00- 3.59 časova (4,53%). Posmatrano u odnosu na dane, najviše saobraćajnih nezgoda se dogodilo petkom (18,82%) i ponedeljkom (18,38%), a najmanje nedeljom (10,21%) i četvrtkom (10,65%). Ovakva distribucija podataka daje statističku značajnost ($\chi^2 = 56,778$; $p < 0,05$).

Može se zaključiti da je najmanje bezbedan period u petak između 12.00 i 15.59 časova (kada se dogodilo 10,88% svih saobraćajnih nezgoda), a najbezbedniji period u ponedeljak između 00.00 i 3.59 časova (kada se nije dogodila ni jedna saobraćajna nezgoda).

Za četiri saobraćajne nezgode nedostaje vreme kada je ekipa izašla na teren.

U Tabeli 2. prikazana je distribucija saobraćajnog traumatizma dana u sedmici u odnosu na mesec kada se saobraćajna nezgoda dogodila. Uočava se statistička značajnost između ove dve varijable ($\chi^2 = 55,751$; $p < 0,05$). Najviše saobraćajnih nezgoda se dogodilo u aprilu (20,45%) i junu (20,00%), a najmanje u januaru (8,99%).

Najveći procenat povređenih u saobraćajnom traumatizmu jeste ponedeljkom u aprilu (4,94%), potom ponedeljkom u februaru (4,49%) i sredom u junu (4,49%).

Najmanji procenat povređenih u saobraćajnom traumatizmu posmatrajući ove dve varijable jeste po 0,45% za period četvrtkom u junu, subotom u januaru i nedeljom u maju, a potom utorkom, četvrtkom i nedeljom u januaru (po 0,67%).

	Ponedeljak		Utorak		Sreda		Četvrtak		Petak		Subota		Nedelja		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
00.00 - 03.59	0	0	3	0,68	5	1,13	2	0,45	1	0,23	3	0,68	6	1,36	20	4,53
04.00 - 07.59	13	2,95	4	0,91	5	1,13	3	0,68	5	1,13	3	0,68	1	0,23	34	7,71
08.00 - 11.59	14	3,17	16	3,63	8	1,81	8	1,81	11	2,49	7	1,59	11	2,49	75	16,99
12.00 - 15.59	36	8,16	20	4,54	38	8,62	17	3,86	48	10,88	20	4,54	14	3,18	193	43,78
16.00 - 19.59	6	1,36	5	1,13	18	4,08	12	2,72	9	2,04	9	2,04	7	1,59	66	14,96
20.00 - 23.59	12	2,72	8	1,81	5	1,13	5	1,13	9	2,04	8	1,81	6	1,36	53	12,00
Ukupno	81	18,38	56	12,70	79	17,91	47	10,65	83	18,82	50	11,34	45	10,21	441	100

Tabela 1. Deo dana u odnosu na dan u sedmici (prikazani procenti odnose se na ukupan broj saobraćajnih nezgoda)

	Januar		Februar		Mart		April		Maj		Jun		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ponedjeljak	8	1,80	20	4,49	10	2,25	22	4,94	9	2,02	13	2,92	82	18,43
Utorak	3	0,67	4	0,90	12	2,70	16	3,60	7	1,57	15	3,37	57	12,81
Sreda	10	2,25	15	3,37	13	2,92	7	1,57	14	3,15	20	4,49	79	17,75
Četvrtak	3	0,67	7	1,57	11	2,47	11	2,47	14	3,15	2	0,45	48	10,79
Petak	11	2,47	11	2,47	16	3,60	18	4,04	17	3,82	11	2,47	84	18,88
Subota	2	0,45	11	2,47	8	1,80	10	2,25	8	1,80	11	2,47	50	11,24
Nedelja	3	0,67	7	1,57	9	2,02	7	1,57	2	0,45	17	3,82	45	10,11
Ukupno	40	8,99	75	16,85	79	17,75	91	20,45	71	15,96	89	20,00	445	100,00

Tabela 2. Distribucija povređenih u odnosu na dan u sedmici i mesec (prikazani procenti odnose se na ukupan broj saobraćajnih nezgoda)

DISKUSIJA

Prema podacima SZO čak dve trećine pacijenata nastradalih u saobraćajnom traumatizmu čini mlado stanovništvo (od 18 do 59 godina). Prema istom izvoru, uočava se i da muškarci tri puta češće stradaju od žena u saobraćajnim nezgodama [2]. U Kraljevu, 2013. godine u saobraćajnom traumatizmu od ukupnog broja povređenih 60,6% su bili muškarci, a 39,4% žene, dok je odnos broja poginulih muškaraca u odnosu na žene iznosio 8:1 [6]. Iz iste studije rezultati govore da je najviše nastradalih osoba u saobraćajnom traumatizmu uzrasta između 20 i 59 godina [6]. Prema rezultatima istraživanja koje je sproveo tim iz EuReCa Srbije na temu traume, zaključuje se da su muškarci statistički značajnije više doživeli traumu nego žene. Prosečna starost pacijenata u njihovoj studiji jeste 53,32 godine (kod muškaraca 47,83 godine, kod žena 60,60 godina) [7]. U našoj studiji se takođe uočava da je više nastradalih pacijenata muškog pola, ali ne sa tolikom razlikom među polovima. U našoj studiji je odnos između muškaraca i žena 1,27:1. Muškarci se smatraju rizičnijim polom u odnosu na žene, zato što žene godišnje pređu manje kilometara od muškaraca, takođe imaju manje kaznenih bodova od muškaraca, što govori u prilog da muškarci češće krše saobraćajne propise i time ugrožavaju kako sebe, tako i druge učesnike u saobraćaju [8], čime bi se mogla objasniti ova disproporcija. Prosečna starost naših pacijenata je iznosila

približno 44 godine, što se takođe približno uklapa u rezultate drugih istraživača.

U Vojvodini je najviše povređenih u saobraćajnom traumatizmu petkom i subotom, što se povezuje sa večernjim izlascima i upotrebom alkohola, dok je nedelja po podacima najbezbedniji dan u sedmici. Studija sprovedena u Službi hitne medicinske pomoći Bečej takođe govori u prilog češćem stradanju muškaraca u odnosu na žene, a nedeljna distribucija saobraćajnih nezgoda govori da su sreda i subota najrizičniji dani, a utorak i ponedjeljak najbezbedniji dani [9]. Naša studija govori u prilog povećanom stradanju učesnika u saobraćajnom traumatizmu petkom, a nedelja se izdvaja kao najbezbedniji dan.

Prema podacima, u Kragujevcu u studiji sprovedenoj u periodu između 2004. i 2008. godine, ni jedan biciklista kao ni motociklista nije bio povređen u januaru, a samo jedan u februaru. U navedenoj studiji, tokom juna i avgusta dogodilo se najviše saobraćajnih nezgoda, posmatrano sa aspekta biciklista i motociklista, da bi se 78,33% takvih saobraćajnih nezgoda dogodilo u periodu između aprila i septembra [10]. U našoj studiji se uočava da je mesec januar najbezbedniji mesec (8,99% od ukupnog broja povređenih), a april mesec najrizičniji sa 20,45% od ukupnog broja povređenih. U zimskim mesecima nisu povoljni uslovi za najvulnerabilnije učesnike u saobraćaju, te iz tog razloga i nisu toliko prisutni na putu, za razliku od prolećnih i letnjih meseci kada se očekuje veći udeo biciklista i

motociklista, što bi moglo da objasni naše rezultate, a u skladu sa rezultatima navedene studije.

Trenutna praksa u prehospitalnoj urgentnoj medicini jeste da ukoliko postoji sumnja na povredu kičmenog stuba da se pacijent imobilizuje, ali noviji radovi pokazuju da to može doneti više štete nego koristi. Naime, efekat imobilizacije vratne kičme nije pokazao jasne dokaze u pravcu smanjenja mortaliteta i u pravcu prevencije neurološkog pogoršanja, ali je doveo do pogoršanja bola i nelagode kod pacijenata. Premda su dokazi ograničeni, dostupni rezultati sugerišu da ukoliko ne postoji jasan neurološki deficit, empirijska imobilizacija vratne kičme može dovesti do navedenih potencijalnih komplikacija [11]. U našoj studiji je procenat postavljenih sumnji na prelom je manji od 1% dok je imobilisanih oko četvrtina od ukupnog broja zbrinutih pacijenata.

Prema podacima, u Poljskoj je najfrekventniji dan za saobraćajne nezgode petak, dok se najmanje saobraćajnih nezgoda dogodilo nedeljom [12]. U Kosovskoj Mitrovici su, u periodu između 2020. i 2022. godine, dani sa najviše rizika za saobraćajni traumatizam bili petak i subota, dok je najmanje saobraćajnih nezgoda sa nastradalim licima bilo nedeljom [13]. U našoj studiji je takođe petak dan sa najviše rizika, potom ne zaostaje ponedeljak, dok je i kod nas nedelja dan sa najmanje rizika.

Kod drugih istraživača takođe postoji specifičnost u odnosu na dnevni ritam. U Kosovskoj Mitrovici u period od 2020. do 2022. godine najviše povređenih je bilo u periodu između 12 i 18 časova, a najmanje u periodu između ponoći i 6 časova [13]. U Nepal tokom 2020. godine najviše saobraćajnih nezgoda se dogodilo u periodu između 16 i 20 časova, a najmanje u periodu između 4 i 8 časova [14]. U našem istraživanju se dobijaju slični podaci, odnosno najfrekventniji deo dana jeste između 12 i 16 časova, a najmanje rizičan period jeste između ponoći i 4 časova. Pretpostavljamo da ovakva dvadesetčetvoročasovna distribucija ide u prilog tome da je najmanje učesnika u saobraćaju u periodu između ponoći i 4 časova ujutro, a da u periodu između 12 i 16 časova imamo veliki udeo učesnika u saobraćaju koji se vraćaju kući nakon posla što doprinosi stvaranju velikih gužvi i saobraćajnih kolapsa. Svi ovi faktori izazivaju određen stepen nervoze kod učesnika u saobraćaju što rezultira saobraćajnom nezgodom. Procenjuje se da u Srbiji svakog dana prosečno poginu tri osobe,

povređi se oko 60 osoba, a dogodi se oko 185 saobraćajnih nezgoda [15].

Anatomske regije koje su najčešće povređene kod pacijenata stradalih u saobraćajnim nezgodama u Palestini ukazuju na to da su pacijenti najviše zadobili povrede donjih ekstremiteta, potom vrata, i na kraju gornjih ekstremiteta [16]. U Lebanonu u trogodišnjoj studiji podaci pokazuju da je najviše pacijenata zadobilo povrede glave, potom kolena i ramena [17]. Distribucija naših podataka govori u prilog da je najviše povređenih zadobilo povrede najmanje dve regije tela, a na drugom mestu su izolovane povrede glave.

Nedostatak naše studije jeste njen retrospektivni karakter i nedostatak bližih podataka o samom mehanizmu povređivanja (da li su povređeni učestvovali u saobraćajnom traumatizmu kao deo ranjive kategorije- pešaci, biciklisti, motociklisti), podaci koji bi još bliže ukazali na problematiku i kompleksnost zbrinjavanja povređenih u saobraćajnom traumatizmu na nivou prehospitalne urgentne medicine.

ZAKLJUČAK

Prema dobijenim podacima zaključili smo da postoje izvesni vremenski obrasci u pogledu povređivanja pacijenata u saobraćajnom traumatizmu, najveći broj povređenih se javlja u aprilu i u periodu od 12 do 16 sati. Postoji povezanost između doba dana i pola, kao i meseca u godini i pola pacijenta. Takođe smo zaključili da postoje obrasci povređivanja učesnika u saobraćajnom traumatizmu kroz doba dana, dan u sedmici ili meseca, što bi trebalo da utiče na povećanu pripravnost hitnih službi.

LITERATURA

- McIlvenny S. Road traffic accidents - a challenging epidemic. Sultan Qaboos Univ Med J. 2006;6(1):3-5.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Road traffic injuries; c2023 [updated 2023 Dec 13; cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries>
- Chand A, Jayesh S, Bhasi AB. (2021). Road traffic accidents: An overview of data sources, analysis techniques and contributing factors. Materials Today: Proceedings. 2021;47(15): 5135-41.
- Portal otvorenih podataka Republike Srbije [homepage on the Internet]. Podaci o saobraćajnim nezgodama po policijskim upravama i opštinama; c2019 [updated 2025 Feb 26; cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://data.gov.rs/sr/datasets/podatsi-o-saobratshajnim-nezgodama-po-politsijskim-upravama-i-opshtinama/>
- Ristić Ž. Ranjivi učesnici u saobraćaju. Tokovi osiguranja. 2024;40(2):442-64.

6. Čurčić T. Analiza karakteristika saobraćajnog traumatizma na teritoriji opštine Kraljevo u 2013. godini. Sestrinska reč. 2015;19(72):8-11.
7. Milić S, Randelović S. EuReCa_Srbija - Trauma Program - intervencije hitne medicinske pomoći na terenu. Journal Resuscitatio Balcanica. 2019;5(13):174-9.
8. Karras M, Delhomme P, Csillik A. Better understanding female and male driving offenders' behavior: Psychological resources and vulnerabilities matter! Accid Anal Prev. 2024;194:107373.
9. Jokšić Zelić M, Berčenji E, Šijački S, Radulović M, Burinović Z. Saobraćajni traumatizam i uloga hitne medicinske pomoći. ABC - časopis urgentne medicine. 2024;24(3):11-5.
10. Gajić V, Milojević D, Rašković A, Smailagić J, Đonović N, Šijački A. Biometeorološki uticaj na povređivanje motociklista i biciklista. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2011;139(3-4):185-91.
11. Pandor A, Essat M, Sutton A, Fuller G, Reid S, Smith JE, et al. Cervical spine immobilisation following blunt trauma in pre-hospital and emergency care: A systematic review. PLoS One. 2024;19(4):e0302127.
12. Piotr G, Jen H. Forecasting the number of road accidents on a weekday Forecasting the number of road accidents on a weekday. Acta Technologia. 2024;10:141-50.
13. Kasalović M, Jakovljević A, Miljković N, Igrutinović G, Milentijević M, Milenković A. Analiza karakteristika saobraćajnog traumatizma. Praxis medica. 2022;51(3-4):19-22.
14. Jha R, Pathak P, Koirala P, Maharjan B, Panthi S. Road Traffic Accidents Presenting to the Emergency Department of a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc. 2021;59(243):1081-85.
15. Gajić V, Milojević D, Rašković A, Smailagić J, Đonović N, Šijački A. Uticaj biometeoroloških faza na povređivanje pešaka. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2011;139(1-2):81-7.
16. Rostom AH, Suboh D, Dweikat T, Hindi I, Farounyeh Z, Shawahna R. Epidemiological pattern of injuries among road traffic crash victims: the first experience of a large tertiary care hospital in the West Bank of Palestine. BMC Emerg Med. 2024;24(1):229.
17. Youssef D, Salameh P, Al-Shaar W, Ghosn N, Salmi LR. Exploring characteristics and severity of road traffic injuries in Lebanon using emergency department hospital-based data. Sci Rep. 2024;14(1):24331.

WHEN DO TRAFFIC ACCIDENTS OCCUR? KEY RISK PERIODS AND CHALLENGES FOR EMERGENCY MEDICAL TEAMS OF THE INSTITUTE FOR EMERGENCY MEDICINE NOVI SAD

Summary:

Introduction: Traffic-related injuries are the primary cause of premature death among children and adolescents aged 5 to 29 years. Moreover, two-thirds of traffic accidents resulting in fatalities occur among the working age population. **Objective:** The objective of this study is to examine whether there are patterns of injury to patients involved in traffic trauma based on the time of day, day of the week, or month, and whether there is a connection with the gender of the patients. **Material and methods:** The research was conducted as a retrospective study at the Institute of Emergency Medicine in Novi Sad. The data set included a total of 445 patients from emergency protocols. **Results:** The highest percentage of traffic accidents occurred between 12:00 and 15:59 (43.76%), while the lowest was observed between 00:00 and 3:59 (4.54%). When analyzed based on the day of the week, the highest number of accidents was observed on Fridays (18.82%) and Mondays (18.40%), while the lowest was recorded on Sundays (10.20%) and Thursdays (10.64%). This distribution of data is statistically significant ($\chi^2=56.778$, $p < 0.05$). The majority of injuries occurred on Fridays between 12:00 and 15:59 (10.88%), while the least occurred on Mondays between 00:00 and 03:59 (0.00%). The highest percentage of traffic accident injuries occurred on Mondays in April (4.94%), while the lowest percentage occurred on Thursdays in June, Saturdays in January, and Sundays in May (0.45%). This variation is statistically significant ($\chi^2=55.751$; $p<0.05$), highlighting potential seasonal or temporal patterns in accident occurrences.

Conclusion: The findings reveal a distinct time pattern in injury occurrence among patients with traffic trauma, indicating a relationship between time, gender, and the prevalence of injury.

Key words: traffic trauma, emergency medical care, daily impact on trauma

UDK: 614.2
COBISS.SR-ID: 168167177

DOI:10.5937/abc2501019G

PERSPEKTIVE ZAPOSLENIH O PROCESIMA ODLUČIVANJA U ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI - POGLED IZNUTRA

EMPLOYEE PERSPECTIVES ON DECISION-MAKING PROCESSES IN HEALTHCARE ORGANIZATION-AN INSIDER'S VIEW

Nikola Gavrilović¹, Milena Momirović Stojković¹, Nada Basara¹, Nora Lajko¹

¹ Dom zdravlja Subotica, Subotica

Sažetak:

Uvod: Ovo istraživanje analizira procese odlučivanja u primarnoj zdravstvenoj ustanovi, stavljajući poseban fokus na perspektive zaposlenih u organizaciji. Kontekstualizacija istraživanja obuhvata važnost proučavanja ovih procesa kako bi se unapredila efikasnost i transparentnost u donošenju odluka u zdravstvenom sektoru. Cilj istraživanja je istražiti i proceniti jasnost okvira za donošenje odluka u organizaciji, uz poseban naglasak na ulozi top menadžmenta u planiranju poslovnih procesa. Postavljanje ovih ciljeva pruža osnovu za analizu stavova zaposlenih i identifikaciju ključnih aspekata koji utiču na procese odlučivanja. Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno u okviru primarne zdravstvene zaštite, uključujući 67 ispitanika iz različitih službi. Korišćen je standardizovani upitnik sa 16 pitanja, a analiza podataka sprovedena je primenom deskriptivnih statističkih metoda putem IBM SPSS programa.

Rezultati: Analiza rezultata pokazuje da 50,70% ispitanika smatra da postoje jasno definisani okviri za donošenje odluka, dok 61,20% veruje da je planiranje poslovnih procesa u rukama top menadžmenta. Takođe, 34,30% se ne slaže sa tvrdnjom da svi zaposleni učestvuju u donošenju odluka, dok 41,80% potvrđuje da u zahtevnim situacijama svi čekaju zaduženog za rešenje. Zaključak: Dobijeni rezultati ukazuju na pozitivne percepcije u vezi s definisanim okvirima za odlučivanje i ulogom top menadžmenta u planiranju poslovnih procesa. Ipak, uočene su varijacije u stavovima o učešću zaposlenih u donošenju odluka i izazovima u zahtevnim situacijama. Ovi nalazi naglašavaju potrebu za daljim unapređenjem procesa odlučivanja u zdravstvenim organizacijama, uzimajući u obzir perspektive zaposlenih.

Ključne reči: procesi odlučivanja, zdravstvo, perspektiva zaposlenih, top menadžment, efikasnost.

KORESPONDENCIJA/CORRESPONDENCE

Nikola Gavrilović
Subotica, Matka Vukovića 11
E-pošta: gavrilovicnikola@yahoo.com

Menadžment u zdravstvu se stalno razvija, prilagođavajući se izazovima kao što su tehnološki napredak i rastući broj pacijenata. Ova studija istražuje kako zaposleni percipiraju procese odlučivanja u zdravstvenoj organizaciji. Za razliku od egzaktnih nauka, menadžment se oslanja na principe iz humanističkih i društvenih nauka, psihologije, filozofije, ekonomije, istorije i etike (1). Njegov razvoj proteže se kroz vekove, prilagođavajući se potrebama organizacija u različitim vremenima i proširujući se kroz različite teorijske pristupe.

U savremenom kontekstu, menadžment u zdravstvu postaje sve složeniji, suočavajući se s izazovima brzog razvoja medicinske tehnologije, porasta broja pacijenata i promenama u finansiranju zdravstvenih sistema. Uvođenje principa menadžmenta kvalitetom, poput Total Quality Management (TQM), dobija sve veći značaj u cilju poboljšanja sigurnosti pacijenata, smanjenja grešaka i unapređenja kvaliteta pružanja zdravstvenih usluga.

Reforma javnog sektora, s fokusom na zdravstvenom sektoru, postaje ključna u mnogim zemljama, uključujući i Srbiju. Ova reforma je od suštinskog značaja za unapređenje zdravlja stanovništva i ukupnog društvenog napretka (2). S obzirom na dinamične promene u društvu, globalne izazove poput migracija i terorizma, zdravstveni sektor se suočava s neizvesnošću i turbulencijama, te je neophodno definisati modele funkcionisanja zdravstvenih sistema prilagođene savremenom okruženju.

Efektivnost i efikasnost, ključni pojmovi u menadžmentu, postaju od suštinskog značaja u pružanju kvalitetne i pristupačne zdravstvene zaštite. U ovom kontekstu, Republika Srbija se trudi da implementira viziju novog sistema zdravstvene zaštite, što je dodatno podstaknuto obavezom ispunjavanja kriterijuma za članstvo u Evropskoj uniji. Međutim, i pored reformi koje su započete krajem prošlog veka, dosadašnja praksa u Srbiji nije pokazala značajna poboljšanja u upravljanju zdravstvenim sistemom (3,4).

Upravljanje resursima u zdravstvu, kao ključni aspekt menadžmenta, zahteva pažljivo planiranje i raspoređivanje finansijskih sredstava, ljudskih resursa, opreme i prostora kako bi se postigli optimalni rezultati. Upravljanje timovima i saradnja između različitih nivoa zdravstvene zaštite igraju ključnu ulogu u obezbeđivanju koordinisane i holističke brige o pacijentima.

Savremeni menadžment u zdravstvu zahteva kontinuirano prilagođavanje i unapređenje, sa

fokusom na liderstvo, timski rad, komunikaciju i donošenje odluka. U odlučivanju, menadžeri se suočavaju s kompleksnim zadacima identifikacije problema, analize mogućnosti i efikasnog izbora između različitih opcija (5).

Cilj istraživanja je ne samo ispitivanje percepcije zaposlenih već i identifikacija ključnih faktora koji utiču na donošenje odluka u primarnoj zdravstvenoj ustanovi, s posebnim fokusom na:

- utvrđivanje jasnosti definisanih okvira za donošenje odluka u organizaciji.
- ispitivanje uloge top menadžmenta u planiranju poslovnih procesa.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u zdravstvenoj organizaciji koja pruža primarnu zdravstvenu zaštitu. Uzorak se sastoji od 67 ispitanika, odabranih po principu slučajnog uzorka iz različitih službi, uključujući opštu medicinu, službu hitne medicinske pomoći, preventivu i kućno lečenje. Korišćen je standardizovani upitnik koji obuhvata precizno formulirane konstatacije o procesu odlučivanja (Suplement 1.). Anketni upitnik uključuje uvodna pitanja radi prikupljanja osnovnih demografskih podataka i pitanja koja se odnose na aspekte odlučivanja, bodovana prema Likertovoj skali od 1 do 5.

Podaci su analizirani pomoću deskriptivnih statističkih metoda, a rezultati su prikazani tabelarno. Obrada podataka izvršena je korišćenjem programa IBM SPSS za statističku analizu podataka, verzija 26.

REZULTATI

Od ukupnog broja ispitanika, najveći broj njih je zaposlen na odeljenju Opšte medicine (32,8%) (Tabela 1.1).

Tabela 1. 1. Učestalost broja zaposlenih u odnosu na odeljenje u kom rade

Odeljenje	Broj učesnika u istraživanju	Procenat (%)
Kućno lečenje	18	26,9
Preventiva	10	14,9
SHMP	17	25,4
Opšta medicina	22	32,8
Ukupno	67	100,0

Manji procenat ispitanika su činili muškarci (34,3%) (Tabela 1.2.).

Tabela 1. 2. Učestalost broja zaposlenih u odnosu na pol

Pol	Učestalost	Procenat (%)
Muškarci	23	34,3
Žene	44	65,7
Ukupno	67	100,0

Prosečna starost ispitanika uključenih u studiju je $44,82 \pm 9,68$, sa prosekom radnog staža $19,96 \pm 11,17$ godine (Tabela 1.3).

Tabela 1. 3. Prosečna starost i staž zaposlenih

Varijable	Učestalost	Min	Max
Starost (godine)	$44,82 \pm 9,68$	25	63
Radni staž (godine)	$19,96 \pm 11,17$	1	44

Dominantno su u istraživanje uključeni zaposleni sa srednjom, a najmanje sa višom stručnom spremom (Tabela 1.4).

Tabela 1. 4. Učestalost broja zaposlenih u odnosu na školovanje

Školovanje	Učestalost	Procenat (%)
Srednja	37	55,2
Viša	8	11,9
Visoka	12	17,9
Specijalizacija	10	14,9
Ukupno	67	100,0

Uglavnom su ispitanici ostali na istom radnom mestu u firmi ili su unapređeni. Mali broj ispitanika je nazadovao u odnosu na početnu poziciju prilikom zaposlenja (Tabela 1.5.).

Tabela 1. 5. Učestalost broja zaposlenih u odnosu na strukturu napredovanja

Struktura napredovanja	Učestalost	Procenat (%)
Unapređen	22	32,8
Isti položaj	40	59,7
Nazadovanje	5	7,5
Ukupno	67	100,0

Radna mesta na kojima rade ispitanici u ovom istraživanju su podeljeni na nivoe. Iz priloženog

se može videti da jedan ispitanik pripada višem nivou, a najveći broj ispitanika je u ovoj organizaciji na mestu radnika (68,70%) (Tabela 1.6.).

Tabela 1. 6. Učestalost broja zaposlenih u odnosu na položaj u organizaciji

Položaj	Učestalost	Procenat (%)
Viši nivo	1	1,5
Srednji nivo	2	3,0
Niži nivo	11	16,4
Poslovođa	7	10,4
Radnik	46	68,7
Ukupno	67	100,0

Drugi deo ankete se odnosio na perspektive zaposlenih u procesima odlučivanja u zdravstvenoj organizaciji.

Na tvrdnju: „U organizaciji postoje jasno definisani okviri ko je zadužen za donošenje odluka“, više od polovine ispitanika je izjavilo da se slaže, ali je bio visok procenat onih koji nisu imali mišljenje o tome (Tabela 2.1.).

Tabela 2.1. Učestalost odgovora na tvrdnju: „U organizaciji postoje jasno definisani okviri ko je zadužen za donošenje odluka“

Tvrdnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	1	1,5
Ne slažem se	6	9,0
Niti se slažem, niti se ne slažem	12	17,9
Slažem se	34	50,7
Potpuno se slažem	14	20,9
Ukupno	67	100,0

Slična je distribucija odgovora i na pitanje: „Organizaciona struktura određuje ovlašćenje za donošenje odluka“ (Tabela 2.2.).

Učestalost odgovora na tvrdnju: „Planiranje poslovnih procesa je isključivo u rukama top menadžmenta“ je pokazala veći procenat slaganja ispitanika, kao i onih koji nemaju mišljenje (Tabela 2.3.).

Tabela 2.2. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Organizaciona struktura određuje ovlašćenje za

donošenje odluka“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	0	0,0
Ne slažem se	5	7,5
Niti se slažem, niti se ne slažem	14	20,9
Slažem se	35	52,2
Potpuno se slažem	13	19,4
Ukupno	67	100,0

Tabela 2.3. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Planiranje poslovnih procesa je isključivo u rukama top menadžmenta“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	1	1,5
Ne slažem se	6	9,0
Niti se slažem, niti se ne slažem	16	23,9
Slažem se	41	61,2
Potpuno se slažem	3	4,5
Ukupno	67	100,0

Na pitanje o nagrađivanju i kažnjavanju zaposlenih i da li se odluke donose na nivou organizacije, ispitanici su uglavnom odgovorili da se slažu ili potpuno slažu, ali je bilo i onih koji se uopšte ne slažu (Tabela 2.4.).

Tabela 2.4. Učestalost odgovora na tvrdnju: „O nagrađivanju i kažnjavanju zaposlenih odluke se donose na nivou organizacije“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	6	9,0
Ne slažem se	6	9,0
Niti se slažem, niti se ne slažem	15	22,4
Slažem se	32	47,8
Potpuno se slažem	8	11,9
Ukupno	67	100,0

Zaposleni su se izjasnili da imaju potrebu za samostalnim donošenjem odluka u okviru njihovih kompetencija (Tabela 2.5.).

Tabela 2.5. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Zaposleni imaju potrebu za samostalnim donošenjem odluka u okviru njihovih kompetencija“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	1	1,5
Ne slažem se	10	14,9
Niti se slažem, niti se ne slažem	12	17,9
Slažem se	36	53,7
Potpuno se slažem	8	11,9
Ukupno	67	100,0

Međutim, ispitivani zaposleni smatraju da ne postoje jasno definisane konsekvence za pogrešno donetu odluku (Tabela 2.6.).

Tabela 2.6. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Postoje jasno definisane konsekvence za pogrešno donetu odluku“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	3	4,5
Ne slažem se	16	23,9
Niti se slažem, niti se ne slažem	25	37,3
Slažem se	19	28,4
Potpuno se slažem	4	6,0
Ukupno	67	100,0

Takođe nisu spremni da podele odgovornost za odluke u čijem donošenju nisu sami učestvovali (Tabela 2.7.).

Tabela 2.7. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Ljudi su spremni da podele odgovornost i za donete odluke u kojima nisu sami učestvovali“

Tvrđnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	9	13,4
Ne slažem se	21	31,3
Niti se slažem, niti se ne slažem	27	40,3
Slažem se	7	10,4
Potpuno se slažem	3	4,5
Ukupno	67	100,0

Što se tiče tvrdnje: „Zaposleni najčešće prihvataju da drugi umesto njih donose odluke“, većina se izjasnila da se niti slažu, niti ne slažu sa iznetom tvrdnjom (Tabela 2.8.).

Tabela 2.8. Učestalost odgovora na tvrdnju: „Zaposleni najčešće prihvataju da drugi umesto njih donose odluke“

Tvrdnja	Učestalost	Procenat (%)
Uopšte se ne slažem	1	1,5
Ne slažem se	10	14,9
Niti se slažem, niti se ne slažem	29	43,3
Slažem se	25	37,3
Potpuno se slažem	2	3,0
Ukupno	67	100,0

DISKUSIJA

Analiza percepcije zaposlenih o procesima donošenja odluka u organizaciji pokazuje nekoliko ključnih aspekata organizacione strukture i kulture. Pre svega, većina zaposlenih izražava uverenje da organizacija ima jasno definisane okvire za donošenje odluka, što sugerise prisutnost hijerarhijske strukture i precizno postavljenih ovlašćenja unutar organizacije (1). Ova hijerarhijska jasnoća omogućava bolju transparentnost i pomaže zaposlenima da razumeju linije odgovornosti, što se poklapa sa nalazima iz literature da jasne organizacione strukture podstiču poverenje među zaposlenima i povećavaju efikasnost (6). Osim toga, više od polovine zaposlenih smatra da je proces donošenja odluka u vezi sa nagrađivanjem i kažnjavanjem centralizovan. Ovakva centralizacija može da doprinese jedinstvenosti primene pravila, ali i da stvori osećaj distanciranosti između menadžmenta i zaposlenih. Literatura sugerise da su centralizovane strukture korisne u organizacijama sa visokim stepenom formalizacije, ali da mogu biti kontraproduktivne ako nije omogućena adekvatna komunikacija između menadžmenta i zaposlenih (2,7). Većina zaposlenih izražava potrebu za većom autonomijom u donošenju odluka unutar svojih kompetencija, što može povećati osećaj odgovornosti i doprinosa organizacionim ciljevima. S obzirom na to da decentralizacija u donošenju operativnih odluka pozitivno utiče na radnu motivaciju, može se zaključiti da bi omogućavanje zaposlenima da samostalno donose odluke u okviru svojih zaduženja moglo doprineti njihovom zadovoljstvu poslom (8, 9). Ova potreba za većom autonomijom ukazuje na trend u

savremenom menadžmentu prema povećanju participativnog odlučivanja, što doprinosi boljoj saradnji i komunikaciji između nivoa organizacije (10). S druge strane, činjenica da značajan broj zaposlenih ne oseća spremnost za deljenje odgovornosti za odluke u kojima nisu učestvovali, ukazuje na izazov u komunikaciji i transparentnosti odluka. Literatura sugerise da transparentnost u odlučivanju i uključivanje zaposlenih u ključne odluke smanjuje osećaj otuđenosti i doprinosi njihovoj podršci u implementaciji odluka (11,12). Potrebno je obratiti pažnju na organizacione mehanizme koji podržavaju komunikaciju i učestvovanje u donošenju odluka, što bi moglo smanjiti osećaj distance između menadžmenta i operativnog osoblja. Takođe, većina zaposlenih izražava zabrinutost u vezi sa posledicama za pogrešno donete odluke, što može ukazivati na atmosferu straha od greške. Prema rezultatima istraživanja, precizno definisane posledice za greške mogu podstaći oprez u procesu odlučivanja, ali i smanjiti inovativnost zaposlenih (13,14). Značaj postojanja balansiranog pristupa u primeni posledica za greške naglašava se u menadžmentu, jer konstruktivne povratne informacije podstiču učenje i profesionalni razvoj zaposlenih (4, 15). Sve ove komponente ukazuju na potrebu za uvođenjem balansiranog sistema koji omogućava decentralizaciju u operativnim odlukama, uz centralizovan pristup u strateškim pitanjima, što bi omogućilo jačanje osećaja odgovornosti, participativnosti i angažovanosti zaposlenih u organizaciji.

ZAKLJUČAK

U celini, rezultati ukazuju na neke pozitivne aspekte organizacione strukture i procesa donošenja odluka, ali takođe naglašavaju potrebu za dodatnim naporima uključivanja zaposlenih u procese odlučivanja kako bi se poboljšala njihova podrška odlukama i osećaj odgovornosti. Većina zaposlenih u primarnoj zdravstvenoj ustanovi smatra da organizacija ima jasno definisane okvire za donošenje odluka. To ukazuje na postojanje razumevanja i transparentnosti u vezi sa hijerarhijom i procesom donošenja odluka u organizaciji. Postoji snažna percepcija da je top menadžment odgovoran za planiranje poslovnih procesa u organizaciji. Ovo može ukazivati na centralizovan pristup u vođenju i planiranju ključnih poslovnih aktivnosti. Preporučuje se povećanje participacije zaposlenih u odlučivanju kroz implementaciju

participativnog menadžmenta i bolje interne komunikacije. Ove informacije pružaju dragocene uvide u percepciju zaposlenih o ključnim aspektima organizacione klime i međuljudskih odnosa. Daljnje akcije za unapređenje mogu se fokusirati na jačanje implementacije pravila ponašanja, kao i na promovisanje prakse zajedničkog slavlja uspeha kako bi se ojačala motivacija i angažovanost zaposlenih.

LITERATURA

1. Mašić, B. Strategijski menadžment. Beograd; Univerzitet Singidunum, 2009.
2. Lončarević R, Mašić B, Đorđević-Boljanović J. Menadžment – principi, koncepti i procesi. Beograd; Univerzitet Singidunum, 2007.
3. Lukashenko O, Vlajković V, Stojanović J. Towards effective public administration: Methodology for functional analysis. Belgrade; UNDP, 2009.
4. Veselinović P. Reforma javnog sektora kao ključna determinanta uspešnosti tranzicije privrede Republike Srbije. Ekonomski horizonti. 2014;16(2):137-55.
5. Peterson TA, Bernstein SJ, Spahlinger DA. Population Health: A New Paradigm for Medicine. Am J Med Sci. 2016;351(1):26-32
6. Daynes L. The health impacts of the refugee crisis: a medical charity perspective. Clin Med (Lond). 2016;16(5):437-40.
7. De Cauwer H, Somville F, Sabbe M, Mortelmans LJ. Hospitals: Soft Target for Terrorism? Prehosp Disaster Med. 2017;32(1):94-100.
8. Drucker PF. Management Challenges for the 21st Century. Oxford; Elsevier Ltd, 2007.
9. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Bolje zdravlje za sve u trećem milenijumu / Better health for all in the 3rd millenium. Beograd, 2003:8-134
10. Teodorović N, Gajić-Stevanović M. Zaposleni u zdravstvu u transformaciji zdravstvenog menadžmenta. Stomatološki glasnik Srbije. 2008;55(3):188-96.
11. Novak S. Needs Assessment: A Case Study on Aid Delivery to Serbian Health Sector. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2010; 27(1):5-11.
12. Marković, R, Vasić Šagrić Č, Deljanin Z, Rančić N, Marjanović S. Need for Systematic Education and Training in Health Management in the Republic of Serbia. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2009;26(3):143-9.
13. Zlatić L, Kordić B. Upravljanje u zdravstvu. Medicinski glasnik. 2012; 9(2): 160-5.
14. Mitrović S, Melović B. Principi savremenog menadžmenta. Novi Sad; Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, 2013.
15. Mitrović Veljković S, Melović B. Principi savremenog menadžmenta. 2nd ed. Novi Sad; Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, 2017.

Suplement 1.

ANKETA

Upitnik koji je pred Vama ne predstavlja nikakav test znanja niti test sposobnosti. Ovde nema tačnih i netačnih ili vrednih i manje vrednih odgovora. Svi odgovori su dobri ako izražavaju Vaše pravo mišljenje. Prikupljeni rezultati biće korišćeni isključivo u naučnoistraživačke svrhe.

Upitnik je anoniman!!!

Pol: M Ž **Starost:**____ **Godine radnog staža:**____

Završena škola: a) srednja, b) viša, c) visoka, d) specijalizacija, magistarski, doktorat

Po zanimanju ste: a) tehničke struke b) prirodne struke c) društvene struke

Da li ste radeći u organizaciji:

a) unapređeni (napredovali ste) b) ostali ste na istom položaju c) nazadovali ste

U organizacionoj strukturi Vaše organizacije položaj na kome se nalazite pripada:

I) višem nivou **II)** srednjem nivou **III)** nižem nivou **IV)** poslovođa **V)** radnik

(U zavisnosti od organizacione strukture dela Organizacije nivoi su:

- direktor, zamenik, tehnički direktor;
- rukovodilac sektora (odeljenja), poslovnice;
- rukovodilac odeljenja, odseka-službe;

ORIGINALNI RAD/ORIGINAL ARTICLE*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1*

- poslovođa;
- radnik

Organizacija u kojoj radite je: a) državna ili JP b) privatna**Organizacija u kojoj radite je: a) proizvodna b) uslužna**

UPUTSTVO: MOLIM VAS DA NAZNAČITE STEPEN U KOJEM SE SA NAVEDENIM TVRDNJAMA SLAŽETE ILI NE SLAŽETE KORISTEĆI SLEDEĆI KLJUČ:

AKO SE SA NAVEDENOM TVRDNJOM

Potpuno slažete	Zaokružite broj → 5
Slažete	Zaokružite broj → 4
Niti se slažete, niti se ne slažete	Zaokružite broj → 3
Ne slažete se	Zaokružite broj → 2
Uopšte se ne slažem	Zaokružite broj → 1

1. U organizaciji postoje jasno definisani okviri ko je zadužen za donošenje odluka

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

2. Organizaciona struktura određuje ovlašćenje za donošenje odluka

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

3. Bez obzira na složenost i značaj odluke koju treba doneti, svi zaposleni učestvuju u donošenju odluke

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

4. U zahtevnim situacijama, niko ništa ne preduzima, svi čekaju ko je <zadužen> za rešenje i odluke

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

5. Zaposleni u organizaciji rado preuzimaju odgovornost i sami donose odluke u okviru svog posla

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

6. U našoj organizaciji se jasno razlikuje bitno od nebitnog poslovanja

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

7. Planiranje poslovnih procesa je isključivo u rukama top menadžmenta

1	2	3	4	5
Uopšte se ne	Ne slažem se	Niti se slažem, niti	Slažem se	Potpuno se slažem

slažem		se ne slažem		
--------	--	--------------	--	--

8.0 nagrađivanju i kažnjavanju zaposlenih odluke se donose na nivou organizacije

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

9. Zaposleni imaju potrebu za samostalnim donošenjem odluka u okviru njihovih kompetencija

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

10. Top menadžment je do sada donosio odluke koje su imale pozitivan uticaj na radnu uspešnost

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

11. Na donošenje odluka u našoj organizaciji u velikoj meri ima uticaj trenutna politička situacija

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

12. Ako postoje i neke alternative u odlučivanju koje bi takođe mogle da doprinesu uspehu, sa odlukom se odugovlači

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

13. Postoje jasno definisane konsekvence za pogrešno donetu odluku

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

14. Ljudi su spremni da podele odgovornost i za donete odluke u kojima nisu sami učestvovali

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

15. Zaposleni najčešće prihvataju da drugi umesto njih donose odluke

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

16. Sistem vrednosti u organizaciji potpomaže jasnom donošenju odluka

1	2	3	4	5
Uopšte se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem, niti se ne slažem	Slažem se	Potpuno se slažem

Ako nešto treba menjati, napisati šta je po Vama za promenu?

HVALA NA SARADNJI!

EMPLOYEE PERSPECTIVES ON DECISION-MAKING PROCESSES IN HEALTHCARE ORGANIZATION-AN INSIDER'S VIEW**Summary:**

Introduction: This research analyzes decision-making processes in a primary healthcare institution, with a specific focus on the perspectives of employees within the organization. The contextualization of the study encompasses the importance of examining these processes to enhance efficiency and transparency in decision-making within the healthcare sector. **Objective:** The research aims to explore and assess the clarity of decision-making frameworks within the organization, with a particular emphasis on the role of top management in business process planning. Establishing these objectives provides the foundation for analyzing employee attitudes and identifying key aspects influencing decision-making processes.

Materials and methods: The study was conducted within primary healthcare, involving 67 participants from various departments. A standardized questionnaire with 16 questions was utilized, and data analysis employed descriptive statistical methods through the IBM SPSS program. **Results:** Results analysis indicates that 50.70% of participants believe there are clearly defined decision-making frameworks, while 61.20% perceive business process planning to be within the purview of top management. Moreover, 34.30% disagree with the assertion that all employees participate in decision-making, and 41.80% confirm that in demanding situations, everyone awaits the designated resolver. **Conclusion:** The obtained results highlight positive perceptions regarding defined decision-making frameworks and the role of top management in business process planning. However, variations in employee participation in decision-making and challenges in demanding situations have been observed. These findings underscore the need for further improvement in decision-making processes within healthcare organizations, considering employee perspectives.

Keywords: decision-making processes, healthcare, employee perspective, top management, efficiency

"KOMPREHENZIVNA OBUKA I KOORDINACIJA U VANREDNIM SITUACIJAMA – MASOVNE NESREĆE "

"COMPREHENSIVE TRAINING AND COORDINATION IN EMERGENCIES - MASS DISASTER"

31.maj 2025 godine
Bečej

Sekcija za urgentnu medicinu Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva i Sekcija urgentne medicine Srpskog lekarskog društva u saradnji sa Sektorom za vanredne situacije, policijom i vatrogascima-spasiocima, organizuje Simpozijum na temu zbrinjavanja masovnih nesreća.

Oblast: Zdravstvo, bezbednost, vanredne situacije, masovne nesreće, saobraćaj

Opis problema: Nedostatak praktične koordinacije između različitih službi u slučaju masovnih nesreća predstavlja ozbiljan rizik po zdravlje i bezbednost građana. Ovaj projekat ima za cilj da poveća operativnu spremnost medicinskih timova, hitnih službi i bezbednosnih struktura kroz simulaciju realnih scenarija i praktične obuke.

Projekat omogućava multidisciplinarnu saradnju između različitih službi uključenih u sistem odgovora na masovne nesreće, kroz realistične vežbe, predavanja i evaluaciju postupaka. Ovakva praktična iskustva značajno smanjuju rizik od grešaka u kritičnim trenucima, doprinose boljem planiranju i omogućavaju učesnicima da steknu neophodne veštine i reflekse za rad u stresnim uslovima.

ZNAČAJ PROJEKTA I JAVNI INTERES

Ovaj projekat je od izuzetnog javnog značaja jer unapređuje pripremljenost službi za reagovanje u vanrednim situacijama, što direktno utiče na bezbednost građana. Doprinosi zajedničkom radu zdravstvenih ustanova, hitnih službi i bezbednosnih struktura, čime se značajno povećava efikasnost postupanja u kritičnim trenucima. Realizacija projekta omogućava unapređenje znanja, poboljšanje koordinacije i smanjenje rizika od grešaka u stvarnim kriznim situacijama.

Broj lica koja će imati korist od projekta

- 100 profesionalnih učesnika (lekari, medicinsko osoblje, policija, vatrogasci-spasioci, službe za vanredne situacije) sa 10 različitih opština.
- Oko 20 građana koji će učestvovati u simulaciji.
- Drugi građani – posmatrači na simulaciji.

Projekat značajno doprinosi razvoju svesti o važnosti blagovremene i koordinisane reakcije u kriznim situacijama, čime se štiti zdravlje i bezbednost stanovništva.

Projekat će biti realizovan 31. 05.2025. godine na teritoriji opštine Bečej

- Fokus projekta je na unapređenju reakcije u vanrednim situacijama kroz realistične simulacije, interaktivne radionice i edukativne sesije za profesionalne učesnike i građane

Pokazna vežba: Simulirana eksplozija gasa sa velikim brojem povređenih, fokusirana na prvu reakciju, trijažu povređenih, evakuaciju i zbrinjavanje, kao i na kontrolu mesta nesreće i sprečavanje širenja požara. Učesnici: Sektor za vanredne situacije, hitna medicinska pomoć, specijalisti urgentne medicine, hirurzi, radiolozi, policija, vatrogasci-spasioci, Crveni krst.

Praktična obuka i radionice: Osnovne tehnike obezbeđenja mesta nesreće i izvlačenje povređenih, pružanja prve pomoći za građane biće realizovane od strane Crvenog krsta i medicinskog osoblja sa fokusom na ulogu dobrovoljnih spasilačkih timova u kriznim situacijama. Učesnici: Sektor za vanredne situacije građani, Crveni krst i medicinsko osoblje

Predavanja: Iskustva stručnjaka : Sektora za vanredne situacije, urgentne medicine, hirurgije, traumatologije i radiologije o trijaži, zbrinjavanju povređenih i komunikaciji u vanrednim okolnostima. Uloga različitih službi u vanrednim situacijama, savremeni protokoli u medicinskom zbrinjavanju i spasavanju i komunikacija i koordinacija između službi, neke su od tema koje će biti prezentovane učesnicima.

INFORMACIJE IZ REGIONA/INFORMATION FROM THE REGION

ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1

Satnica	Tema	Metod	Predavač
08:00-09:00	Registracija učesnika i uvodno obraćanje <i>Pozdravni govor organizatora i predstavnika lokalnih vlasti.</i>	predavanje	prof.dr Ksenija Bošković dr Mirko Vidović
09:00-09:30	Uloga različitih službi u vanrednim situacijama/ <i>Sektor za vanredne situacije/</i>	predavanje	Novaković Milan / Milovac Stojan
09:30-10:00	Prehospitalni pristup i organizacija službi HMP u masovnim nesrećama	prikaz slučaja	mr. sci. med. dr Aleksandra Opačić asist. dr sci. med. dr Aleksandar Đuričin
10:00-10:30	Inicijalni hoispitalni pristup i organizacija u masovnim nesrećama		dr Aleksandra Lazić dr Nataša Subotin
10:30-11:00	Kafe pauza		
11:00-11:30	Pristup abdominalnoj traumi	predavanje	dr Radomir Ilić
11:30-12:00	UZ dijagnostika FOKUS	predavanje	dr Slobodan Torbica
12:00-12:30	Pristup ortopedskim povredama	predavanje	prof. dr Milan Stanković
12:30-13:00	Pristup kraniocerebralnim povredama		doc. dr Bojan Jelača
13:00-15:00	Simulirana eksplozija gasa u urbanom okruženju	pokazna vežba	dr Ankivca Vasić doc. dr Radojka Jokšić-Mazinjanin
15:30-16:30	Ručak za sve učesnike i diskusija o vežbi		
16:30-17:00	Analiza simpozijuma i zaključci		
17:00-17:30	Završna reč ogranizatora i zaključci		dr Ankivca Vasić dr Mirko Vidović



Predsednik sekcije UM SLD DLV
dr Mirko Vidović
e pošta: mirko.urgentna@gmail.com

ITLS KURS NAPREDNIH POSTUPAKA ZBRINJAVANJA POVREĐENIH U PREHOSPITALNIM USLOVIMA

INTERNATIONAL TRAUMA LIFE SUPPORT ADVANCED PROVIDER COURSE

Bojana Banjević

saradnik za prvu pomoć i programe iz oblasti javnog zdravlja,
Crveni krst Srbije, Beograd
E-pošta:bojana.banjevic@redcross.org.rs

Crveni krst Srbije je u poslednjih godinu i po dana u saradnji sa ITLS (International Trauma Life Support) centrom iz Slovenije organizovao tri napredna kursa prehospitalnog zbrinjavanja povređenih - ITLS Advanced Provider course. Prvi ITLS Advanced Provider kurs organizovan od strane Crvenog krsta Srbije održao se od 08. do 10. marta 2024. godine. Od tada, ukupno 59 zdravstvenih radnika – lekara i medicinskih tehničara završio je napredni kurs prehospitalnog zbrinjavanja traumatizovanih pacijenata. Ovu intenzivnu trodnevnu obuku realizuju ITLS instruktori Crvenog krsta Srbije uz mentorstvo četiri međunarodna instruktora ITLS iz Slovenije. Polaznici kurseva bili su lekari i medicinski tehničari angažovani u svim nivoima zdravstvene zaštite, od primarnog do tercijarnog, iz više zdravstvenih ustanova kao i univerzitetski profesori. Dolazeći sa iskustvom iz različitih grana medicine (urgentna medicina, anesteziologija, kardiologija, pedijatrija), polaznici su pored upoznavanja sa ITLS standardom u prehospitalnom zbrinjavanju imali mogućnosti da razmene iskustva međusobno i sa kolegama iz Slovenije, te da sagledaju mogućnosti primene predstavljenih algoritama procene i zbrinjavanja u postojećim uslovima u Srbiji.

Od izuzetnog je značaja da pripadnici svih službi u lancu spasavanja života teško povređenih, prepoznaju i primenjuju iste protokole, čime se uspostavlja bolja saradnja i jedinstven pristup u zbrinjavanju, što obezbeđuje smanjenu smrtnost i veću šansu za oporavak nakon traume.

Trenutno Crveni krst Srbije ima 9 instruktora i 16 kandidata za instruktore.

Naredni korak u procesu formiranja samostalnog ITLS ogranka za Srbiju pri Crvenom krstu Srbije je održavanje još jednog Advanced Provider kursa, nakon čega bi trebalo da dobije statusu samostalnog ITLS Chaptera.

U planu je, pored naprednog (advanced provider) realizacija još 2 vrste kursa:

1. Basic/osnovni: kurs namenjen drugim, nemedicinskim pripadnicima hitnih službi koje učestvuju u zbrinjavanju traumatizovanih pacijenata (poput vatrogasaca-spasilaca, pripadnika MUP-a, GSS-a i drugih spasilačkih službi);
2. Pediatric/pedijatrijski

U prostorijama Crvenog krsta Srbije, (Simina 19, Beograd) u periodu od petka, 21. marta do nedelje, 23. marta 2025. godine održan je treći ITLS Advanced Provider kurs kojeg je realizovala ekipa ITLS Slovenija u saradnji sa Crvenim krstom Srbije, a u cilju dobijanja licence za samostalno sprovođenje ITLS kurseva od strane Crvenog krsta Srbije. Koordinator kursa je bio Anton Posavec, mag.zdr.nege, a stručni voditelj kursa Vitka Vujanović, dr.med.

Cilj kursa je bio upoznavanje sa pravilnim pristupom na mestu intervencije, pregledom povređenog, prepoznavanjem vitalne ugroženosti i zbrinjavanjem tih problema, da bi se time smanjila invalidnost i smrtnost zbog povreda na terenu, u prehospitalnim uslovima.

Pre početka kursa obavljeno je predtestiranje čija svrha je bila ponavljanje gradiva i istovremeno upoznavanje sa tokom završne provere znanja, koja se odvijala krajem trećeg dana kursa.

1. dan petak, 21.3.2025.

07.00 - 07.30

Instruktorski sastanak

07.30 - 08.00

Registracija + ulazni testovi + fotografisanje polaznika kursa

INFORMACIJE IZ REGIONA/INFORMATION FROM THE REGION*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1*

08.00 - 08.10	Dobrodošlica	
08.10 - 08.20	Organizacija i kursevi ITLS	
08.20 - 08.45	Procena mesta intervencije (predavanje)	
08.45 - 09.15	ITLS pregled povređenog i početni postupci zbrinjavanja (predavanje)	
09.15 - 09.45	Demonstracija ITLS pregleda povređenih	
09.45 - 10.05	ODMOR (kafae pauza)	
10.05 - 10.35	Disajni put i kapnometrija (predavanje)	I
10.35 - 10.45	Uputstva i upoznavanje sa radionicama	
10.45 - 12.45	RADIONICE (odmor za ručak 12.45 - 14.00)	

RADIONICE PO GRUPAMA

Pneumothorax i I.O. put	Zaustavljanje krvarenja
Sklopiva nosila i karlični pojas	Disajni put
Stifnek i zaštitna kaciga	Hitno i urgentno izvlačenje iz vozila

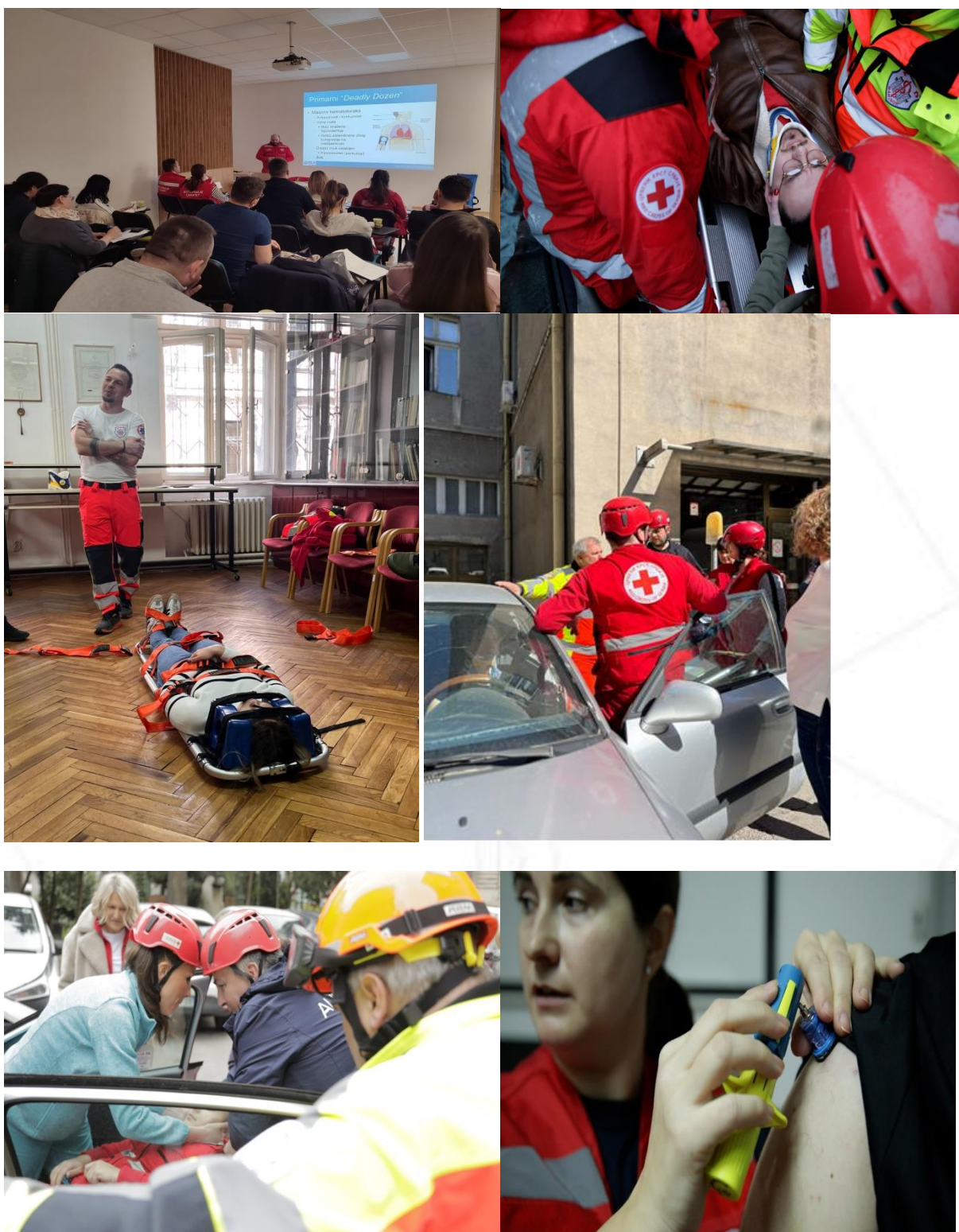
16.00 - 16.20	ODMOR (kafae pauza)
16.20 - 17.20	ITLS PREGLED POVREĐENOG (OPŠTI PREGLED)
	(po grupama)
17.20 - 18.00	DEMONSTRACIJSKE RADIONICE
17.20 - 17.45	Prsluk za imobilizaciju sedećeg pacijenta
17.45 - 18.00	Upotreba E - FAST kod povređenih na terenu
18.20 - 19.00	Instruktorski sastanak

2. dan: subota, 22.03.2025.

08.00 - 08.30	Šok i terapija tečnostima (predavanje)	I
08.30 - 09.00	Povrede glave (predavanje)	
09.00 - 09.20	Povrede grudnog koša (predavanje)	
09.20 - 09.40	ODMOR (kafae pauza)	
09.40 - 12.25	8 RAZLIČITIH SCENARIJA - 1. deo (kroz scenarije upoznavanje sa različitim povredama i zbrinjavanjem)	
12.25 - 13.25	ODMOR ZA RUČAK	
13.25 - 18.25	8 RAZLIČITIH SCENARIJA - 2. deo (kroz scenarije upoznavanje sa različitim povredama i zbrinjavanjem)	

3. dan, nedelja, 23.3.2025.

08.00 - 08.30	Pripreme za ispit
08.30 - 10.30	Ispit
	Praktična provera znanja kandidata
	Pismeni test kandidata



IN MEMORIAM

***Prof. dr Svetolik Avramov
(1948–2025.)***

Prof. dr Svetolik Avramov, redovni profesor u penziji Medicinskog fakulteta Novi Sad i raniji rektor Univerziteta u Novom Sadu, preminuo je 13. januara 2025. godine.

Rođen je 17. februara 1948. godine u Vrbasu gde je završio osmogodišnje i gimnazijsko školovanje da bi, potom, 1966. godine upisao Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, koji je završio 1971. godine sa prosečnom ocenom 9,25.

Odmah nakon lekarskog staža, 1973. godine, počinje da se bavi hirurgijom – prvih godinu dana u Vrbasu, a potom prelazi na Hiruršku kliniku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

U toj ustanovi je obavio specijalizaciju, položio ispit iz opšte hirurgije 1978. godine i stekao zvanje supspecijaliste vaskularne hirurgije.

Magistarsku tezu je odbranio 1982, a doktorsku disertaciju 1986. godine.

Pedagošku karijeru započeo je već tokom studija kao demonstrator iz predmeta anatomija i nastavio je na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, gde je 1975. godine izabran za asistenta-pripravnika na Katedri hirurgije.

Tokom univerzitetske karijere biran je u sva zvanja: za docenta je izabran 1987. godine, za vanrednog profesora 1992. godine, a za redovnog profesora 1997. godine.

Od 1971. godine je član Srpskog lekarskog društva, a kasnije i brojnih domaćih i međunarodnih stručnih udruženja.

Bio je 24 godine sekretar, a potom više od 10 godina i šef Katedre za hirurgiju, zatim predsednik Saveta Medicinskog fakulteta u jednom mandatu i prodekan za nastavu Medicinskog fakulteta od 1995. do 1998. godine.

Od 1998. do 2001. godine bio je rektor Univerziteta u Novom Sadu.

Godine 1998. izabran je za vanrednog člana, a 2008. godine za redovnog člana Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva.

Objavio je više knjiga i monografija od nacionalnog značaja i preko 150 naučnih i stručnih radova.

Dobitnik je velikog broja zahvalnica, povelja i plaketa od Društva lekara Vojvodine i Srpskog lekarskog društva, medicinskih fakulteta u zemlji, Univerziteta u Novom Sadu i nacionalnih asocijacija iz oblasti kardiovaskularne medicine.

Dobitnik je Oktobarske nagrade grada Vrbasa (1965. i 2008. godine), a početkom 2017. godine dodeljena mu je Nagrada za životno delo Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva.

Godine 2019. godine dobio je Nagradu za životno delo Srpskog lekarskog društva.

Pored aktivnosti na podizanju kvaliteta nastave iz hirurgije osnovao je i bio prvi šef Katedre za urgentnu medicinu.

Bio je član Posebne radne grupe za urgentnu medicinu Ministarstva zdravlja.

Svoj veliki doprinos urgentnoj medicini ostvario je kao član Naučnog odbora kongresa i simpozijuma koje je organizovala Sekcija urgentne medicine SLD i član Naučnog odbora ABC časopisa urgentne medicine Sekcije urgentne medicine SLD.

Posebno treba istaći da je kao predavač po pozivu na kongresima i simpozijumima koje je organizovala Sekcija urgentne medicine SLD kao i stručnih predavanja u organizaciji Sekcije za urgentnu medicinu Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, uvek imao izuzetna predavanja. Svojim dubokim, autoritativnim

glasom, govorio je najvažnijim postupcima prilikom zbrinjavanja pacijenata u prehospitalnom i inicijalnom hospitalnom period iz domena traume i hirurgije.

Tim povodom, objavljujemo dve prezentacije koje i danas mogu biti od velikog značaja za svakog praktičara prilikom zbrinjavanja urgentnih stanja ("Povrede perifernih krvnih sudova – prehospitalno zbrinjavanje" i

"Doktrinarni stavovi u prehospitalnom i inicijalnom hospitalnom zbrinjavanju teško povređenih")

Sa posebnim poštovanjem i zahvalnošću za sve što je uradio za urgentnu medicinu u Srbiji, čuvaćemo sećanje na profesora Svetolika Avramova.

Uređivački odbor ABC časopisa urgentne medicine



Sombor, 18. novembar 2016. godine

PS – U nastavku teksta su slajdovi prezentacije prof. dr Svetolika Avramova

1. "Povrede perifernih krvnih sudova – prehospitalno zbrinjavanje"
2. "Doktrinarni stavovi u prehospitalnom i inicijalnom hospitalnom zbrinjavanju teško povređenih"

POVREDE PERIFERNIH KRVNIH SUDOVA - prehospitalno zbrinjavanje -

MEDICINSKI FAKULTET-NOVI SAD
KATEDRA ZA HIRURGIJU
ŠEF KATEDRE : prof. dr Svetolik Avramov

POVREDE PERIFERNIH KRVNIH SUDOVA
- prehospitalno zbrinjavanje -

Novi Sad, juni 2002.

Slajd 1

uzroci:

penetrantne povrede

- ubodi,
- sekotine,
- rasekotine,
- zdrobljavanja,
- traumatske amputacije,
- projektilne povrede,
- jatrogene povrede

zatvorene povrede

- nagnječenja,
- iščašnja zglobova,
- prelom kostiju

Slajd 2

klinička slika:

<u>penetrantne povrede</u>	<u>zatvorene povrede</u>
SINDROM SPOLJAŠNJEG KRVARENJA	SINDROM UNUTRAŠNJEG KRVARENJA
	i/ili
	SINDROM AKUTNE ISHEMIJE

Slajd 3

penetrantne povrede
SINDROM SPOLJAŠNJEG KRVARENJA

POSLEDICE akutnog spoljašnjeg krvarenja:
HEMORAGIJSKI HIPOVOLEMIJSKI CIRKULATORNI ŠOK

KLINIČKA PROCENA TEŽINE ŠOKA ZAVISI OD
KOLIČINE IZGUBLJENOG CIRKULATORNOG VOLUMENA
i
DINAMIKE KRVARENJA



Slajd 4

penetrantne povrede
SINDROM SPOLJAŠNJEG KRVARENJA

PREPOZNAVANJE akutnog spoljašnjeg krvarenja:

❶ **LOKALNI ZNACI** akutnog spoljašnjeg krvarenja na zjapu rane /arterijsko, vensko/

❷ **SISTEMSKI SIMPTOMI i ZNACI** akutnog spoljašnjeg krvarenja

BLAGI ŠOK (akutni gubitak do 20% cirkulatornog volumena)

- krvareći ima osećaj hladnoće i žeđi, koža je hladna, bleđa i vlažna,
- perzistira tahikardija, postoji posturalna hipotenzija, vratne vene su kolabirane, mokraća je koncentrovana

MODERIRANI ŠOK (akutni gubitak 20% - 40% cirkulatornog volumena)

- krvareći ima izražen osećaj žeđi, koža je hladna, bleđa i vlažna,
- filiforman periferni puls, postoji hipotenzija i u ležećem položaju,
- vratne vene su kolabirane, oligurija

TEŠKI ŠOK (akutni gubitak preko 40% cirkulatornog volumena)

- krvareći agitiran, konfuzan ili pak stuporozan, koža je hladna, bleđa i vlažna,
- periferni puls se ne oseća, postoji posturalna hipotenzija, vratne vene su kolabirane, disanje ubrzano i duboko, anurija

Slajd 5

penetrantne povrede
SINDROM SPOLJAŠNJEG KRVARENJA

ALGORITAM PREHOSPITALNIH POSTUPAKA kod akutnog spoljašnjeg krvarenja:

najvažnije: zaustavljanje odn. kontrola pristupačnog spoljašnjeg krvarenja a **tek potom** rapidni transport.

metode:

- digitalna kompresija na oštećeni krvni sud
- kompresivni zavoj na ranu, koja aktivno krvari (tamponada)
- aplikacija hemostata /PEAN/
- privremena ligatura oštećenog krvnog suda
- poveska po ESMARH-u (samo kod razmorskavajućih visokih amputacija udova)

potom:

- stabilizacija stranog tela u rani, koja krvari
- autotransfuzija
- supstitucija cirkulatornog volumena kristaloidima (2 periferne i.v. linije)



Slajd 6

zatvorene povrede
SINDROM UNUTRAŠNJEG KRVARENJA

POSLEDICE akutnog UNUTRAŠNJEG krvarenja:
HEMORAGIJSKI HIPOVOLEMIJSKI CIRKULATORNI ŠOK

KLINIČKA PROCENA TEŽINE ŠOKA ZAVISI OD
KOLIČINE IZGUBLJENOG CIRKULATORNOG VOLUMENA
i
DINAMIKE KRVARENJA



Slajd 7

zatvorene povrede
SINDROM UNUTRAŠNJEG KRVARENJA

PREPOZNAVANJE akutnog UNUTRAŠNJEG krvarenja:

❶ **LOKALNI SIMPTOMI I ZNACI** akutnog unutrašnjeg krvarenja

u/ pomoću znaci krvarenja u meka tkiva

- hemathoma	- epistaxis	- hematemesis	- melaena
- <u>znaci</u> krvarenja u <u>kaplje organe</u>	- hematuria	- urethrorrhagia	- metrorrhagia
- hemoptoe	- <u>znaci</u> krvarenja u <u>telesne duplje</u>	- hemopericard	- intraperitonealno
- enterorrhagia	- subarahnoidalno	- hemarthros	
- retroperitonealno			

❷ **SISTEMSKI SIMPTOMI I ZNACI**

BLAGI ŠOK (akutni gubitak do 20% cirkulatornog volumena)

- krvareći ima osećaj hladnoće i žeđi, koža je hladna, bleđa i vlažna, perzistira tahikardija, postoji posturalna hipotenzija, vratne vene su kolabirane, mokraća je koncentrovana

MODERIRANI ŠOK (akutni gubitak 20% - 40% cirkulatornog volumena)

- krvareći ima izražen osećaj žeđi, koža je hladna, bleđa i vlažna, filiforman periferni puls, postoji hipotenzija i u ležećem položaju, vratne vene su kolabirane, oligurija

TEŠKI ŠOK (akutni gubitak preko 40% cirkulatornog volumena)

- krvareći agitiran, konfuzan ili pak stuporozan, koža je hladna, bleđa i vlažna, periferni puls se ne oseća, postoji posturalna hipotenzija, vratne vene su kolabirane, disanje ubrzano i duboko, anurija

Slajd 8

zatvorene povrede
SINDROM UNUTRAŠNJEG KRVARENJA

ALGORITAM PREHOSPITALNIH POSTUPAKA kod akutnog UNUTRAŠNJEG krvarenja:

najvažnije: rapidan transport / vreme transporta - do 30 min./

potom:

- aplikacija MAST-a
- autotransfuzija
- supstitucija cirkulatornog volumena kristaloidima (2 periferne i.v. linije)
- specifični postupci za neke oblike unutrašnjeg krvavljenja
 - evakuaciona perikardiocenteza
 - tamponada nosa
 - Blakemore-Sengstaken intestinalna balon sonda
 - Foley urin-kateter intrarektalno

Slajd 9

zatvorene povrede
SINDROM AKUTNE ISHEMIJE

POSLEDICE akutne ishemije:
IREVERIZIBILNA ISHEMIČNA OŠTEĆENJA
ZAHVAĆENOG ORGANA odn. TKIVA

NASTANAK IREVERZIBILNIH ISHEMIČNIH LEZIJA
je u funkciji **dužine trajanja ishemije**



Slajd 10

zatvorene povrede
SINDROM AKUTNE ISHEMIJE

PREPOZNAVANJE akutne ishemije na ekstremitetima:

znak " 6 p "

❶ Pain /bol/	- jak, akutan bol u zahvaćenom ekstremitetu, nema analgičnog položaja
❷ Pale /bledilo/	- hladan ekstremitet
❸ Poikilothermy /hladnoća/	- hladan ekstremitet /nema termoregulacije/
❹ Paresthesiae /utrnulost/	- zahvaćeni ekstremitetu je utrnut
❺ Paralysis /slabost, oduzetost/	- postoji motorna slabost u zahvaćenom ekstremitetu
❻ Pulseless /nema pulsa/	- nema distalnih pulsava od mesta začepljenja

Slajd 11

zatvorene povrede
SINDROM AKUTNE ISHEMIJE

ALGORITAM PREHOSPITALNIH POSTUPAKA kod akutne ishemije na ekstremitetima:

najvažnije: transport / maksimalno tolerantno vreme ishemije - do 6 sati./



Slajd 12

DOKTRINARNI STAVOVI u prehospitalnom i inicijalnom hospitalnom zbrinjavanju teško povređenih

TRAUMA 2008/1

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE - NOVI SAD

DOKTRINARNI STAVOVI

u

**prehospitalnom i inicijalnom hospitalnom
zbrinjavanju teško povređenih**

Prof. dr Svetolik Avramov

Slajd 1

TRAUMA 2008/2

TRAUMA JE HIRURŠKA BOLEST

KATEGORIZACIJA TRAUME:
(aspekt urgentne medicine)

- LAKA odn. MODERIRANA TRAUMA 80 %
(ne zahteva urgentni tretman)
- TEŠKA TRAUMA uključuje: 20 %
 - teška trauma, koja neposredno ugrožava život 5 %
 - a/ teška izolovana trauma
 - b/ teška multisistemska trauma – politrauma
 - teška trauma, koja zahteva urgentan tretman 15 %
 - a/ teška izolovana trauma
 - b/ teška multisistemska trauma – politrauma

Slajd 2

TRAUMA 2008/3

**PROTOKOL ZA PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE
TEŠKO POVREĐENIH**

Cilj

TEŠKO POVREĐENI,
koji su kardio-cirkulatorno-respiratorno nestabilni,
bez svesti uili pod velikim rizikom daljeg pogoršanja
moraju biti brzo identifikovani i transportovani u
najbliži primeren trauma centar

Slajd 3

TRAUMA 2008/4

**PROTOKOL ZA PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE
TEŠKO POVREĐENIH**

Zašto ?

**Mortalitet TEŠKO POVREĐENIH ima trimodalnu
distribuciju:**

- umiranje na mestu povređivanja unutar nekoliko minuta
- umiranje unutar tkz. ZLATNOG SATA od momenta povređivanja
- umiranje u poznom periodu usled nastalih komplikacija

Slajd 4

TRAUMA 2008/5

**PROTOKOL ZA PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE
TEŠKO POVREĐENIH**

osnovni kriterijum za odlučivanje

**PROTOKOL OMOGUĆAVA DA SE TEŠKO POVREĐENI SA
MESTA POVREĐIVANJA TRANSPORTUJU**

pravovremeno i direktno

u PRIMEREN TRAUMA CENTAR, a ne u NAJBЛИŽU BOLNICU
- postoje izuzeci -

Slajd 5

TRAUMA 2008/6

**PROTOKOL ZA PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE
TEŠKO POVREĐENIH**

osnovni kriterijum za odlučivanje
- izuzeci -

**TEŠKO POVREĐENI, se šalju u naibliži trauma centar
SAMO u sledećim okolnostima:**

- NEMOGUĆNOST OBEZBEĐENJA Ili ODRŽAVANJA VAZDUŠNIH PUTEVA
- TRAUMATSKI SRČANI ZASTOJ
- AKO postoji PROCENA DA ĆE TRANSPORT DO PRIMERENOG TRAUMA CENTRA biti duži od 60 min.
- AKO na mestu povređivanja NE POSTOJE USLOVI ZAVIŠI NIVO PREHOSPITALNE NEGE /BLS-ALS/

Slajd 6

TRAUMA 2008/7

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

A/ sistem jednostavne trijaže i rapidnog tretmana (START)

➤ INICIJALNI PREGLED POVREDENOG za 90 sec.

parametri: ventilacija, perfuzija, stanje svesti

tehnika: ABCDE – princip

značaj: utvrđivanje prioriteta za kardio-pulmonalnu-cerebralnu reanimaciju – KPCR

➤ PRIMARNI PREGLED POVREDENOG za max 10 min.

značaj: utvrđivanje elemenata stabilnosti povređenog

B/ trijažna odluka – zavisi od:

➤ BROJA POVREDENIH

➤ AKTUELNE ili POTENCIJALNE TEŽINE POVREDA sa sledećim parametrima:

- stanje povređenog (fiziološki parametri)
- težina samih povreda (anatomske parametri)
- mehanizam povređivanja (biomehanika traume) i potencijal povreda
- komorbidni činioci

➤ MOGUĆNOSTI TRAUMA SISTEMA

C/ transport povređenih - odluka zavisi od stanja teško povređenog

/kritičan, nestabilan, potencijalno nestabilan ili stabilan/

Slajd 7

TRAUMA 2008/8

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

A/ sistem jednostavne trijaže i rapidnog tretmana (START)

- INICIJALNI PREGLED I EVALUACIJA TEŠKO POVREDENOG za 90 sek.

parametri: VENTILACIJA /PRAVILO: VIDI-SLUŠAJ-OSETI/

PERFUZIJA /PRAVILO: NEMA DISANJA, KAŠLJA, POKRETA/

STANJE SVESTI

tehnika: ABCDE princip

značaj: utvrđivanje prioriteta za KPCR –

indikacija: TRAUMATSKI SRČANI ZASTOJ vreme - 90 sek.

Tb: - BLS i ACLS

• kompresija/ventilacija - 30:2

• rana defibrilacija kod VF i VF bez pulsa - 150-360 J bifazni

360 J monofazni

indikacija - 5A/

- TRANSPORT

- DALJI PREGLED I STABILIZACIJA TEŠKO POVREDENOG – do 10 min.

indikacija: OTKRIVANJE I TRETMAN NESTABILNOSTI vreme - 10 min.

Tb: - OBEZBEĐENJE VAZDUŠNOG PUTA: intubacija, stabilizacija C-kičme/

• OBEZBEĐENJE DISANJA: asistovana ventilacija

• KONTROLA PRISTUPACNOG SPOLIŠNJEG KRVAVLENJA

• AUTOTRANSFUSIJA ili MAST

• RAPIDNI TRANSPORT

Slajd 8

TRAUMA 2008/9

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- na mestu povređivanja -

VREME NA RASPOLAGANJU 10 min.

redosled postupaka:

a/ obezbeđenje mesta nesreće

b/ prepoznavanje traumatskog kardiorespiratornog zastoja i KPCR

c/ kontrola pristupačnog krvarenja

d/ prepoznavanje tenzionog pneumotoraksa i dekompresija

e/ imobilizacija (vratni deo kičmenog stuba !!!)

f/ transport

MOGUĆE INTERVENCIJE – ako se predviđa da transport traje duže od 30 minuta

01. intervencije u cilju obezbeđenja disajnog puta

- intubacija ili krikotireoidotomija iglom najvećeg promera

02. intervencije u cilju obezbeđenja venskog puta

- centralna venska kateterizacija

03. intervencije u cilju dekompresije tenzionog pneumotoraksa

- torakostomija iglom najvećeg promera

Slajd 9

TRAUMA 2008/10

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

B/ trijažna odluka zavisi od:

- ✓ broja povređenih
- ✓ aktuelne ili potencijalne težine povreda
- ✓ mogućnosti trauma sistema



Slajd 10

TRAUMA 2008/11

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

(po osnovu aktuelne ili potencijalne težine povreda)

FIZIOLOŠKI PARAMETRI

aktuelno stanje povređenog

BROJ RESPIRACIJA > 30 ili < 10

GLASGOW COMA SKOR < 11

SISTOLNI KRVNI PRITISAK < 90 mmHg

PULS > 130 ili < 50

Slajd 11

TRAUMA 2008/12

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

(po osnovu aktuelne ili potencijalne težine povreda)

ANATOMSKI PARAMETRI

težina samih povreda

1. penetrantne povrede glave, vrata i/ili torza
2. penetrantne povrede ekstremiteta proksimalno od lakta odn. kolena
3. traumatski kapak grudnog koša
4. prelom dve ili više duge cevaste kosti
5. otvoreni prelomi karlice
6. paralize udova
7. traumatske amputacije iznad ručja odn. skočnog zgloba
8. opekotine koje zahvataju više od 20% površine tela ili lica, vazdušne puteve, šake, stopala i/ili genitalije

Slajd 12

TRAUMA 2008/13

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -
(po osnovu aktuelne ili potencijalne težine povreda)

POTENCIJAL TRAUME
mehanizam povređivanja / biomehanika /

1. smrt saputnika iz istog vozila
2. katapultiranje
3. oslobađanje povređenog iz vozila > 20 min.
4. deformitet kabine izražen
5. direktan sudar vozila u pokretu
6. pad sa visine
7. povrede pešaka sa odbacivanjem
8. motociklisti
9. ustreli / prostreli

Slajd 13

TRAUMA 2008/14

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -
(po osnovu komorbidnih čimilaca)

KOMORBIDITET

1. životna dob povređenog / < 5 god. i/ili > 55 god. /
2. spoljašnji uslovi na mestu povređivanja / ekstremno hladno ili toplo /
3. hronična srčana i/ili plućna bolest
4. insulin zavisna šećerna bolest
5. teške insuficijencije organa / bubrezi, jetra /
6. poremećaji hemostaze
7. morbidna gojaznost
8. bolesnici na imunosupresiji
9. trudnoća / II i/ili III trimestar /
10. bolesti zavisnosti

Slajd 14

TRAUMA 2008/15

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- kriterijumi za odlučivanje -

c/ transport povređenih zavisi od:

1. broja povređenih
2. aktuelne ili potencijalne težine povreda
(kritično povređeni, nestabilni, potencijalno nestabilni i stabilni)
CUPS metodologija:
- kritično povređeni i nestabilni → imedijatni transport
- potencijalno nestabilni i stabilni → sekundarni pregled + transport
3. mogućnosti trauma sistema
- transport treba obezbediti unutar 30 minuta
- oprema i medikamenti za BLS i ACLS su neophodni

Slajd 15

TRAUMA 2008/16

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- u toku transporta -

VREME NA RASPOLAGANJUdo 30 min. (OPTIMUM)

postupci:

- a/ stalna kontrola ventilacije
- b/ prepoznavanje razvoja tenzionog pneumotoraksa
- c/ aplikacija MAST-a i mere autotransfuzije u transportu
- d/ inicijalna supstitucija cirkulatornog volumena (kristaloidni rastvori)
i obezbeđenje adekvatnog venskog puta

Slajd 16

TRAUMA 2008/17

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- hospitalni uslovi TRAUMA CENTRA -

Cili:
Reevaluacija stanja povređenog i utvrđivanje prioriteta za njegovo definitivno hirurško zbrinjavanje

- a/ PRIORITET I - imedijatna / resuscitaciona / hirurgija - ODMAH
- b/ PRIORITET II - neodložna hirurgija - < 60 min.
- c/ PRIORITET III - urgentna hirurgija - < 6 časova
- d/ PRIORITET IV - odložena urgentna hirurgija - 12-24-48 časova

Slajd 17

TRAUMA 2008/18

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- TRAUMA CENTRI -

Kategorizacija:

- a/ UNIVERZITETSKI TRAUMA CENTRI (I red) - imaju kompletan TRAUMA TIM sa liderom i neophodnom tehnologijom u kontinuitetu od 0-24 časa svakodnevno
- b/ REGIONALNI TRAUMA CENTRI (II red) - imaju samo pojedine segmente TRAUMA TIMA i učeske specijaliste urgentne medicine u nekim centrima
- c/ KOMUNALNI TRAUMA CENTRI (III red) - lekar specijalista urgentne medicine (???)

Slajd 18

TRAUMA 2008/19

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

- inicijalni pristup teško povređenom -

I FAZA - Inicijalni pregled (90 sek.) po ABCDE principu

procena POTREBE za kardio-pulmonalno-cerebralnom reanimacijom

II FAZA - Procena stanja povredjenog /TS/, težine povreda /ISS/, mehanizma povređivanja i komorbidnih činilaca

Procena i kategorizacija STABILNOSTI teško povredjenog

- Ekstreman odn. kritičan – indikacija za resuscitacionu hirurgiju

- Nestabilan – indikacija za neodložnu ili urgentnu hirurgiju uz pokušaj stabilizacije i minimalnu dijagnostiku

- Stabilan – indikacija za urgentnu ili odloženu urgentnu hirurgiju uz potpunu dijagnostiku

III FAZA – Planiranje dijagnostike i određivanje prioriteta za definitivni tretman kod stabilnih nakon kompletnog sistematskog kliničkog pregleda

Slajd 19

TRAUMA 2008/20

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

otvorene povrede, povređeni nestabilan

REDOSLED POSTUPAKA:

1.-procena POTREBE za kardio-pulmonalno-cerebralnom reanimacijom

2.-identifikacija i lokalizacija RANA sa procenom rizika oštećenja vitalnih struktura u kanalu rana

3.-identifikacija AKTIVNOG SPOLJAŠNJEG KRVARENJA i imedijatna kontrola istog

4.-indikacija za RESUSCITACIONU ili NEODLOŽNU HIRURGIJU uz primenjivanje mera za stabilizaciju povredjenog u samoj operacionoj sali (O2, volumenska resuscitacija, mere autotransfuzije)

5.-dodatna IMAGING DIJAGNOSTIKA nije potrebna, ali se može ukazati potreba za ENDOSKOPIJOM tokom rada u operacionoj sali

Slajd 20

TRAUMA 2008/21

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

otvorene povrede, povređeni stabilan

REDOSLED POSTUPAKA:

1.-identifikacija i lokalizacija RANA sa procenom rizika oštećenja vitalnih struktura u kanalu rana

2.-identifikacija MOGUĆIH KOMPLIKACIJA ovih povreda

4.-indikacija za URGENTNU HIRURGIJU (PRIMARNA HIRURŠKA OBRADA RANE sa obaveznom eksploracijom kanala)

5.-dodatna IMAGING DIJAGNOSTIKA po pravilu nije neophodna, ali se za njom može ukazati potreba i tada je treba sprovesti vodeći računa o vremenu kao limitirajućem faktoru

Slajd 21

TRAUMA 2008/22

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

zatvorene povrede, povređeni nestabilan

REDOSLED POSTUPAKA:

1.-procena POTREBE za kardio-pulmonalno-cerebralnom reanimacijom

2.-utvrđivanje MEHANIZMA povređivanja veoma bitno

3.-identifikacija i procena postojanja znakova POREMEĆAJA SVESTI, POREMEĆAJA DISANJA i AKTIVNOG UNUTRAŠNJEG KRVARENJA uz pokušaj stabilizacije

4.-indikacija za RESUSCITACIONU ili NEODLOŽNU HIRURGIJU a uz primenjivanje mera za stabilizaciju povredjenog koje su pokazale privremenu efikasnost i URGENTNU HIRURGIJU u ovim okolnostima nakon sprovedene regularne imaging dijagnostike (UZ, CT, MR)

5.-dodatna IMAGING DIJAGNOSTIKA je potrebna, ali često stanje povredjenog ne dozvoljava da se ona sprovede regularno (preostaje samo bed-side ultrazvuk, nativna radiologija ili dijagnostičke punkcije)

Slajd 22

TRAUMA 2008/23

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

zatvorene povrede, povređeni stabilan

REDOSLED POSTUPAKA:

1.-utvrđivanje MEHANIZMA povređivanja veoma bitno

2.-identifikacija mogućih PATOFIZIOLOŠKIH POSLEDICA ovih povreda (kompresije vitalnih struktura, akutne ishemije, razvoj teške infekcije, obstrukcije cevastih organa)

3.-pravovremeno planiranje kompletne imaging dijagnostike (RTG, UZ, CT, MR) i potom URGENTNA ili ODLOŽENA URGENTNA HIRURGIJA

4.-dodatna IMAGING DIJAGNOSTIKA je neophodna i apsolutno indikovana uz vođenje računa o vremenu kao limitirajućem faktoru

Slajd 23

TRAUMA 2008/24

INICIJALNO HOSPITALNO ZBRINJAVANJE TEŠKO POVREDENIH

prioriteti u zbrinjavanju prema kliničkim sindromima

REDOSLED PO OPTIMALNOM VREMENU ZA PREPOZNANJE I DEFINITIVNO ZBRINJAVANJE:

Kardiocirkulatorni zastoj

90 sek.

Akutna asfiksija

30 min.

Akutno aktivno krvarenje

60 min.

Akutna intrakranijalna odn. spinalna kompresija /kompartment/

do 6 sati

Akutna ishemija

do 6 sati

Sistemska anaerobna infekcija /distribidijalna sepsa/

do 6 sati

Urinarna ili intestinalna jednostavna obstrukcija

do 12 sati

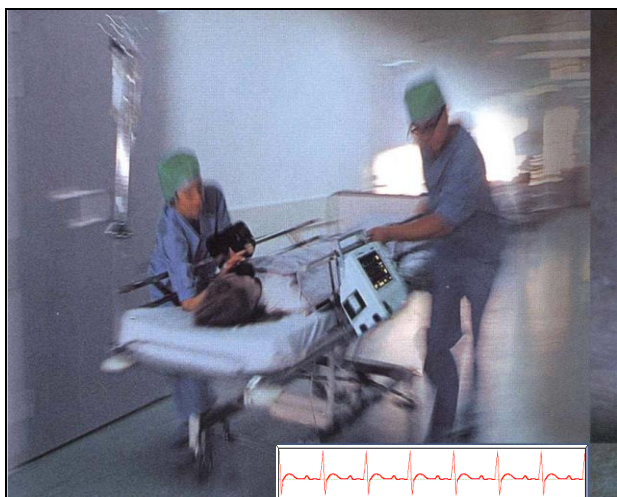
SISTEMSKA AEROBNA INFЕКЦИЈА /AEROBNA SEPSA/

do 24 sata

Slajd 24

IN MEMORIAM

ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1



Slajd 25

Poštovane kolege,

U nastavku časopisa možete pročitati ZBORNIK RADOVA I SAŽETAKA III SIMPOZIJUMA PREHOSPITALNE URGENTNE MEDICINE iz 2000. godine.



SRPSKO LEKARSKO DRUŠTVO

Sekcija urgentne medicine

**III SIMPOZIJUM PREHOSPITALNE
URGENTNE MEDICINE**

**ENDOKRINO-METABOLIČKI POREMEĆAJI
KAO URGENTNA STANJA**

**ZBORNİK
RAĐOVA I SAŽETAKA**



Beograd, 2000.

III SIMPOZIJUM PREHOSPITALNE URGENTNE MEDICINE

ZBORNIK
RADOVA I SAŽETAKA



III SIMPOZIJUM PREHOSPITALNE
URGENTNE MEDICINE

**ZBORNIK
RADOVA I SAŽETAKA**

Beograd, 2000.

SRPSKO LEKARSKO DRUŠTVO
Sekcija urgentne medicine

III SIMPOZIJUM PREHOSPITALNE
URGENTNE MEDICINE

ENDOKRINO-METABOLIČKI POREMEĆAJI
KAO URGENTNA STANJA

ZBORNIK
RADOVA I SAŽETAKA

Redakcijski odbor: Svetomir Stožinić, Dragoslav Četković, Slavica
Simeunović, Dobrica Janković

Priprema za štampu: Izdavačko preduzeće "Obeležja", Beograd

Unos teksta:
Borislavka Mitrović

Lektura:
Koviljka Dabić

Korektura:
Vesna Mihailović

Prelom, tehničko uređenje i dizajn korice:
Siniša Četković

Štampa: Štamparija Službe za zajedničke poslove saveznih organa

Tiraž: 500

SADRŽAJ

EKOLOŠKI I URBANI ČINIOCI U NASTANKU NAJZNAČAJNIJIH ENDOKRINO-METABOLIČKIH POREMEĆAJA - Novi preventivno terapijski koncept. . .	7
ENDOKRINE HIPERTENZIJE.	21
HIPOKALCEMIJSKI SINDROM.	31
TIREOTOKSIČNA KRIZA.	43
SUBAKUTNI TIREOIDITIS.	61
MIKSEDEMSKA KOMA.	73
DIABETESNA KETOACIDOZA.	89
ODNOS IMUNSKOG I ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA U BOLESTIMA DEČJEG UZRASTA I TRUDNOĆI.	97
ADRENOKORTIKALNA INSUFICIJENCIJA.	111
SAŽECI.	125

EKOLOŠKI I URBANI ČINIOCI U NASTANKU NAJZNAČAJNIJIH ENDOKRINO- -METABOLIČKIH POREMEĆAJA

Novi preventivno terapijski koncept

R. Dragojević, Z. Hajduković, M. Čizmić, S. Živanić, M. Životić-Vanović

Klinika za endokrinologiju i Institut za medicinska istraživanja VMA

Nesputana epidemija, praktično pandemijskih srazmera, hroničnih, nezaraznih degenerativno-metaboličkih bolesti osnovno je i glavno obeležje razboljevanja i smrtnosti savremenog sveta, posebno najrazvijenijih zemalja, pa i u nas. Zbog toga je nametnuta potreba iznalaženja neodložnih adekvatnih, aktivnih mera odnosno akcija u prevenciji, suzbijanju i zaštiti zdravlja stanovništva od tih bolesti.

Najnoviji koncept **aterogeneze** suštinu procesa svodi na abnormalnost metaboličkih zbivanja sa primarnom ulogom umanjene biološke efikasnosti insulina koju definiše pojam **insulinske rezistencije (IR)**. Sindromom insulinske rezistencije objedinjava se lepeza metaboličkih abnormalnosti koje nastaju usled smanjene biološke efikasnosti insulina. Zavisno od stepena prisutne insulinske rezistencije metabolički ambijent sinergistički produkuje praktično sve poznate činioce aterogeneze; dislipidemiju, hemostaznu prevlast trombogenih potencijala, izmenjen metabolizam glukoze, hipertenziju, izmenu reoloških svojstava celularnih elemenata krvne struje i funkcionalno morfoloških struktura zida krvnog suda.

Snažan i značajan porast incidence i rasprostranjenosti NIDDM i arterioskleroze u celini, govori u prilog multifaktorijsnosti insulinske rezistencije u čijoj osnovi postoji primarna genska abnormalnost. Predpostavljamo da će sa incidencijom porasta za 50% za sledećih 7 do 8 god., ukupni broj obolelih od NIDDM širom sveta, dostići broj od 216 miliona. Ova rastuća prevalenca u USA i zapadnim zemljama Evrope je u visokom stepenu u direktnom odnosu sa postojećom epidemijom gojaznosti,

sedantrenim načinom života i unosom velike količine ugljenih hidrata. Ilustrativan primer tih nepovoljnih trendova je Engleska gde se incidenca gojaznosti udvostručuje svake nove dekade. To znači da će 2010 god. 1/3 odraslih imati klinički signifikantnu gojaznost.

Insulin ostvaruje svoj efekat na metabolizam glukoze supresijom hepatičke produkcije glukoze; inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, kao i stimulisanjem transporta odnosno utilizacije glukoze u ćelijama perifernih tkiva (skeletnim mišićima, masnom tkivu i jetri). Na celularnom nivou Insulin povećava glukozno preuzimanje pomoću vezivanja na receptor i aktiviranjem njegove tirozin kinaze, translokaciju GLUT4 proteina kroz ćelijsku membranu, stimuliše glukoznu fosforilaciju kao i heksokinaznu aktivnost. Ove enzimske aktivnosti su u NIDDM snižene i marker su uznapredovale faze insulinske rezistencije. Za razvoj hiperglikemije od velikog značaja je IR na nivou ćelijskog metabolizma mišićnog tkiva.

Nastankom hiperglikemije, značajnije u ekstremnim vrednostima, pogoršava se stepen metaboličke efikasnosti insulina usled pojave takozvane glukozne toksičnosti; nastaje inhibicija insulinske sekrecije i dalje smanjene njegove aktivnosti na nivou perifernih tkiva. Izgleda da je u pitanju aktiviranje mehanizama zaštite ćelija od hiperglikemijskog okruženja.

Fiziološki logična posledica takvog stanja je pojačana sekretorna aktivnost pankreasa kojom se nastoje kompenzovati umanjeni metabolički efekti insulina.

Klinički značaj nastalog **hroničnog hiperinsulinizma** dobro ilustruje linearan odnos između nivoa insulinemije i isihemijske bolesti srca; prisutnije su i izraženije u gojaznih osoba nego u normalo uhranjenih. Ovaj odnos je nezavisan od glukozne tolerancije. Zbog toga je hiperinsulinizam samostalni faktor rizika za rano nastajanje arteriosklerotičnih okluzivnih promena na krvnim sudovima. Stanje hiperinsulinizma može biti klinički asimtomsko ili sa pojavom akutnih infarkata miokada, cerebralnih infarkata ili promena na perifernim krvnim sudovima u mlađoj životnoj dobi (između 40 i 50 god). Na tu morbiditetnu činjenicu već se ukazuje i u našoj sredini.

Pored toga insulinska rezistencija sa kompenzatornim hiperinsulinizmom čini osnovni etiopatogenetski mehanizam u razvojnom ili evolu-

tivnom procesu od gojaznosti ka manifestnoj insulin-nezavisnoj šećernoj bolesti (NIDDM). Time je njen medicinski značaj proširen i potvrđen. Značajno se i progresivno uvećava broj publikacija i istraživačkih projekata iz te oblasti. Formirana je i posebna kompanija za njeno izučavanje. Insulinska rezistencija je već sada promovisana kao najvažnija ciljna tačka u projektovanju i strategiji savremenih preventivno terapijskih mera i postupaka. Zbog toga i farmakološka sredstva u lečenju insulinnezavisnog dijabetesa sledeće generacije primarno se formulišu u pravcu povećavanja insulinske senzitivnosti odnosno uvećanja njegove biološke efikasnosti.

Insulinska rezistencija je primarno genska abnormalnost sa već sada ustanovljenim izvesnim hromozomskim aberacijama na određenim lokusima. Genetski defekt još nije u potpunosti razjašnjen, mada je dokazano familijarno prisustvo IR. Smatra se da malnutricija in utero u ranom detinjstvu oštećenjem beta ćelije pankreasa može dovesti i do tkivne insulinske rezistencije, što nakon odrastanja, a posebno u poznijem životnom dobu stvara uslove za nastanak NIDDM. Postoje izvesni dokazi da oko 25% stanovništva poseduje gensku dispoziciju za insulinsku rezistenciju. Time se može objasniti široka baza za nastanak i razvoj primarnog metaboličkog poremećaja u nastanku arterioskleroze i NIDDM.

U poslednjih 20 god. razjašnjenje etiopatogeneze nastaka IR iznalazi se u praćenju metaboličkog puta insulina od njegove sinteze u beta ćelijama pankreasa, transporta kroz cirkulaciju do njegovog vezivanja za receptore u ciljnim tkivima i aktiviranjem postreceptornih celularnih mehanizama. Pri tome je zapažena dinamička evolutivnost koja podrazumeva, pored produbljivanja stepena metaboličkog poremećaja u nepovoljnim okolnostima i mogućnosti reverzibilnosti, odnosno ublažavanja stepena insulinske neefikasnosti u povoljnijim uslovima.

Procese IR po osnovnom tipu hormonalne insulinske osujećenosti, iz didaktičkih razloga, možemo podeliti na tri nivoa metaboličkih poremećaja. Tako se prereceptorno metabolička usporenost može stvarati zbog abnormalnog insulina produkovanog u beta ćelijama koji ne ostvaruje svoju biološku efikasnost zbog izmenjene molekularne strukture ili pak usled inaktivacije, u cirkulaciji, od strane nastalih autoantitela. Receptorno, na ćelijskoj membrani, smanjenjem njihovog broja, odnosno senzitivnosti ili efikasnosti. Aktivnost ćelijskog receptora mogu mod-

ulirati antireceptorna antitela, smanjenje tirozin kinezne aktivnosti samog receptora i koncentracija glukoznih transpotrera čelijske membrane (GTF). Najveći značaj pridaje se postreceptornim defektima insulinskog dejstva u ćelijama koji nastaju kao posledica, najčešće kaskadnih enzimskih poremećaja. Njihov nastanak označava teži odnosno uznapredovali oblik blokirane hormonalne aktivnosti insulina.

Sve veći značaj u dinamici nastanka IR pridaje se međusobnom odnosu između descentne regulacije insulinskih receptora i redukcije kinazne aktivnosti samog receptora kao i intracelularnih defekata insulinske aktivnosti. Insulin aktivira široku paletu procesa fosforilacije kinazne aktivnosti uključujući i kinaznu aktivnost svog receptora na membrani. Eksperimentalnim istraživanjima dokazano je da hiperinsulinizam pogoršava insulinsku rezistenciju. Hronična stimulacija insulinom tako dovodi do razvoja IR i na kaskadnim nivoima insulinskih signala čime se intracelularno modulira odgovor na insulinsku stimulaciju. Promena se javlja rano, pre receptornih promena tirozin kinazne aktivnosti i manifestne IR. Time se ističe značaj primarnog sprečavanja endogenih hipersekretornih stimulacija kao i jatrogenog hiperinsulinizma.

U nastanku IR učestvuju i brojni cirkulišći faktori koji deluju na receptore i postreceptorne mehanizme, kao što su hiperglikemija, glikokortikoidi, slobodne masne kiseline, citokini (tumor nekrosis faktor -TNF alfa) itd. Pored toga dokazano je da procesi starenja pogoršavaju IR kao i stanja hroničnog stresa.

Usporena metabolička zbivanja u organizmu, zavisno od stepena insulinske rezistencije, ispoljavaju se u dijapazonu od početnih asimptomskih formi i bez značajnijih biohemijskih pokazatelja izmenjenog metabolizma, što može trajati godinama, preko blaže kliničke forme, koju uzrokuje efekti izraženijeg hroničnog hiperinsulinizma; retencije tečnosti (generalizovan edem, slabost, malaksalost, ubrzano zamaranje, nefiksna hipertenzija, stimulativna hipoglikemija), naznačene dislipidemije i smanjene tolerancije na ugljene hidrate. Nastanak fiksirane hipertenzije, ustaljene dislipidemije (povećani trigliceridi, VLDL, LDL, Lp(a), eventualno holesterol, a nizak HDL holesterol), pogoršavanje tolerancije na ugljene hidrate prema ispoljenom dijabetesu, bazalni hiperinsulinizam, abdominalni tip gojaznosti, ukazuju na dalju fazu progresije insulinske rezistencije

koju je Reaven definisao kao metabolički sindrom X i stanje sa značajnim rizikom za nastanak i razvoj arterioskleroze. Nastanak NIDDM u osoba sa prethodnim evolutivnim etapama metaboličkih abnormalnosti ukazuje na fazu značajnijeg pogoršavanja u kojoj najava smanjene sekretorne sposobnosti pankreasa za insulin ide prema terminalnom iscrpljivanju.

Sinergizam rastuće prevalencije **gojaznosti** i široke rasprostranjenosti **sedenternosti** kao odlike urbanog životnog stila, najvažnijih spoljnih čini-laca koji doprinose kliničkoj ekspresiji insulinske rezistencije ukazuju na njenu globalnu rasprostranjenost i značaj.

Značaj tih najnovijih, dobro dokumentovanih saznanja ogleda se, pored ostalog i u koncipiranju preventivno terapijskih mera i postupaka kojima se na adekvatan način može suprimirati ili ublažiti primarno genski defekt odgovoran za insulinsku rezistenciju, jer je snažno pogoršavaju; nedovoljna fizička aktivnost, sedenternost ili hipokinezija, gojaznost i hronični stres. To je rezultiralo promocijom svih tih stanja u samostalne i značajne faktore rizika za zdravlje.

Najnoviji, po redosledu promocije od strane WHO, faktor rizika za zdravlje je **hipokinezija**, globalni problem čovečanstva, odnosno savremenog, urbanog načina življenja, koji pogađa sve; decu, odrasle i starije. Odgovoran je za loš kvalitet zdravlja, nepotrebna razboljevanja i prerana umiranja. U skladu s tim stavom zdravstvena služba, u prvom redu, zadužena je da svojom organizacijom, metodologijom i sadržajem rada iznađe odgovarajuće rešenje.

Zdravstvena služba primorana je stoga da menja svoj dosadašnji stav prema fizičkoj aktivnosti u osnovi i da dosadašnje uopštene, načelne, proizvoljne stavove i uputstva zameni jasnim, doktrinarnim opredeljenjem i metodologijom rada koja obezbeđuje medicinsku racionalnost, pouzdanost i optimalne preventivno terapijske efekte. Zbog toga, od suštinskog značaja su; postavljanje dijagnoze (postojanje i stepen hipokinezije), izbor terapije (programirane fizičke aktivnosti po intezitetu, obliku i obimu), kontrola primene i konačno valorizaciju postignutog terapijskog efekta.

Sve te zahteve, na optimalan način, omogućava **uvodenje u kliničku praksu metode merenja opšte fizičke sposobnosti** putem indirektnog određivanja maksimalne potrošnje kiseonika $[(VO_2) \text{ max.}]$ po

Astrandu što je predmet višegodišnjih zalaganja autora. Značaj merenja (VO_2) max., integralnog pokazatelja opšte funkcionalne sposobnosti organizma (respiratornog, kardiovaskularnog a posebno metaboličkog sistema) kao kliničkog parametra dobro ilustruju brojna epidemiološka istraživanja, studije preseka ili prospektivni kontrolisani klinički eksperimenti koji su u osnovi koristili ovaj pokazatelj stanja zdravlja.

Blair sa saradnicima u jednoj propsktivnoj studiji u trajanju od 10 godina na oko 13 000 ispitanika pokazao je da su osobe sa niskim nivoom (VO_2)max. imale za oko 3,5 puta veću smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, ali i malignih u odnosu na grupu koja je imala srednji ili visoki nivo te sposobnosti. Takođe je ukazao da su osobe sa zadovoljavajućim stepenom (VO_2) max. imale manji broj poznatih faktora rizika za zdravlje (TA, dislipidemija, dijabetes i dr.)

U našoj studiji preseka (sistematski pregled), pripadnici VJ ($n=55$), slektirani po kriterijumu da je BMI veći od 25 kg/m^2 ($x=29,6 \text{ kg/m}^2$), prosečne starosti od 48,33 godine (40-52) u celini je imala nizak nivo (VO_2) max. u odnosu na očekivane prosečne vrednosti prema godinama starosti po klasifikaciji WHO ($p<0,001$). Prosek smanjenja (VO_2) max. je bio 18,48%, a najveće smanjenje je bilo i do 51,42%.

Ustanovljeno je da su ispitanici sa približno normalnom aerobnom sposobnošću ($26,55 \text{ ml/kg/min}$) imali blaži hormonalno metabolički poremećaj, meren preko; nivoa insulinemija (bazalno i nakon stimulacije); glikemija i OGTT; nivoa holesterola; triglicerida; Plazminogen aktivatora inhibitora (PAI) kao jednog od pokazatelja biološke efikasnosti insulina i indikatora procesa hemostaze, u odnosu na one u kojih je ta sposobnost značajnije snižena.

Najsuptilniji hormonalno - metabolički indikator snižene aerobne sposobnosti organizma ustanovljen je u povećanju nivoa bazalnih insulinemija i neadekvatnom stimulacijskom sekretornom odgovoru na orlano unetu glukozu. Zbog toga, izvršena podela ispitanika na grupu sa normalnim insulinemijama ($\text{NI}=22$) u odnosu na one sa hiperinsulinizmom ($\text{HI}=33$). Formirane grupe imale su značajno veću razliku u nivoima aerobne sposobnosti ($26,55$ vs $23,15 \text{ ml/kg/min.}$). Insulinemije; (NI vs HI) bazalne ($16,8$ vs $23,5 \text{ mIU/l}$), odnosno površina ispod stimulacione krive

insulinemija u OGTT ($293,65$ vs $428,73$ mm²). I ostali pokazatelji biološke efikasnosti insulina na adekvatan način su odražavali ovu funkcionalno-sekretornu vezu. U grupi NI prema HI srednje vrednosti glikemija ($4,5$ vs $5,3$ mmol/l), površina ispod krive OGTT ($39,3$ vs $44,5$ mm²), koncentracije holesterola ($7,5$ vs $8,3$ mmol/l) triglicerida ($4,0$ vs $5,2$ mmol/l) i PAI-a ($3,2$ vs $5,1$) dobro ilustruju taj odnos. Konačno, gupa ispitanika ($N=17$) koja je imala sve odlike metaboličkog sindroma X (najizraženiji aterogenezo potentan, hormonalno-metabolički poremećaj sa početnim kliničkim implikacijama - hipertenzijom) imala je najznačajnije snižen nivo aerobne sposobnosti, svega ($19,0$ ml/kg/min)!

Fiziološki ili funkcionalno usklađena veza između nivoa (VO_2)max. i efikasnosti hormonalno metaboličkih procesa u organizmu sa primarnom ulogom insulina u tim odnosima ima značaj teorijske osnove kojom se objačnjavaju pogubni uticaji niskog nivoa (VO_2)max. (sedenternosti) na zdravlje sa jedne strane i značajnih, povoljnih preventivno terapijskih efekata programiranih fizičkih aktivnosti kojima se povećava nivo (VO_2)max. s druge strane.

U našem prospektivnom, kontrolisanom kliničkom istraživanju ($n=15$ NIDDM na dijetetskom režimu), u kojem je putem individualno dozirane (75% (VO_2)max.), programirane (20 min. hodaње-trčanje i 25 min. vežbi aerobne gimnastike), svakodnevne fizičke aktivnosti, u toku 10 dana, ostvareno povećanje (VO_2)max. za $13,15\%$, (bez redukcije telesne mase) stečena je hormonalno-metabolička adaptacija; smanjene su bazalne i stimulisane insulinemije sa redukcijom površine ispod krive OGTT za $33,1\%$ uz poboljšanje glikoregulacije (normalizovana glikemije naše i izgled krive OGTT), reducirane su holesterolemije za $23,4\%$, trigliceridemije za čitavih $40,9\%$ sa porastom HDL holesterola za $23,25\%$. Smanjena je opšta koagulabilnost krvi, umanjena trombocitna agregabilnost za 29% , (in vitro i in vivo), i povećana efikasnost fibrinolitičnog sistema za $12,73\%$ koja se održavala u stimulisanoj stanju i nakon 48h od zadnje fizičke aktivnosti.

U jednom drugom ispitivanju programirana fizička aktivnost koje je uvećala aerobnu sposobnost NIDDM povećala je insulinsku senzitivnost merenu clamp tehnikom od $1,3$ na $2,4$ mg/kg/min/mU sa odgovarajućim poboljšanjima metaboličke kontrole.

Adaptivno indukovane hormonalno metaboličke promene organizma u procesu uvećanja aerobne sposobnosti pod uticajem fizičke aktivnosti imaju fiziološki logičnu vezu.

Na pojednostavljen način ovaj odnos možemo, iz didaktičkih razloga, predstaviti kao jednostavnu jednačinu *physical fitness = metabolički fitness*. Praktičan značaj utvrđene veze je zbilja nemerljiv. Omogućava nam jednostavnu, jeftinu, neinvazivnu i široko primenjivu detekciju i kvantifikaciju latentnog a značajnog zdravstvenog (metaboličkog) rizika u hipokineziji, njegovu terapijsku korekciju i održavanje na zdravstveno optimalnom nivou

Saznanja o značajnim preventivnim i terapijskim zdravstvenim efektima dostizanja i održavanja *prosečnog* nivoa fizičke sposobnosti smatraju se epohalnim dostignućima medicine i ubrajaju se u najznačajnija u ovom veku. Jer od njihove primene u praksi mogu se očekivati mnogo veći povoljni pomaci u globalnom unapređenju zdravlja stanovništva nego od primene bilo kojeg do sada otkrivenog leka ili preventivnog sredstva.

Postoje neki opšti principi za programiranje fizičke aktivnosti aerobnog karaktera: 1) učestalost vežbanja; 3-5 dana u nedelji, ili svakodnevno; 2) intezitet vežbanja; 60-90% maksimalne frekvencije srčanog rada ili 50-85% (VO_2)_{max.}; 3) trajanje vežbanja; 20-60 min. kontinuirane aerobne fizičke aktivnosti. Za osobe sa startno niskim (VO_2)_{max.} preporučuju se aktivnosti nižeg do umerenog inteziteta, a dužeg trajanja. Time se obezbeđuje lakše podnošenje opterećenja i umanjuje potencijalni zdravstveni rizik.

U praktičnom radu problem može predstavljati metodologija merenja (VO_2)_{max.} jer lekari nisu edukovani za izvođenje ove dijagnostičke procedure. Za to se može obaviti dopunska edukacija, angažovanje kroz timski rad i saradnju; specijalista sportske medicine ili DIF-a, koji su stručni za sva pitanja programiranih fizičkih aktivnosti.

Na VMA postoji Ambulanta za dijagnostičko terapijsku primenu programiranih fizičkih aktivnosti koja radi po ovoj metodologiji, a otvorena je za saradnju.

Najracionalnija je, ipak, primena odgovarajućeg savremenog medicinskog uređaja (najavljuje se industrijska proizvodnja patentiranog kompjuterizovanog uređaja za automatsko individualno doziranje i primenu

fizičke aktivnosti, preventivno-terapijske namene). Autor je rukovodilac medicinskog istraživačkog tima koji je realizovao i prezentirao laboratorijski prototip ovog ergobicikla „*Biocoda*®“.

„*Biocoda*®“ originalni, kompjuterizovani uređaj, autonomno, bezbedno i jednostavno, automatski obavlja dijagnostičku proceduru merenja (VO^2) max, a potom koristeći taj podatak, programira optimalni intezitet i trajanje treninga. Kontinuirano se prati frekvencija srčanog rada kao pokazatelj unutrašnjeg opterećenja (radni puls) kojem se automatski prilagođava potreban nivo spoljašnjeg opterećenja u svim režimima rada.

Uređaj predstavlja dragoceno dijagnostičko sredstvo i instrument za primenu optimalne, individualno dozirane fizičke aktivnosti, programirane za povećanje (VO^2) max te ima veliku indikacionu širinu u medicini, sportu, rekreaciji i rehabilitaciji.

Smatramo da je uvođenje i primena (VO_2) max. kao parametra za procenu stanja zdravlja od izuzetnog značaja i predstavlja nužnost za buduće vreme koje je promovisano od strane WHO u eru prevencije, čuvanja i unapređenja zdravlja nasuprot dosadašnje ere koju odlikuje terapija.

Fizička aktivnost, adekvatno primenjena, predstavlja fiziološki stimulator u aktiviranju gotovo svih organskih sistema, hormonskih i metaboličkih procesa kojima sa adaptivno uvećava njihova funkcionalna sposobnost što se ilustruje povećanjem nivoa opšte fizičke (aerobne) sposobnosti.

Zbog toga, merenjem maksimalne kiseoničke potrošnje možemo suditi o funkcionalnim kapacitetima određenih organskih sistema, organa, pa i hormonalno-metaboličkih procesa u celini. Određivanje (VO^2) max međutim, nema samo navedenu dijagnostičku vrednost, nego je njen značaj u individualnom doziranju optimalnog inteziteta fizičkog opterećenja i proceni postignutih efekata njene primene suštinski. Drugačije rečeno, samo pomoću (VO^2) max možemo postaviti indikaciju za primenu fizičke aktivnosti, odrediti optimalnu dozu u primeni iste i konačno proceniti ostvareni efekat u svakom pojedinačnom slučaju.

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) i Medjunarodno udruženje za sportsku medicinu (FIMS) su krajem 1995. godine uputili zajedničku deklaraciju (apel) svim vladama sveta u kojoj konstatuju da je

snižena fizička aktivnost fenomen svetskog značaja. Prisutna je u dece i odraslih. Sedenteran način života se sada smatra najvažnijim faktorom lošeg zdravlja i nepotrebnog umiranja. Zbog toga preporučuju da redovnu dnevnu fizičku aktivnost treba ustanoviti kao kamen temeljac zdravog životnog stila.

Odnos prema ovom globalnom zdravstvenom problemu čovečanstva nameće potrebu da se i o programiranim fizičkim aktivnostima, odnosno njihovim mogućnostima u preventivno-terapijskoj primeni iz osnove promeni, i to u najskorijem roku. Dosadašnja uopštena, načelna i neobavezujuća pravila, po tom pitanju, nisu dovoljna da se sadašnje nepovoljno stanje značajnije promeni. Lekari i za ovu oblast svog profesionalnog rada moraju primenjivati metodologiju stručne dijagnostike i opštih terapijskih principa koji se inače primenjuju u medicinskoj nauci i internoj medicini posebno.

Povećanje funkcionalne sposobnosti pod uticajem fizičke aktivnosti ne odnosi se samo na zdrave, već i one kod kojih postoje određena patološka stanja, pa i dijabetes. Uslov je da individualno doziranom, programiranom fizičkom aktivnošću uvećamo (VO^2) max. Tako stečeno povećanje opšte aerobne sposobnosti omogućavaju, najpre hormonalno-metabolička i funkcionalna, a potom i adekvatna morfološka adaptacija angažovanih organskih sistema. Ostvareni efekti se moraju održavati ponavljanjem adekvatne fizičke aktivnosti, jer se u protivnom, posle određenog vremena gube. Dokazano je da imobilizacija u krevetu preko 14 dana smanjuje broj i afikasnost receptora za insulin što pogoršava toleranciju na glukozu.

Snažno sinergijsko dejstvo insulina i fizičke aktivnosti opravdava stav onih istraživača koji ovu aktivnost vrednuju kao **idealno antidiabetično sredstvo**, jer sve pozitivne efekte ostvaruje bez opterećenja sekretorne aktivnosti pankreasa. Primenjena u periodu pre ispoljavanja dijabetesa, faza insulinske rezistencije i funkcionalnog hiperinsulinizma, fizička aktivnost može imati značajno **preventivno dejstvo** jer su ovi poremećaji u toj fazi potencijalno reverzibilni.

U osoba sa **prekomernom telesnom masom**, ako postoji i hipokinezija, njihov simbiotski uticaj na abnormalnost hormonalno metaboličkih procesa, čini da, uz ostalo, kvalitet zdravlja i prognoza njegovog očuvanja

bivaju višestruko pogoršani. S druge strane, dokazano je da osobe sa definisanim faktorima rizika za zdravlje (holesterol, hipertenzija, pušenje, stres) imaju značajno manje reperkusije na stanje zdravlja i prognozu u celini ako održavaju (VO_2) max na adekvatnom nivou.

Sve su to elementi koji se moraju imati na umu kada se razmatraju sva pitanja gojaznosti i kao opšti zdravstveni problem i kao strategija lečenja i trajna odlika u projektovanju daljeg individualnog životnog stila.

Ignorisanje ovih činjenica nužno nas ograničava u shvatanju gojaznosti kao opšte zdravstvenog problema i usmerava na terapijsku stranputicu u vidu zavodljive zamke da se samo dijetetskim ograničenjima, u raznim varijantama, pokušava rešiti pitanje viška kilograma. Takva nastojanja i pored patofiziološke nelogičnosti i jednostranosti, trenutno su preovlađujući trend lečenja koji snažno promovišu markentiški zavodljiva efikasnost najrazličitijih, često problematičnih, prirodnih ili sintetisanih hemijskih spojeva ili preparata.

Praktične posledice takvog pristupa su zdravstveno neprihvatljive uz već dokazanu neefikasnost usled kampanjske nedoslednosti; razočarenja, visokog stepena odricanja, lošeg subjektivnog osećaja, konačno i na taj način postignuti efekti su nestabilni i kratkotrajni.

Programirana fizička aktivnost, kao elemenat savremenog životnog stila koja se programira i izvodi sa ciljem održavanja nivoa (VO_2) max. na zdravstveno optimalnom nivou (prosečne vrednosti), kao modulator hormonalno metaboličkih zbivanja u gojaznih osoba, stoga, ima dodatnu važnost i značaj. Ona uz dijetu ili bolje rečeno usklađenu ishranu, mora se ugrađivati u osnovu budućeg *životnog stila*. Time se postiže trajan i značajan sinergistički povoljan efekat najbitnijih činioaca gojaznosti na koje možemo svojom voljom uticati. Ostvareni efekti u redukciji telesne mase odnose se isključivo na račun masnog tkiva dok je funkcionalnost mišića i parenhimskih organa ne samo očuvana nego i unapređena. Pacijent se oseća bolje, snažniji je, čiliji sa uvećanim psihofizičkim potencijalima i probuđenim optimizmom.

Pri tome je važno istaći da samo na ovaj način, integralno, uz individualni pristup sagledavanja, koji uvažava objektivne uslove, okolnosti, sklonosti, edukacione i motivacione mogućnosti, može se fundirati *trajno* rešavanje viška kilograma. Uvažavanje svih ovih elemenata uz stručan,

istrajan i fleksibilan rad lekara, praktično u svim uslovima, omogućava preciznu metodologiju rada kojom se obezbeđuje medicinsku uspešnost.

Našom metodologijom rada moguć je izbor vrste programiranih fizičkih aktivnosti (uslovi i sklonost) uz doziranje inteziteta, trajanja, obima i intervala ponavljanja s ciljem da se uveća ili održava (VO_2) max. na prosečnom nivou. Programiranje fizičkih aktivnosti je postupak njihovog prilagođavanja biološkim karakteristikama; polu i godinama starosti, kao i funkcionalnim sposobnostima (kondiciji ili preciznije (VO_2) max. i zdravstvenom stanju) svih učesnika. Moraju se uvažavati opšte važeće kontraindikacije i ograničenja za primenu fizičkih aktivnosti, sa napomenom da se principom individualnog doziranja i programiranja obezbeđuje optimum zdravstveno povoljnih efekata uz minimum mogućih štetnih posledica ili rizika.

Obzirom na terapijski cilj i potrebu za trajnu primenu programiranih fizičkih aktivnosti (stvaranje i održavanje adaptivnih promena) i kada ne postoje zdravstvena ograničenja izboru vrste fizičke aktivnosti (sklonosti, uslovi) mora se posvetiti dužna pažnja. Danas se smatra da je za objektivnu procenu aerobnih efekata pojedinih programa fizičke aktivnosti neophodno njihovo sprovođenje i praćenje u periodu od 15 do 20 nedelja. Kod sedenternih i starijih ispitanika može biti potrebno nekoliko nedelja za navikavanje na režim vežbanja.

ZAKLJUČAK

- Programirana fizička aktivnost, kojom se povećava (VO_2) max, značajno podstiče efikasnost metaboličkih zbivanja u organizmu sa suštinskom ulogom **aktiviranja insulina**, centralnog medijatora ovih procesa.
- Ostvareni efekti po karakteru, obimu i intezitetu predstavljaju značajnu **terapijsku činjenicu** u metabolički kompezovanoj fazi insulinnezavisnog dijabetesa, a u fazi asimptomatske insulinske rezistencije (hiperinsulinizma) mogu imati dragocenu **preventivnu ulogu**.
- Programirana, individualno dozirana fizička aktivnost, redovno primenjivana s pravom se može nazvati **idealnim antidijabetičnim sredstvom** koje je racionalno, jeftino i može se primenjivati u svim uslovima, praktično trajno.

- Povećana metabolička efikasnost hormonalno-enzimskih sistema, uz ostale povoljne efekte, sinhrono i značajno deluje na najvažnije procese *aterogeneze*.
- *Nisku aerobnu sposobnost* treba tretirati kao značajan samostalni *faktor rizika za zdravlje* pa i za nastanak insulinnezavisnog dijabetesa i arterioskleroze. To je istovremeno faktor na koji se može povoljno terapijski uticati na prirodan, fiziološki način, praktično doživotno.

Literatura:

1. Dragojević R, Kičić M, Janjić M, Lazić R, Vudro R, Holcer K.: Uticaj lake, kratkotrajne fizičke aktivnosti na fibrinolizu i agregaciju trombocita u dijabetičara. *Vojnosanit Pregl*, 1977;34(6): 452-457.
2. Dragojević R. Aerobna sposobnost - Nivi dijagnostni parametar u proceni stanja zdravlja. *Vojnosanit Pregl*, 1997;54(5):479-481.
3. Dragojević R, Živanić S, Životić-Vanović M, Dimitrijević B, X syndrome and physical activity. The Book of Abstracts 9th Congress of Sports Medicine of Balkan; 15-18 june 1995, Belgrade, 1995:131.
4. Dragojević R, Životić-Vanović M, Živanić S, Rakočević-Savčić Lj, Dimitrijević B.: Slaba fizička kondicija bitan faktor rizika za stanje zdrav-lja. U: Potrebe, ciljevi i prvci razvoja fizičkog vaspitanja u vojsci Jugoslavije, saopštenja za naučni skup, 9 juni 1993, Generalštab vojske Jugoslavije, 1993:29-33.
5. Dragojević R. Živanić S. Životić-Vanović M. Vuksanović M.: Biocoda-savremeni medicinski uređaj za suzbijanje nepovoljnih zdravstvenih efekata hipokinezije (demonstracija za praktičnu primenu). U: zbornik sažetaka Jugoslovenski simpozijum sa međunarodnim učešćem; Kardiovaskularni sistem i fizički napor; 16-17 maj1997, Zrenjanin 1997: 77-78.
6. Dragojević R. Fizička sposobnost i metabolička efikasnost-klinički značaj. (uvodno predavanje). U: Zbornik radova IV Kongres interne medicine Jugoslavije 30 septembar - 5 oktobar 1997, Igalo, 1997:162-165
7. Dragojević R.: Uticaj dozirane fizičke aktivnosti umerenog inteziteta na eke aterogene činioce u insulin-nezavisnih dijabetičara. Doktorska disertacija. Vojnomedicinska akademija, Beograd, 1992.
8. Berntrop K., Lindgarde F, Malmqvist J.: High and low insulin respondres; Relation to oral glucose tolerance, insulin secretion and physical fitness. *Acta Med Scand* 1989. 216:111-117.

9. Blair S N, Kohl H, Paffenberger R S, et al.: Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of health men and women. JAMA 1989.17:2395-2401,

10. Cadefan J., Casademont J et al.: Biochemical and histochemical adaptation to sprint training in young athletes. Acta Scand. 1990.140:3, 341-351.

11. De Fronzo A,R. Fertanini E.: Insulin Resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diab. Care 1991. 14:3,173-194.

12. Felig Ph., Koivisto V.: The metabolic response to exercise. In Therapeutics Through Exercise, Lowental T.D. Eds New York Library of Congress Cataloging, Grune-Stratton, 1979, pp.1-20.

13. Joint position statement.(FIMS and WHO): The World of Sports Medicine 1995.1:4-5.

14. Koivisto V. A. Ebeling P, Sovijarvi A., Bourey R.A.: Enhanced insulin sensitivity in the athletes: increased muscle blood flow and Glut-4 protein content. Diabetol. 1992. 35 (1) :I-IV, A53,

15. LeBlanc J.,Tremblay A., Richard D., Nadeau A.: Daily variations of plasma glucose and insulin in physical trained and sedentary subjects. Metabolism, 1983. 32:552-557,

16. Sato Y., Iguch A., Sakamoto N.: Biochemical determination of training effects using insulin clamp technique. Horm Metabol Res. 1984.16:438-486,

17. Trovati M., Carta Q., Cavalot F: Influence of physical training on blood control, glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Care, 1984. 7:416-420,

18. Reaven G M.: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia: role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. Diabet Metabol 1991. 17:78-86.

ENDOKRINE HIPERTENZIJE

Milica Nešović

Sažetak: Hipertenzija izazvana povišenim koncentracijama cirkulišućih presornih hormona retka je u opštoj populaciji i među hipertenzivnim bolesnicima, ali je veoma značajna, jer blagovremenom dijagnostikom i adekvatnom terapijom dolazi do kompletnog izlječenja hipertenzije, sprečavaju se fatalne komplikacije i otkrivaju članovi porodice u familijarnim formama ovih hipertenzija. Klasično definisane endokrine hipertenzije su pre svega nadbubrežnog porekla: aldosteronizmi, feohromocitom, Cushingov sindrom ili enzimski deficiti u sintezi mineralokortikosteroida. Šire gledano, svi oblici hipertenzije, bilo primarne ili sekundarne, mogu se smatrati endokrinim zbog promenjenih kvantitativnih ili kvalitativnih hormonskih akcija.

Uvod: Poseban entitet endokrinih hipertenzija bio je nepoznat do 1950. godine, iako je prvi opis feohromocitoma dat još 1927. godine i Cushingovog sindroma 1932. godine. Danas je izučavanje ovih hipertenzija veoma opširno i multidisciplinarno, jer je poznavanje patofizioloških zbivanja vezanih za ove hipertenzije veoma blisko razumevanju i iznalaženju etiopatogeneze esencijalne ili primarne hipertenzije. Klasifikacija endokrinih hipertenzija obuhvata sve hipertenzije, kako esencijalnu ili primarnu, tako i one koje su isključivo posledica patološki visokih koncentracija hormona. Međutim, samo četiri hormona imaju nesumnjiv, dokazan i direktan uticaj na krvni pritisak. To su aldosteron, angiotenzin II, kateholamini i kortizol, jer njihove niske koncentracije dovode do hipotenzije, a visoke do hipertenzije. Ako bi smo pošli od ovoga, onda bi

smo imali samo četiri modela endokrinih hipertenzija (šema 1)

Šema 1.
Endokrine hipertenzije

HIPERTENZIJA	HORMON
FEOHROMOCITOM	KATEHOLAMINI
PRIMARNI ALDOSTERONIZAM	ALDOSTERON
RENIN SEKRETUJUĆI TUMOR	ANGIOTENZIN II
CUSHINGOV SINDROM	KORTIZOL

Ovako pojednostavljena i razumljiva podela endokrinih hipertenzija neprihvatljiva je u svetlu poznavanja novih mehanizama dejstva steroidnih hormona, genetskih izučavanja hipertenzije, svakodnevnog otkrivanja lokalnih parakrinih, autokrinih i interkinih faktora rasta i novih terapijskih mogućnosti.

FEOHROMOCITOM

Najozbiljnije hitno stanje u endokrinologiji i po život najugrožavajuće jeste feohromocitom. Srećom, reč je o vrlo retkim tumorima hromafinog tkiva koji uzrokuju dramatične krize kod bolesnika. Zbog toga je neophodno da se svaka klinička sumnja na postojanje feohromocitoma potvrdi ili negira, jer blagovremena dijagnostika i uklanjanje tumora koji oslobađa kateholamine spasava život bolesniku, dovodi do kompletnog izlječenja hipertenzije i upućuje na detekciju članova porodice, ako je feohromocitom u sklopu multupne endokrine neoplazije (MEN) IIb ili IIa. Postoje stanja koja veoma podsećaju na feohromocitom, a javljaju se kod naglog prekidanja Clonidina (katapresana)-alfa 2 centralnog adrenergičnog receptorskog agoniste, ili pri naglom prestanku uzimanja alkohola kod dugogodišnjih alkoholičara i, retko, pri primeni monoaminooksidaznih inhibitora.

Hipertenzija u feohromocitomu ima svoje posebnosti i svi feohromocitomi nisu uvek praćeni hipertenzijom. Većina bolesnika sa feohromocitomom ima uspostavljenu hipertenziju (oko 2/3) koja je refraktarna

na medikamentno lečenje, što je karakteristika svih sekundarnih hipertenzija. Samo trećina bolesnika ima paroksizmalne hipertenzivne krize koje se javljaju spontano ili bivaju isprovocirane medicinskim intervencijama, lekovima, anestezijom, operacijom ili porođajem. Napadi se mogu javljati retko ili mogu biti vrlo učestali u toku dana, obično traju nekoliko minuta, retko satima i karakteriše ih glavobolja, znojenje, lupanje srca, bledilo i uznemirenost. U takvim situacijama nalazi se visoka hipertenzija, tahikardija i nekada skok glikemije. Tumori sa predominantnim oslobađanjem adrenalina i dopamina, što je vrlo retko, ne daju hipertenziju.

Incidenca feohromocitoma u hipertenzivnoj populaciji vrlo je mala i kreće se od 0,02 - 0,5%. Feohromocitom je izuzetno redak kod dece. 10% feohromocitoma je bilateralno, 10% je maligne prirode i 10% je u sklopu MEN. Pored toga, feohromocitom može da bude udružen sa drugim bolestima i stanjima kao što su Carneyova trijada, neurofibromatoza (1%) i Von Hippel-Lindauv sindrom. Ovi hromafini tumori su najčešće lokalizovani u meduli nadbubrega (90%), manji su od 10 cm i lakši od 10 grama. Ekstramedularne lokalizacije su retke i mogu biti na vrlo različitim mestima, što otežava dijagnostiku ovih tumora (pretkomora srca, karotidni sinus, mokraćna bežika i sl.).

Imunohistohemijski se u većini feohromocitoma mogu identifikovati drugi hormoni pored kateholamina. Najčešće su to ACTH, opioidni peptidi, somatostatin, neuropeptid Y, VIP, kalcitonin, GHRH, ADH, interleukin 6, IGF II, gastrin, neurotenzin, galanin, enkefalini, serotonin i drugi, tako da daju kliničku sliku ektopične hormonske sekrecije (S. Cushing, hiperkalcemiju i druge sindrome). Kosekrecija ovih peptida sa kateholaminima značajno utiče na kliničko ispoljavanje bolesti i medikamentnu pripremu bolesnika za operativno lečenje.

Feohromocitomi uglavnom sekretuju noradrenalin, dok se normalno iz medule oslobađa više adrenalina (85%). Sekrecija hormona iz tumora može biti veoma varijabilna, epizodična i progredijentna. Iz tih razloga simptomi i znaci mogu biti nespecifični pa su moguće greške i lutanja u dijagnostici. Veoma retko se sreće klasična slika koja je lako prepoznatljiva sa jakim glavoboljama, tahikardijom i znojenjem. Ortostatska hipotenzija se sreće u 40 odsto slučajeva i patognomonična je za ovaj tumor, jer je posledica desenzitacije adrenergičnih receptora ili hipovolemije zbog

vazokonstrikcije. Visoke koncentracije kateholamina kod bolesnika izazivaju paničan sindrom, često se javlja bledilo, tremor i gubitak u težini. Metabolički uticaji kateholamina odražavaju se naročito na ugljene hidrate. Smanjenjem insulinske sekrecije i oslobađanjem endogene glukoze iz glikogenskih rezervi u jetri dolazi do pojave hiperglikemija, glikozurije ili intolerancije na glikozu, pa se može posumnjati na šećernu bolest kod ovih bolesnika.

Osnovna procedura u dijagnostici feohromocitoma je određivanje urinarne ekskrecije kateholamina i njihovih metabolita. Najčešće korišćen način je određivanje u 24 h urinu, ali je moguće i sakupljanjem urina u kraćem vremenskom periodu. Metode određivanja su radioenzimska, uglavnom za koncentracije u plazmi i HPLC (tačna hromatografija pod visokim pritiskom) sa elektrohemijском detekcijom (EC) za urinarne i kateholamine u plazmi. Najstarija i najviše primenjivana je fluorometrijska metoda za urinarne kateholamine. Spektrofotometrijska metoda za određivanje metanefrina i VMA još uvek je u upotrebi i doprinosi dijagnostici.

Kada je reč o testovima, napominjemo da su stimulacioni (histaminski, tiraminski i glukagonski) korišćeni, napušteni, ponovo uvedeni i konačno u kliničkoj upotrebi skoro nestali. Razlozi su pre svega njihov veliki rizik za bolesnika i visok procenat lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. Konačno, samo kod visoke sumnje na postojanje feohromocitoma u članova porodice kod kojih je već postavljena dijagnoza MEN IIa i b preporučuje se glukagonski test, ali uz pripremu bolesnika sa alfa adrenergičnim blokatorima kao u preoperativnoj pripremi. Danas se primenjuju supresioni testovi: Pentolinium, klonidinski i modifikovan klonidinski test (klonidin - spavanje). Primarna hipertenzija sa povišenim kateholaminima na ovaj način može se isključiti kao feohromocitom. Određivanje hromogranina A u plazmi omogućava dopunsku dijagnostiku feohromocitoma jer je on kod ovih bolesnika deset puta viši nego kod bolesnika sa primarnom hipertenzijom. Kako su feohromocitomi veliki tumori, njihova vizualizacija je moguća ultra zvukom uz dodatna radiološka ispitivanja kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom. U izboru vizualizacione metode specifičnija je magnetna rezonanca od skenera. U ekstraadrenalnoj lokalizaciji feohromocitoma, metoda izbora je MIBG (metjodbenzil-

gvanidin), pošto ovaj izotop vezuje hromafino tkivo. Lečenje je operativno jer se postiže potpuno izlečenje svih bolesnika sa benignim feohromocitomom. Operativni uspeh, perioperativni morbiditet i mortalitet zavise od pripreme bolesnika. Medikamentna priprema uključuje neselektivni alfa receptorski antagonist - fenoksibenzamin koji formira stabilnu kovalentnu vezu sa receptorom dovodeći do ireverzibilne inhibicije. Fenoksibenzamin (Dibenziran) se postepeno uvodi, jer smanjujući periferni otpor a ne menjajući oslobađanje noradrenalina iz nervnih završetaka, može da izazove tahikardije kod bolesnika. Početne doze su 5 do 10 mg dnevno (podeljeno u dve i više doza) uz stalnu korekciju doze do postizanja normotenzivanog stanja. Individualne doze su različite i kreću se od 20 do 200 mg. Alternativna terapija fenoksibenzaminu je selektivni alfa adrenergični blokator prazosin (Vasoflex) koji se pokazao efikasnim sa manjim neželjenim dejstvima kao što je tahikardija i ortostatska hipotenzija, ali njegovo dejstvo je kraće i obično ne pokriva ceo operativni period, što mu je nedostatak. Interesantno je da samo kod bolesnika sa feohromocitomom prazosin izaziva značajan pad krvnog pritiska, dok u primarnoj hipertenziji to nije slučaj. Beta adrenergični blokatori su dodatna terapija koja se uvodi samo kada za to postoje indikacije: tahikardija, aritmije i visok hematokrit i uvek posle postignute alfa adrenergične blokade. Alfa-metilpara-tirozin ili metirozin su inhibitori enzima u početnoj fazi sinteze kateholamina (onemogućavaju hidrosilaciju tirozina u DOPA), zbog čega se koriste za preoperativnu pripremu ili kao trajna terapija u kontroli hipertenzije inoperabilnih ili malignih feohromocitoma.

Hipertenzivne krize u feohromocitomu povoljno reaguju na lečenje natrijum nitroprusidom.

PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

Mineralokortikoidne hipertenzije (MCH) su multifaktorijalne. Pre svega, spadaju u grupu hipervolemijskih hipertenzija jer su zavisne od natrijuma i volemije. Reapsorpcija natrijuma i vode uz gubitak kalijuma i magnezijuma dovodi do povećanja atrijalnog natriureznog faktora (ANF) koji dovodi do izmicanja natrijuma aldosteronu. Posle ovih početnih događaja dolazi do razvoja perifernog otpora uz normalan minutni volu-

men srca i frekvencu. Istovremeno se povećava permeabilnost membrana glatkih mišića krvnih sudova za natrijum i pridružuju se centralni efekti aldosterona za porast krvnog pritiska. Mineralokortikoidi, pre svega aldosteron, dovode do gubitka kalijuma i H^+ jona pre svega bubregoma, ali i preko pljuvačnih i znojnih žlezda i gastrointestinalnog trakta. Hipokalemija je zato važan nalaz koji upućuje na aldosteronizam sa senzitivnošću 75 do 90% u hipertenzivnoj populaciji. U smanjenom unosu natrijuma hipokalemija može biti maskirana, ali se ispoljava posle četiri dana unosa šest i više grama soli. Hipokalemija je uvek praćena visokom kaliurezom i niskim reninom u plazmi (PRA) koji se ne menja na fiziološke stimulatore. Merenje aldosterona u plazmi ujutru pruža značajne informacije u dijagnostici aldosteronizma. Uzroci MCH mogu biti različiti, ali najčešće je to aldosteronom ili bilateralna hiperplazija zone glomeruloze kore nadbubrega (šema 2).

MCH se klinički nikada ne prezentuje kao urgentno stanje. Veličina hipertenzije nije uznemirujuća ni za bolesnika ni za lekara. To su stalne hipertenzije koje se slučajno otkrivaju i imaju osobinu refraktarnosti na primenjenu terapiju (osim na diureti).

Šema 2.

Sindrom primarnog aldosteronomizma

ADENOM - ALDOSTERONOM
AUTONOMNI
OSETLJIV NA PROMENE RENINA
ADRENOKORTIKALNA HIPERPLAZIJA
IDIOPATSKI ALDOSTERONIZAM (IHA)
DEXAMETASON SUPRESIBILNI ALDOSTERONIZAM (DSH)
PRIMARNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA (PAH)
ADRENOKORTIKALNI KARCINOM
EKTOPIČNA SEKRECIJA ALDOSTERONA

Aldosteronom (Conov sindrom): Otprilike 2/3 do 3/4 bolesnika sa dijagnostikovanim aldosteronizmom ima adenom. Češći je kod žena, sreće se između tridesete do pedesete godine života (mlade osobe imaju IHA). Nalazi se visok aldosteron ujutru i njegov prekursor 18 hidroksideoksikor-

tikosteron (18 OHB) sa padom tokom dana, oponašajući dnevni ritam ACTH i kortizola. Opterećenje natrijumom (oralno ili infuzijom: 1,25 - 2 l NaCl za 90 min) malo spušta koncentracije aldosterona i 18 OHB, a postinfuzioni odnos kortizol/18 OHB ostaje visok (viši nego u hiperplaziji). Davanje spironolaktona ne menja koncentracije aldosterona i prekursora jer se intraćelijski uključuje u biosintetski put mineralokortikoida. Međutim, u adenomu spironolakton koriguje kalijum i normalizuje krvni pritisak (u dozama od 100 do 400 mg). Odsustvo ovog povoljnog efekta spironolaktona upućuje na drugi uzrok hipertenzije, i sa velikom verovatnoćom isključuje aldosteronom. Vizualizacija ovog adenoma je delikatna jer se radi o vrlo malim tumorima, tako da se ultra zvukom retko može naći, a CT i magnetna rezonanca daju bolje rezultate (70 do 90% pouzdanost). Zlatni standard u diferencijalnoj dijagnozi je venska kateterizacija adrenalnih vena sa praćenjem koncentracija aldosterona, prekursora i kortizola. Lečenje je operativno, uz prethodnu pripremu sa spironolaktonom.

Idiopatski aldosteronizam (IHA): Ne postoji autonomnost aldosteronske sekrecije, ali se ispoljava prenaplašen odgovor na stimulaciju aldosteronske produkcije. Tačna etiologija i patogeneza nisu poznati. Spekulise se sa postojanjem hipertenzinogen/aldosteron stimulišućim faktorom, povećanom serotoninergičnom, a smanjenom dopaminergičnom centralnom kontrolom, ulogom dopamina (lokalno) i derivata proopiomelanokortina (alfa, beta, gama MSH, CLIP i dr.). Posebno je teško odvojiti ovaj sindrom od esencijalne hipertenzije sa niskom PRA, jer često nema hipokalimije i hipervolemije u IHA. U diferencijalnoj dijagnozi najpouzdanije je posturalno praćenje aldosterona, koji pri ustajanju prenaplašeno raste, i venska kateterizacija. Kod ovih bolesnika se operativno ne može rešiti primarni aldosteronizam, a i primena spironolaktona daje slabe rezultate. Leče se diureticima, antagonistima kalcijuma i ACE inhibitorima kao i primarna hipertenzija.

Deksametazonom supresibilni aldosteronizam je stanje veoma slično aldosteronomu, samo je koncentracija aldosterona ispod normalnih vrednosti. Nedostatak 17-alfa hidrosilaze veoma je redak poremećaj koji dovodi do hipertenzije, smanjene sinteze androgena i estrogena (pseudohermafroditizam kod dečaka i infantilizam devojčica). Usled enzimskog

deficita nema sinteze kortizola, visok je ACTH i maksimalno je stimulirana sinteza mineralokortikoida: deoksikortikosterona, 11-hidroksi-deoksikortikosterona, kortikosterona i 11-hidroksikortikosterona (prekursori aldosterona), ali nema završne sinteze aldosterona. Klinička slika je identična aldosteronomu. Davanje dexametasona suprimira ACTH i smanjuje sintezu mineralokortikoidnih prekursora tako da koriguje hipokalemiju, alkalozu i hipertenziju. 11-beta hidroksilazni nedostatak je takođe retka forma CAH u kojoj, zbog smanjene sinteze kortizola i visokog ACTH, postoji stimulacija mineralokortikoidne i androgene produkcije u nadbubregu. Pored hipertenzije i hipokalemije kod dečaka dolazi do preranog puberteta a kod devojčica do virilizacije. Lečenje je uspešno sa dexametasonom.

Idiopatski deoksikortikosteronski ekces javlja se porodično sa hipokalemijom, hipertenzijom i visokim koncentracijama ovog aldosteronskog prekursora. Ovakvi slučajevi se viđaju i kod karcinoma nadbubrega.

Izuzetno retko stanje kongenitalnog enzimskog nedostatka je 11-beta-hidroksisteroidni dehidrogenazni deficit. Ovaj enzim je neophodan radi konverzije kortizola u kortizon u bubregu da bi se sprečilo mineralokortikoidno dejstvo kortizola (100 puta ga ima više od aldosterona) na nivou mineralokortikoidnih receptora. Dexametazon koga mimoilazi akcija ovog enzima u bubregu efikasan je u sprečavanju hiperkortizolemije i time uslovljene hipertenzije. Unošenje likvorika ili karbenzolina koji inhibišu 11-beta-hidroksilaznu dehidrogenazu mogu da daju istu sliku kao i kod kongenitalnog deficita ovog enzima. O mogućnosti patogenetske uloge ovog enzima u primarnoj hipertenziji danas se dosta diskutuje.

GLIKOKORTIKOIDNE HIPERTENZIJE

Poznato je da endogeni i egzogeni hiperkorticismizam dovode do hipertenzije koja se po uklanjanju uzroka gubi. Verovatna patogeneza hipertenzije je da više presornih mehanizama različito ispoljenih dovode do različitih patofizioloških poremećaja i kliničkog ispoljavanja hipertenzije. Glikokortikoidi imaju slabe mineralokortikoidne efekte i u ovoj hipertenziji nedostaju glavne karakteristike MCH kao što su hipokalemija,

hipervolemija i povećanje izmenjivog natrijuma u organizmu. U endogenom hiperkorticizmu, naročito u ektopičnom ACTH zavisnom Cushingu i karcinomu nadbubrega, postoji uvek pored hiperkortizolemije i povišeno oslobađanje aldosterona i njegovih prekursora, tako da se u tim stanjima može govoriti o MCH. Isto tako je pokazano da posle kratkotrajnog davanja egzogenog ACTH ili kortizola dolazi do retencije natrijuma, antidiureze, povećanja volemije, skoka ANF i hipertenzije i to obično bez hipokalemije. Povišene vrednosti angiotenzinogena u hiperkorticizmu nisu razlog za hipertenziju jer ih ne prati poremećaj u reninangiotenzinskoj osovini (često je niska PRA ili normalna). Najvažniji je mehanizam direktnog dejstva kortizola na oštećenje metabolizma natrijuma, što ima za posledicu redistribuciju ovog elektrolita i hipervolemiju. Zatim, povećava se vaskularni odgovor na fiziološke stimulanse kao što su noradrenalin i angiotenzin II, kao i lokalnih vazokonstriktivnih faktora rasta endotela krvnih sudova. Steroidi smanjuju stvaranje i dejstvo hipotenzivnih supstanci kao što su prostaglandini, što takođe doprinositi razvoju hipertenzije.

Hipertenzija je stalna, ne dolazi do hipertenzivnih kriza i ne predstavljaju urgentno stanje ove hipertenzije. Pri primeni kortikosteroida u lečenju drugih bolesti dolazi već posle tri do pet dana do pojave hipertenzije, što bolesnika uplaš i uputi na lečenje. Prekidanje steroidne terapije dovodi do povlačenja hipertenzije. Međutim, ako je neophodno lečenje kortikosteroidima (leukemije, transplatacija organa i dr.) tada se hipertenzija reguliše antagonistima kalcijuma, diureticima i ACE inhibitorima.

Od svih endokrinih hipertenzija samo je feohromocitom urgentno stanje, delikatno za prepoznavanje i upućivanje na blagovremenu dijagnostiku. U našoj sredini se na feohromocitom najčešće sumnja zbog podatka koji dobijamo od bolesnika da ima skokove krvnog pritiska, a čiji je uzrok samoinicijativno smanjivanje doze antihipertenzivnog preparata ili još češće prekidanje lečenja.

Literatura:

1. Baxter J. D, Perloff D, Hsueh W, Biglieri E.G: The endocrinology of hypertension, u "Endocrinology and Metabolism, Eds: Ph. Felig, J.D, Baxter, & L.A. Frohman, McGraw Hill, 1995, 749-853.

2. Bravo E. L: Pheochromocytoma: New concepts and future trends, *Kidney Int* 40:544-556, 1991.
3. Frazer R, Davies D. L, Connell J. M. C: „Hormones and hypertension“, *Clinical Endocrinology*, 1989, 31:701-746.
4. Goldfien A.: „Adrenal medulla“ u *Basic & Clinical Endocrinology*, Grenspan F. S & Baxter J. D (Eds), Prentice-Hall International Inc, 1994, 370-390.
5. Golub M. S. , Tuck M: Diagnostic and therapeutic strategies in pheochromocytoma, *Endocrinologist* 2:101-105, 1992.
6. Gordon R.D, Stowasser M, Klemm S.A, & Tunny T.J: Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension u „Textbook of Hypertension“ (ed J.D. Swales) Blackwell Science, Oxford, 865-892, 1994.
7. Henry D. P & Pratt J. H: Pheochromocytoma from biochemical, pharmacokinetic and pathophysiologic point of view, u „Endocrine hypertension“ Biglieri E & J. C Melby (Eds), 1990, Raven Press.
8. Landsberg L. & Young J. B: „Catecholamines and the adrenal medulla“, u Wilson & Foster: *Williams textbook of endocrinology*, W. B. Saunders company, 1992, 621-705.
9. Milford D.V, Shackleton C.H.L. & Stewart P.M: Mineralocorticoid hypertension and congenital deficiency of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in a family with the syndrome of „apparent“ mineralocorticoid excess, *Clin Endocrinology*, 43:241-246, 1994.
10. Nomura K, Toraya S, Horiba N. et al: Plasma aldosterone response to upright posture and angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma, *JCEM* 75:323-327, 1992.
11. Robertson J.I.S & Ball S.G.: „Hypertension for the clinician“, W.B. Saunders Com, 175-233, 1994.
12. Sheps S. G, Jiang N, Klee G. G. , van Heerden J. A: „Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma“, *Mayo Clin Proc*, 65:88-95, 1990.
13. Stewart P.M, Eaker B.R, Holder G et al: 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome, *JCEM*, 80:3617-3620, 1995.
14. Vallotton M.B: Primary aldosteronism: part I and II Diagnosis of primary aldosteronism, *Clin Endocrinology* 45:47-52, 1996.
15. Vinson G.P & Anderson D.C.: „Adrenal glands, vascular system and hypertension“, *Society for endocrinology*, 227-252, 1996.

HIPOKALCEMIJSKI SINDROM

S. Đurica

Kalcijum je mineral koji je najviše zastupljen u organizmu. Smatra se da odrasla osoba, prosečne osteomuskularne građe, muškog pola, telesne mase 70 kg, ima oko 1 kg kalcijuma.

Dnevna potreba za kalcijumom je 800-1200 mg, što zdrava osoba obezbeđuje raznovrsnom hranom (sir, mlečni proizvodi, spanać i drugo zeleno povrće, pirinač i dr.) U trudnoći i tokom laktacije žena treba da unese 1000-1300 mg kalcijuma. Ako se hranom ne unosi dovoljno kalcijuma, dolazi do gubitka i endogenog kalcijuma gastrointestinalnog trakta, putem stolice u količini do 125-400 mg /24^h. U periodu rasta, kod dece, kalcijum se ugrađuje u kosti pa je ukupni bilans kalcijuma pozitivan. Kod odraslih, unošenje i gubitak kalcijuma su u ravnoteži. Međutim, kod starijih osoba, kao i u nekim oboljenjima, bilans kalcijuma je negativan ili zbog nedovoljnog unosa ili zbog povećanog gubitka kalcijuma.

Apsorpcija kalcijuma

Polovina unetog kalcijuma (0,5 gr ili 12,5 mola) aktivno se apsorbuje u digestivnom traktu, najvećim delom, u gornjim delovima tankog creva. Na proces apsorpcije utiču brojni činioci. Intestinalnu apsorpciju povećavaju parathormon (PTH), hormon rasta (HR), prethodno stanje hipokalcemije, aminokiseline (lizin i arginin), hidrosikiseline (mlečna i limunska kiselina), vitamina D, određena količina fosfata hrane, kao i svi činioci koji povećavaju kiselost u digestivnom traktu. Međutim, apsorpcija kalcijuma može biti umanjena u uslovima nedostatka PTH, HR, vit-

amina D, povećanja koncentracija kortizola, bilo da je nastao hipersekrecijom zone fascikulate kore nadbubrega ili je u većim količinama, dugotrajno, primenjen terapijski. Velike količine fosfata, nastalih iz unetih nukleoproteina i fosfoproteina, ili zloupotrebom lekova kod obolelih od ulkusne bolesti, umanjuju apsorpciju kalcijuma. Fitinska kiselina kod ljudi koji isključivo jedu crni hleb, takođe može umanjiti apsorpciju kalcijuma, kao i višak alkalnih sredstava (antacida). Velike količine fosfata ili masnih kiselina umanjuju apsorpciju kalcijuma, jer sa njim stvaraju nerastvorljive komplekse. Višak masnih kiselina kod osoba sa steatorejom nastalom zbog nedostatka pankreasne lipaze (akutni i hronični pankreatitis) dovode do smanjenja apsorpcije kalcijuma. Tokom starenja zbog smanjenja vitamina D i promenjenih svojstava intestinalne sluznice, apsorpcija kalcijuma se smanjuje i nastaje hipokalcemija.

Raspodela kalcijuma i fosfora u organizmu

Oko 99% kalcijuma mineralizuje kosti u obliku neorganskih kompleksnih soli hidroksiapatita. Kalcijumove soli u kostima imaju mehaničku i metaboličku ulogu, a kalcijum kostiju predstavlja i značajan rezervoar koji omogućava očuvanje stalne koncentracije kalcijum jona u ekstraćelijskom prostoru.

U plazmi kalcijum se nalazi u tri fizičko-hemijska oblika: oko 45% kalcijuma je vezano za proteine, dinamički uravnoteženo za albumin (80%) ili globuline (20%). Oko 10% kalcijuma je u vidu difuzibilnih kompleksa sa citratima, laktatima, fosfatima i bikarbonatima. Oko 45% kalcijuma plazme je difuzibilan, jonizovani kalcijum, raspoređen uglavnom ekstracelularno a manje intraćelijski. Jonizovani kalcijum povećavaju stanja acidoze, smanjuje ga alkalozu. Ova frakcija zavisi od koncentracije proteina seruma, a regulisana je parathormonom, negativnom povratnom spregom.

Uloge kalcijuma u organizmu

Kalcijum ima značajnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima organizma; određuje mineralizaciju skeleta, utiče na intraćelijski metabolizam kao koenzim nekih enzima, čime modulira njihovu aktivnost (adenil ciklaze, fosfodiesteraze), reguliše propustljivost ćelijske membrane,

određuje aktivnost kontraktilnih supstancija mišića, kao i stepen neuro-mišićne razdražljivosti na nivou oslobađanja medijatora neuromuskularnog prenosa signala-acetilholina. Kalcijum takođe doprinosi hemostazi u složenoj kaskadi procesa koagulacije. U glatkim mišićima aktivira kontrakcije miozinskih niti miofibrila vezom sa troponinom, a u drugim ćelijama reverzibilno sa kalmodulinom, proteinom koji vezuje kalcijum. Jon kalcijum ima i značajnu ulogu u interće-lijskim komunikacijama adhezijom.

Koncentracija kalcijuma u plazmi

Normalna koncentracija kalcijuma plazme je oko 2,5 mM/L (2,12 - 2,62) ili približno 9 - 11 mg%. Veoma male varijacije nivoa ovog katjona u plazmi potvrđuju njegov doprinos homeostazi. U plazmi je prisutan kao: jonizovani, difuzibilni kalcijum, slabo difuzibilni u kompleksima sa citratom i fosfatom i kao nedifuzibilni kalcijum.

Fiziološki značaj, koji karakteriše kalcijum, ima jonizovani kalcijum, a ne ukupni kalcijum. Jonizovani kalcijum se određuje u uzorcima arterijske krvi u pouzdano poznatom pH i koncentracije proteina plazme u uslovima kada nema venske staze.

Nedifuzibilna frakcija je vezana uglavnom za albumin. Između pomenutih frakcija postoji dinamička ravnoteža. Na nju utiče koncentracija proteina plazme i hemijska reakcija (pH) plazme. U stanjima alkalozе, respiratorne (nastale hiperventilacijom) ili metaboličke (povraćanje i dr.) dovodi do vezivanja kalcijuma za proteine plazme i do smanjenja jonizovanog kalcijuma, tako da može da nastane tetanija u alkalozі, iako je ukupni kalcijum u granicama dozvoljenog za primenjeni metod određivanja. U acidozi (akutna i hronična respiratorna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija, ketoacidoza i dr.) povećava se oslobađanje kalcijuma iz kostiju u obliku jonizovanog kalcijuma ekstraćelijske tečnosti.

Izlučivanje kalcijuma

Zdrava osoba izluči oko 400 mg kalcijuma na dan urinom i oko 125 do 400 mg fecesom. U stanjima produžene acidoze gube se veće količine kalcijuma, što može uzrokovati osteomalaciju. Stanje funkcije glomerul-

skog filtra i kalcijemija određuju urinarnu eliminaciju kalcijuma, kao eksponencijalnu zavisnost od egzogeno unetog kalcijuma. U hipokalcijemiji, kada je kalcijum oko 1,78 mM/L, urinom se gubi znatno manje kalcijuma.

Urinarna eliminacija kalcijuma (24^h) kod odraslih se kreće do 6,25 mM/L kod osoba ženskog pola, odnosno do 7,5 mM/L kod ispitanika muškog pola. Odnos koncentracija kalcijuma i kreatinina pouzdan je za kliničku praksu i iznosi normalno oko 0,40. Veće vrednosti indeksa ukazuju na povećani gubitak kalcijuma urinom. Bolesnici sa steatorejom gube više kalcijuma fecesom.

Gubitku kalcijuma iz organizma takođe doprinosi oštećenje ćelija, krvavljenje, bolesti gastrointestinalnog trakta i renalnog sistema.

Regulacija koncentracija jonizovanog kalcijuma u organizmu

Najznačajniji regulator povećanja koncentracija jonizovanog kalcijuma je parathormon (PTH), ali i 1,25-dihidroksiholekalciferol. Njihovim delovanjem povećava se i koncentracija ukupnog kalcijuma plazme. Međutim, hormon tireoidnih svetlih, parafolikulskih ćelija, kalcitonin smanjuje koncentraciju i ukupnog i jonizovanog kalcijuma u plazmi. U fiziološkim uslovima i drugi hormoni kao što su hormon rasta, trijodotironin, tiroksin, estrogeni, testosteron imaju uticaj na koncentraciju kalcijuma u zavisnosti od njihovih koncentracija u plazmi.

Parathormon je peptid (84 aminokiselina), koji nastaje iz prethodnih, neaktivnih formi u svetlim ćelijama paraštitastih žlezda, koje su smeštene iznad i iza gornjih i donjih polova reznjeva štitaste žlezde. Ukupna masa svih (4) paraštitastih žlezda je 120 mg. Posle egzogenog zračenja, akcidentalnog ili planiranog (terapijskog, npr. zračenje vrata i grudnog koša), masa ovih žlezda se smanjuje, one atrofišu, fibroziraju, a lučenje PTH se smanjuje, što uzrokuje hipokalcijemiju. Slično se događa kod zapaljenjskih promena ovih žlezda, ali i hirurškim uklanjanjem neke od paraštitastih žlezda, prilikom hirurških intervencija na vratu. Presađene (potkožno ili uz mišić), pri dobroj prokrvljenosti, paraštitaste žlezde ponovo luče PTH.

Parathormon održava koncentraciju jonizovanog kalcijuma stalnom, tj. ne dozvoljava oscilacije koncentracije jonizovanog kalcijuma.

Pri smanjenju koncentracije jonizovanog kalcijuma, povećava se lučenje PTH. On direktno stimuliše i broj i aktivnost osteoklasta, koji razaraju matriks kosti, a oslobođeni kalcijum prelazi u ekstraćelijsku tečnost, čime se ispravlja početni deficit jonizovanog kalcijuma. Smanjuje broj osteoblasta. Parathormon takođe reguliše koncentraciju fosfata u plazmi. Smanjuje reapsorpciju fosfata u proksimalnim tubulima nefrona tj. povećava fosfaturiju i smanjuje koncentraciju fosfata plazme. Kada je koncentracija jonizovanog kalcijuma smanjena, PTH smanjuje renalni klirens za kalcijum i povećava tubularnu reapsorpciju kalcijuma. Stimuliše enzim 1 α hidroksilazu (enzim koji konvertuje 25 OH D3 u 1,25 (OH) $_2$ D3).

U gastrointestinalnom traktu PTH direktno stimuliše apsorpciju kalcijuma u gornjim delovima tankog creva i indirektno, preko vitamina 1,25 (OH) $_2$ D3. Biološki očekivani efekti PTH uslovljeni su prethodnim vezivanjem PTH za stereospecifične receptore koji su dokazani u brojnim ciljnim organima (kost, bubreg, gastrointestinalni trakt). Nastali kompleks hormona i receptora uzrokuje disocijaciju G regulatorne proteinske subjedinice i aktivaciju adenil ciklaze, što povećava intraćelijski cAMP, koji aktivira razne protein kinaze kao enzimске efektore u ciljnim ćelijama. Taj efekat umanjuje primena i farmakoloških doza blokatora beta adrenergičnih receptora.

Negativna povratna sprega između koncentracije jonizovanog kalcijuma i lučenja PTH efikasan je fiziološki regulator i uspostavlja normalne koncentracije jonizovanog kalcijuma za 5 do 6 časova. Ali, ako je prethodno povećana koncentracija jonizovanog kalcijuma uzrokovala smanjenje lučenja PTH i posledično umanjeno broja i aktivnosti osteoklasta, uz istovremeni rast aktivnosti osteoblasta, opadanje koncentracije jonizovanog kalcijuma, njegovom ugradnjom u kostni matriks, događa se sporije i traje nedeljama.

Vitamin D (holekalciferol) nastaje u koži pod dejstvom ultravioletnog zračenja na prethodni, neaktivni oblik- 7-dehidroholesterol. Delovanjem enzima 25-hidroksilaze u jetri nastaje aktivan oblik 25-hidroksiholekalciferol. Aktivnost pomenutog enzima stimulišu niska koncentracija fosfata u plazmi, estrogeni, hormon rasta, prolaktin, (tako da je apsorpcija kalcijuma veća tokom trudnoće, laktacije i rasta), a

zbog hipofosfatemije i povećana koncentracija PTH. U parenhimu bubrega se događa dalja hidroksilacija i nastaje najaktivniji oblik vitamina D, 1,25- hidroksiholekalciferol, koji ima i hormonska svojstva, a smatra se da utiče i na imuni sistem osoba. Vitamin D povećava apsorpciju i reapsorpciju kalcijuma u intestinalnoj sluznici. Oboljenja mukoznih ćelija tankog creva kao oboljenja bubrega, praćena su hipokalcijemijom.

PTH stimuluše hidroksilaciju i nastanak 1,25- hidroksiholekalciferol i ispoljava sa njim funkcionalni sinergizam.

Koncentracije 25 (OH) D₃ u plazmi su 6 do 40 mikrograma/ml, a 1,25 (OH)₂ D₃ od 30 do 40 piko grama/ml.

Vitamin D₃ povećava koncentraciju kalcijuma u plazmi, povećava kalcifikaciju matriksa kosti, povećava reapsorpciju kalcijuma u distalnim tubulima nefrona i aktivnu apsorpciju kalcijuma u tankom crevu.

Svoje delovanje vitamin D₃ ispoljava posle prethodnog vezivanja na receptore citoplazme stvarajući kompleks, koji ulazi u jedro, gde utiče na sintezu mRNA i stimulisanu sintezu specifičnih proteina.

Proteini plazme utiču na dinamičku ravnotežu kalcijuma vezanog za albumin i jonizovanog kalcijuma. Hipoproteinemija i hipoalbuminemija kod bolesnika sa npr. nefrotskim sindromom smanjuju ukupni kalcijum, dok jonizovani kalcijum ostaje normalan.

Acidobazna ravnoteža tj. hemizam plazme takođe utiče na odnos jonizovanog i za albumin vezanog kalcijuma. U naglo nastaloj alkalozii kalcijum više vezuje albumina pa se smanjuje jonizovani kalcijum u plazmi, a to uslovljava tahipneju i tetaniju.

U akutnoj acidozi manje se kalcijuma vezuje za proteine i raste jonizovani kalcijum. U hroničnoj acidozi kod npr. hroničnih oboljenja bubrega, iako je ukupni kalcijum smanjen, jonizovani kalcijum ostaje normalan.

Primena bikarbonata (NaHCO₃) u brznoj infuziji je opasna zbog preteće hipokalcemije, smanjenja jonizovanog kalcijuma i tetaničke kontrakcije različitih grupa mišića.

Kalcitonin (CT) je peptid (32 aminokiseline), sintetisan u svetlim, parafolikularnim ćelijama štitaste žlezde, koji povećava renalno izlučivanje kalcijuma i fosfata, inhibira reapsorpciju kosti i tako deluje

hipokalcemijski. Kod osoba sa medularnim karcinomom tireoideje, povećano je lučenje kalcitonina i česta je hipokalcemija.

Brojni fiziološki činioci, kao što su godine, pol, unos hrane mogu uticati na lučenje kalcitonina. Kada se jonizovani kalcijum povećava stimulirano je i lučenje kalcitonina, a kada se jonizovani kalcijum smanjuje inhibisani su sinteza i lučenje kalcitonina. Poznato je da unos hrane povećava količinu kalcitonina, pa nastaje tzv. fiziološka hipokalcemija. To je u neposrednoj vezi sa sekrecijom hormonski aktivnih supstancija gastrointestinalnog trakta (gastrin, holecistokinin, pankreozimin, glukagon, cerulein, sekretin). Lučenje kalcitonina ispoljava cirkadijalni ritam; maksimum lučenja je utvrđen od 12 do 13 časova.

Hipokalcemija

Hipokalcemija je skup simptoma i znakova koji nastaje kada je koncentracija kalcijuma plazme manja od 8,5 mg% a koncentracija jonizovanog kalcijuma manja od 4 mg%.

Nedostatak kalcijuma je posledica brojnih činilaca, (poremećenog unosa, poremećene apsorpcije ili i poremećenog izlučivanja) kao što su:

- smanjeno lučenje parathormona, operativno uklanjanje paratiroidnih žlezda ili njihovo oštećenje uzrokuje hipokalcemiju;
- nedostatak vitamina D, mali broj sunčanih dana, smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcijuma;
- povećano lučenje kalcitonina;
- smanjen unos kalcijuma svežim povrćem (zelenišem);
- povećan unosom fosfata hranom, koji vezuje kalcijum;
- česte transfuzije krvi, pri čemu citrati stvaraju slabo difuzibilan kompleks sa kalcijumom;
- pankreatitis, koji uzrokuje oslobađanje lipaze u tkivne prostore, pri čemu slobodne masne kiseline vezuju kalcijum, što ima za posledicu smanjenje jonizovanog kalcijuma;
- metastaze u kostima teže da zaustave resorpciju kosti, pokušaji depozicije kosti su pojačani, a to smanjuje koncentraciju jonizovanog kalcijuma;
- steatoreja uzrokuje gubitak liposolubilnih vitamina, pa i vitamina D, i time deluje hipokalcemijski;

- metabolička i respiratorna alkalozna smanjuju jonizovani kalcijum;
- hipoalbuminemija smanjuje ukupni kalcijum seruma;
- hronična bubrežna oboljenja;
- cistinoza;
- citotoksični lekovi.

Smanjenje lučenja PTH (Hypoparathyroidismus) je fiziološki najznačajniji činiac za nastanak hipokalemije, mada taj uzrok nije najčešći. U hipoparatiroidizmu kalcijum plazme je smanjen a fosfati povećani. U odsustvu PTU nije moguća reapsorpcija kalcijuma u proksimalnim renalnim tubulima, ali je reapsorpcija fosfata povećana. Resorpcija kosti i oslobađanje kalcijuma takođe nisu moguće. Hipomagnezija (hronični alkoholizam, malnutricija, malabsorpcija, povećan klirens za magnezijum, uzrokovan aminoglikozidnim antibiotikima, kao i izvesnim hemoterapijskim agensima), uslovljava smanjenje lučenja PTH. Korekcija magnezijuma povećava i lučenje PTH. Hipokalcemiju i hipomagneziju prati hiperfosfatemija.

Pseudohipoparatiroidizam je nasledna anomalija vezana za dominantni X hromozom. Disfunkcija transportnog mehanizma proksimalnih tubula za fosfate ispoljava se povećanom reapsorpcijom fosfata. Posledica je hipokalcemija i povećanje fosfata u plazmi.

Hipoproteinemija, posebno hipoalbuminemija, koja nastaje i ispoljava se u hroničnim bolestima bubrega i razvoju neoplazmi u organizmu, čest je uzrok hipokalcemije.

Deficit unošenja vitamina D (deficit unosa ishranom, malapsorpcija, steatoreja). Velike količine kortizola antagonizuju efekat vitamina 1,25 (OH)2D3 na apsorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta i porast ekskrecije ovog jona.

Kliničko ispoljavanja hipokalcemije:

Na osnovu vrednosti koncentracija kalcijuma razlikujemo tri stepena hipokalcemije.

a) Blaga hipokalcemija u kojoj je koncentracija kalcijuma seruma 1,9 do 2,1 mM/L obično je asimptomatska, pogoršava se, međutim, trajan-

jem tog stanja. Promene na zubima su vidne, dolazi do slabljenja vida, nastaje katarakta, koža je suva, perutava gruba (psorijatična), kosa je lomljiva, opada, nokti se lome, javljaju se ektopične kalcifikacije i deformiteti kostiju, kalcifikacija bazalnih ganglija sa epileptiformnim grčevima kod 40% bolesnika sa tetanijom, pri čemu je senzorijski očuvan. Ove promene se ne povlače korekcijom jonizovanog kalcijuma.

U EKG-u je produžen PQ interval tj. javlja se AV blok I stepena kao i QT interval, što ukazuje na produženo vreme depolarizacije komora i smanjenje kontraktilnosti srčanog mišića.

b) Teža hipokalcemija, sa koncentracijom kalcijuma obično < 1.8 mM/L, uvek je udružena sa simptomima, koji su posledica povećane razdražljivosti neuromuskularnih tkiva. Depolarizacija nerava i mišićnih ćelija je delimična, tako da i draž slabije jačine može da uslovi akcioni potencijal.

Osoba je zbunjena, uplašena teško se koncentriše, žali se na mravinjanja, trnjenja (parestezije), naročito oko usana i prstiju, grčeve šaka i nogu, peckanje u vrhovima prstiju.

Na EKG-u je vidan AV blok I stepena a na Ro pregledu se prikazuje kompaktna građa kostiju sa mestima hiperostoze, kao i retki kalcifikati mekih tkiva.

c) Mnogo ozbiljnije stanje hipokalcemije gde je koncentracija kalcijuma manja od 1,6 mM/L, ispoljava se spontanom tetanijom, karpopedalnim spazmom i epileptiformnim konvulzijama. Grčevi mišića lica, ruku, nogu su bolni. Teško disanje i stridor ukazuje na spazam bronhijalne muskulature. Ako je više zahvaćena glatka muskulatura digestivnog trakta bolni tetanički grčevi imitiraju bubrežne kolike, diskineziju žučne kese, a najteži oblik je ileus.

Kliničku sliku određuje grupa mišića koja je u tetaničkoj kontrakciji.

Status tetanicus je produžen napad bolnih tetaničkih grčeva, koji traje od nekoliko minuta do sat vremena ili i više.

Objektivno, postoji hiperrefleksija, pozitivan Trousseau-ov i Chvostek-ov znak, konvulzije, tetanički grčevi.

U uslovima kada nije moguće pouzdano odrediti koncentraciju jonizovanog kalcijuma u velikom broju laboratorija, potrebno je na terenu, u uslovima urgentne medicine, ispitati provokacione neurološke

znake. Jedan od njih je Trousseau-ov znak. Stezanjem nadlaktice, tokom 2 do 3 minuta, manžetom tenziometra u kojem je vazduh u količini iznad dijasalnog krvnog pritiska, ili pritiskom na sulcus bicipitalis, dolazi, ako je smanjena koncentracija jonizovanog kalcijuma, do tetaničke kontrakcije, koja se ispoljava tzv. akušerskim stavom ruke: fiksirani su ispruženi metakarpofalangealni zglobovi, palac je usmeren ka hipotenari preko palmarnog dela, postoji semifleksija lakta. Nožni prsti su u maksimalnoj fleksiji, stopala u supinaciji.

Dijagnostika hipokalcemije

Pored simptoma i utvrđenih znakova, moguće je određivanje koncentracije kalcijuma u svim biološkim tečnostima, ali se ono najčešće obavlja u uzorcima seruma, plazme, urina.

Jonizovani kalcijum se određuje na osnovu vrlo osetljivih potenciometrijskih merenja razlike voltaže između jon-kalcijum elektrode i referentne elektrode, zaronjenih u rastvor sa kalcijum jonima. Upoređivanjem sa osobinama standardnog rastvora i primenom Nernstove jednačine izračunava se koncentracija jonizovanog kalcijuma.

Koncentracije jonizovanog kalcijuma u uzorcima pune krvi su od 1,18 do 1,47 mM/l, a koncentracija ukupnog kalcijuma oko 2,45 (2,25 do 2,55 mM/L) kod zdrave osobe.

Diferencijalno dijagnostički brojni poremećaji mogu da uzrokuju hipokalcemiju.

Zbog fiziološkog značaja jonizovanog kalcijuma i razlika u kliničkoj slici, navodimo samo neke od mogućih poremećaja u kojima nastaje i ispoljava se hipokalcemije.

Odnos ukupnog i jonizovanog kalcijuma u pojedinim uzrocima hipokalcemije

1. Hipokalcemija sa normalnim jonizovanim kalcijumom tj. hipokalcemija zbog smanjenja kalcijum-vezujućih proteina:

- a) nefrotski sindrom
- b) ciroza jetre
- c) malnutricija
- d) malapsorpcija proteina

2. Hipokalcemija sa smanjenim jonizovanim kalcijumom:
 - a) Endokrino-metabolički uzroci:
 - hypoparatiroidizam (autoimuni, posthirurški)
 - deficit magnezijuma
 - postoperativni sindrom uklanjanja paraštitastih žlezda
 - pseudohipoparatiroidizam
 - lekovi: bifosfonati, fosfati, antineoplastični lekovi
 - b) Deficit vitamina D ili poremećaj njegovog metabolizma:
 - nedovoljno unošenje ili neizlaganje suncu,
 - malapsorpcija liposolubilnih vitamina
 - antikonvulzivni lekovi
 - hronična oboljenja jetre
 - bubrežna insuficijencija
 - c) Akutni pankreatitis

Lečenje hipokalcijemije

1. Osnovni princip lečenja hipokalcemije je primena kalcijum glukonata 10% sporo intravenski, nadoknada kalcijuma per os, kontrole i praćenje (monitoring) jonizovanog kalcijuma uz smanjenje unosa fosfata.

Akutni tetanički napad se leči primenom infuzije kalcijum hlorida 10% sporo i.v.

U cilju održavanja koncentracija jonizovanog kalcijuma primenjuju se kalcijum laktat kalcijum glukonat, vitamin D prvog dana 5 mg, a dalje 0.5 mg na dan

2. Teški oblici tetanije leče se primenom kalcijumglukonat ili hlorida u dozi 10 do 20 ml u 10% rastvoru. Ovaj oblik lečenja se ponavlja na svaki sat, do korekcije poremećaja. Preporučena dnevna doza je od 1 do 3 grama.

3. Transitorna hipokalcemija posle učinjenje paratiroidne adenektomije zahteva lečenje.

4. Perzistentna hipokalcemija 48 sati posle operacije zahteva dugotrajno lečenje. Kako je supstituciono lečenje primenom PTH skupo i ceneći da se PTH vrlo brzo razlaže, obično se primenjuju analozi vitamina D, kao što su alfakalcidol ili kalcitriol 1-3 mg na dan, a

neophodnost da se istovremeno primeni kalcijum procenjuje se pojedinačno. Značajan porast fosfata mora se medikamentno uravnotežiti primenom lekova koji smanjuju apsorpciju fosfata u gastrointestinalnom traktu i time sprečava pojavu ektopičnih kalcifikacija. Matematički izraz mogućnosti nastanka kalcifikacija mekih tkiva je:

$$\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4 = 70.$$

Zbog kumulativnog efekta vitamina D potrebno je sa tim lekom praviti pauze, tokom lečenja.

Umesto zaključka - na hipokalcemiju treba misliti, prepoznati je i lečiti.

Literatura:

1. M. Azria: The calcitonins. Physiology and pharmacology. Ed. Karger, 1-152, 1989.
2. N. T. Majkić: Metabolizam kalcijuma, neorganskog fosfata i magnezijuma. U: Medicinska biohemija, ed. Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, 394-423, 1994.
3. John Laycock, Peter Wise: Calcium regulation, bone, and its metabolic disorders. In: Essential Endocrinology by John Laycock, Peter Wise. Ed Oxford University press, 241-273, 1996.
4. Sue E. Huether, Donna Tomky: Alterations of hormonal regulation. In: Pathophysiology, the biologic basis for disease in adults and children, 3rd edition. Edited by Kathryn L. McCance, Sue E. Huether. Mosby-Year Book, Inc.: 656-750, 1998.

TIREOTOKSIČNA KRIZA

Tavčar I.¹, Anđelković Z.¹, Dragojević R.¹, Glišić R.²

Klinika za endokrinologiju, VMA Beograd¹,
Viša medicinska škola, Zemun²

Sažetak

Tireotoksična kriza je retka komplikacija hipertireoidizma. Incidenca je između 1 i 2% hospitalizovanih pacijenata zbog ovog oboljenja. Međutim, tireotoksična kriza je vrlo značajna kao urgentno stanje u endokrinologiji zbog svog visokog mortaliteta koji iznosi, prema različitim izvorima, između 25-100%.

Dobro poznavanje kliničkih karakteristika tireotoksične krize i njenih precipitirajućih faktora omogućuje utvrđivanje rane dijagnoze.

Pravilno utvrđivanje dijagnoza u ranoj fazi bolesti značajno povećava mogućnost izlječenja. Nakon izlječenja moguće je preduzeti terapijske mere za definitivno lečenje hipertireoze.

U ovom članku kliničke karakteristike tireotoksične krize, diferencijalna dijagnoza, kao i patogeneza i lečenje koje se na njoj zasniva, detaljno se razmatraju.

Insistira se na ranom utvrđivanju dijagnoze jer ono predstavlja kamen temeljac uspešnog lečenja.

Svako stanje za koje se može pretpostaviti da će se razviti potpuno ispoljeno u tireotoksičnu krizu treba lečiti kao da se radi o pravoj krizi. Kada je klinička slika tireotoksične krize u potpunosti razvijena, šanse za izlječenje su vrlo male.

Ključne reči: tireotoksična kriza, dijagnoza, lečenje.

Abstract

Thyreotoxic crisis represents a rare complication of hyperthyroidism. The incidence is between 1 and 2% among hospitalized due to this disease. However, thyreotoxic crisis is very significant as medical emergency in endocrinology because of the high mortality which, according to different sources, ranges between 25 and 100%.

Good knowledge of clinical characteristics of thyreotoxic crisis and its precipitating factors allow making an early diagnosis.

The right diagnosis made in the early phase of the disease highly increases the possibility of cure. After that the definite treatment measures can be undertaken.

This paper elaborates on the clinical characteristics of thyreotoxic crisis, differential diagnosis as well as pathogenesis and the treatment based on it.

The early diagnosis is emphasized as a cornerstone of successful treatment.

Each condition suspected to develop a full clinical picture of thyroid crisis should be treated as the crisis itself.

When the clinical picture of thyreotoxic crisis is fully developed, the chances for cure are poor.

Key words: thyreotoxic crisis, diagnosis, cure.

Tireotoksična kriza (TK) je komplikacija hipertireoze, opasna po život, koja se, na sreću, javlja retko. Na TK treba posumnjati kada se kod pacijenta sa hipertireozom javi povišena telesna temperatura, izrazita tahikardija, srčana slabost, dijareja i simptomi od strane centralnog nervnog sistema.

Tireotoksična kriza je posledica akutne dekompenzacije kardiovaskularnog, hepatorenalnog, centralno nervnog i gastrointestinalnog sistema kod obolelih od hipertireoze. Kriza je obično izazvana drugom bolešću (netireoidnom), traumom ili operativnim zahvatom. Sva ova stanja mogu da do tada nekomplikovanu hipertireozu dovedu u stanje TK. Patofiziološka suština je da su provocirajuća oboljenja, trauma ili operacije praćeni naglim porastom koncentracije slobodnih tireoidnih hormona.

Treba napomenuti da je koncentracija ukupnih tireoidnih hormona kod TK nesignifikantno veća od koncentracije koja postoji u nekomplikovanoj hipertireozii.

Incidenca TK je između 1 do 2% kod hospitalizovanih zbog hipertireoze, procenat je relativno mali. Međutim, ako se ima na umu da je mortalitet između 28 do 100% (1-8) onda je značaj TK kao urgentnog endokrinog poremećaja očigledan.

Klinička slika je uvek dramatična, prisutno je istovremeno otkazivanje funkcije više organa, odnosno organskih sistema, što, i pored uporne i intenzivne terapije, dovodi do visokog mortaliteta. Kreiranje i modeliranje terapije zahteva dobro poznavanje patofizioloških mehanizama koji dovode do dekompenzacije hipertireoze u TK.

Tireotoksična kriza je najčešće komplikacija hipertireoze. Međutim, retko i u izuzetnim prilikama (rat, elementarne nepogode), hipertireoza se već u vreme utvrđivanja dijagnoze može manifestovati u vidu TK.

Istorijski gledano, TK je obično nastajala posle operacija štitaste žlezde ili većih operativnih zahvata (1-4). Međutim, danas je TK provocirana drugim netireoidnim bolestima (5,6). Tako se mogu sresti pojmovi hirurška tireotoksična kriza i nehirurška tireotoksična kriza. Dobrom pripremom bolesnika za operaciju danas je incidenca hirurške TK svedena na minimum.

KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Uspešno lečenje TK nezamislivo je bez rane dijagnoze. Nažalost, nemoguće je razlikovanje TK od teške, nekomplikovane hipertireoze samo na osnovu laboratorijskih nalaza. Rana dijagnoza je delom umeće odnosno veština koja proizilazi iz iskustva. Treba da je uvek prisutna sumnja da se radi o TK, da se prepoznaju znaci, česti u krizi, a retki odnosno neobičajeni za nekomplikovanu hipertireozu. Klinička procena će omogućiti da se TK utvrdi u početnoj fazi kada je terapija najefikasnija. Dijagnoza je očigledna kada su ispoljeni klasični i dramatični znaci bolesti (hiperpireksija veća od 38,5°C, kongestivna srčana slabost i česte vodenaste stolice). Kada svi ovi znaci već postoje, prognoza je loša. Burch i Wartofsky (10) predlažu sistem u kojem pojedini simptomi i znaci nose određeni broj

poena čiji zbir treba da pomogne u razlikovanju TK od teške nekomplikovane hipertireoze: (Tabela 1.)

Kada je zbir poena ispod 25, dijagnoza je malo verovatna, verovatna je kada je 25-44 i vrlo verovatna, skoro sigurna, kada je zbir veći od 45.

Poremećena termogeneza kod TK je delimično rezultat povećanja bazalnog metabolizma. Čelijski mehanizmi, koji dovode do povećane termogeneze u uslovima ekcesa tireoidnih hormona, obuhvataju pojačanu aktivnost natrijum-kalijum (Na-K) adenozin trifosfataze, smanjenje oksidativne fosforilacije i/ili pojačanje odgovora na kateholamine (6). Veruje se da su mnogi sindromi i znaci hipertireoze u vezi sa interakcijom tireoidni hormoni-kateholamini i da simpatički nervni sistem ima značajnu ulogu u patogenezi TK (11). Iako i kod nekomplikovane hipertireoze postoji pojačana termogeneza, telesna temperatura nije povišena za razliku od TK gde je hipertermija pravilo. Normalna telesna temperatura kod nekomplikovane hipertireoze održava se zahvaljujući vazodilataciji na periferiji što omogućava iradijaciju toplote. Stoga je dosta karakteristično da bolesnici sa hipertireozom, težeći da borave u hladnijoj sredini, oblačeći lakšu garderobu, olakšavaju iradijaciju toplote.

Poremećena termogeneza je univerzalna pojava kod TK (8). Analiza velikog broja pacijenata sa TK kod kojih je telesna temperatura merena (5,12) pokazala je da je povišenje bilo uvek iznad 38°C. Nije poznato da li je febrilnost, koja je karakteristična za TK, posledica odvojenog ili zajedničkog delovanja poremećene centralne regulacije i povećane termogeneze. U svakom slučaju dolazi do prevazilaženja mogućnosti održavanja normalne telesne temperature iradijacijom toplote.

Bazalni metabolizam kod TK udvostručava se u odnosu na onaj koji je ustanovljen kod istih pacijenata pre TK (3). Ovo bi govorilo da je povećan bazalni metabolizam najvećim delom odgovoran za prevazilaženje kapaciteta iradijacije toplote, odnosno pojavu povišene telesne temperature.

Poremećaji funkcije centralnog nervnog sistema su univerzalni kod bolesnika sa TK. Spekter poremećaja mentalnog statusa, ponašanja i stanja svesti vrlo je širok. Simptomi od strane centralnog i perifernog nervnog sistema kod hipertireoze, kao što su tremor, zamornost, anksioznost i emocionalna labilnost često su prisutni. Međutim, konfuzija, letargija i psihoza

Tabela 1.

Termoregulatorna disfunkcija telesna temperatura	°C	Broj poena
	37,0-37,9	5
	38,0-38,9	10
	39,0-39,9	15
	40,0-40,9	20
	41,0-41,9	25
	> 42,0	30
Centralni nervni sistem		
poremećaji odsutni		0
umerena agitiranost		10
delirijum, psihoza, letargija		20
grčevi, koma		30
Gastrointestinalni poremećaji		
odsutni		0
proliv, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu		10
neobjašnjena žutica		20
Kardiovaskularni poremećaji		
tahikardija	Puls	
	90-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	> 140	25
Kongestivna srčana slabost		
odsutna		0
blaga (edemi)		5
umereni (zastoj na plućima bazalno)		10
teška (edem pluća)		15
Pretkomorska fibrilacija		
odustna		0
prisutna		10
Anamneza o precipitirajućim faktorima (hirurška intervencija, infekcija itd.)		
odustna		0
prisutna		10

sa kulminacijom u stupor i komu ne viđaju se kod nekomplikovane hipertireoze. Očuvano mentalno stanje kod bolesnika sa hipertireozom i febrilnošću dokaz je da se ne radi o TK, sugerise superponiranu infekciju (13), kao uzrok povišene telesne temperature.

Analize velikog broja pacijenata sa TK otkrile su i druge osobenosti ovog poremećaja. Dijareja je najčešći gastrointestinalni poremećaj, međutim, česti su povraćanje, mučnina i bol u trbuhu. Step en oštećenja jetre je varijabilan. Blagi poremećaji funkcije su pravilo, dok je teška jetri na insuficijencija izuzetno loš prognostički znak (14).

Pojava na koju se rede obraća pažnja, koja se često prenebregava, a važan je pokazatelj progresije ka TK, jeste gubitak u telesnoj masi i malnutricija. Gubitak telesne mase je često veći od 20 kg., a odraz je vrlo izraženog katabolizma. Hipoalbuminemija i hipoglikemija dodatni su indikatori dugotrajnijeg teškog kalorijskog deficita (1,3,5).

Kada se utvrdi dijagnoza TK ili kada postoji ozbiljna sumnja neophodno je ispitivanje čiji je cilj otkrivanje precipitirajućeg događaja ili precipitirajućeg poremećaja. Infekcija, koja je često okultna, danas se smatra najvažnijim i najčešćim precipitirajućim faktorom. Intenzivne dijagnostičke i terapijske mere čiji je cilj utvrđivanje i eliminacija precipitirajućih poremećaja neophodni su za uspešno lečenje TK.

Najčešći precipitirajući faktori su:

- Infekcija (bronhopneumonija, faringitis, meningitis, sepsa...).
- Hirurške intervencije.
- Davanje joda (jodni kontrasti, peroralno dat jod).
- Hipoglikemija.
- Porođaj.
- Trauma (uključujući grubu i ponovljenu palpaciju štitaste žlezde).
- Emocionalni stres.
- Prekid tireostatske terapije.
- Terapija sa J 131.
- Dijabetična ketoacidoza.
- Plućna embolija.
- Cerebrovaskularni incidenti.
- Koronarni incidenti (infarkt srca...).

PATOLOGIJA TK

Delovanje tireoidnih hormona počinje njihovim ulaskom u jedro ćelije, gde se nalaze specifični receptori blisko povezani sa genetskim materijalom. Interakcija tireoidnih hormona sa specifičnim jedarnim receptorima utiče na gensku ekspresiju, što dovodi do promena ćelijskog metabolizma. Klinička ekspresija ekcesivnog delovanja tireoidnih hormona predstavlja poremećenu interakciju tireoidni hormon-jedarski receptori.

Povećana mogućnost ulaska tireoidnih hormona u ćelije i interakcije sa jedarskim receptorima suštinski je mehanizam nastanka TK.

Kvantitativno povećanje oslobađanja tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) iz štitaste žlezde ne predstavlja centralni događaj u razvoju TK. Koncentracija ukupnih cirkulišućih T3 i T4 obično nije veća kod TK nego kod nekomplikovane hipertireoze (15 do 17). Međutim, postoje stanja kada je TK barem delom posledica povećanog oslobađanja hormona iz žlezde - ponovljena gruba palpacija, terapija sa J 131 i davanje joda (4,18,19). Za TK je karakterističniji smanjen afinitet vezivanja T3 i T4 za proteine nosače, što dovodi do povećanja slobodnih koncentracija hormona i povećanog ulaska hormona u ćelije.

Prisustvo netireoidne bolesti je čest okidač TK, a za neke od njih je karakteristično smanjeno vezivanje tireoidnih hormona za proteine nosače. Rezultat je povećanje koncentracije cirkulišućih slobodnih hormona. Kod mnogih obolelih koji inače nisu bolesni od hipertireoze dokazan je povećan procenat dijalizibilnih T3 i T4 (20 do 22). Procenat povećanja dijalizibilnog T4 i koncentracije slobodnog T4 kod TK je dvostruko veći nego u nekomplikovanoj hipertireozii (17). U drugim analiziranim slučajevima (16) ukupni i slobodni T4 su bili u granicama normalnih koncentracija, dok su ukupni i slobodni T3 bili povišeni. Krajnji rezultat je značajno povećanje ulaska slobodnih T3 i T4 u ćelije.

Drugi aspekt patofiziologije TK je u vezi sa promenama u klirensu tireoidnih hormona koja su prouzrokovana poremećajima kinetike i karaktera metabolizma T4. Dejoninacija T4 u manje jodirane jodotireonine i deaminacija T4 ili T3 u tetrak odnosno triak forme su glavni putevi klirensa.

Interesantno je da prisustvo netireoidnih bolesti prati smanjen klirens T4. Na primer, infekcije mogu biti praćene smanjenjem klirensa T4 većim od 50% (23). Gladovanje ili anoreksija sa povraćanjem su česti kod TK i dovode do daljeg smanjenja dejodinacije i klirensa T4 (20, 24, 25). Inhibicija dejodinacije javlja se u jetri i bubrezima gde se inače obavlja preko 60% klirensa T4. Redukcija dejodinacionog klirensa T4 u gladovanju, uzrokovana smanjenjem nivoa glutationa u jetri, povezana je sa nedeljodativnim metabolizmom tireoidnih hormona i povećanim formiranjem triak, metabolički aktivne variante T3 (24, 26).

Iako u potpunosti patofiziologija TK nije poznata, određene momente treba podvući. To su: dramatično povećanje koncentracije slobodnog tiroksina, smanjen klirens jodtironina u jetri i povećano stvaranje, inače u fiziološkim uslovima od minimalnog značaja, jodotironina (triak). Navedene metaboličke abnormalnosti izgleda da su osnova dekompenzovane hipertireoze, odnosno TK.

LEČENJE

Na poznavanju uzorka i patofiziologije TK zasniva se lečenje. Stečena klinička iskustva zasnovana na lečenju velikog broja bolesnika (1 do 5), koja su dovela do značajnog smanjenja mortaliteta, sugerišu veću efikasnost modernijih pristupa lečenju (4).

Ciljevi lečenja TK treba da budu usmerena u četiri pravca:

1. Ka smanjenju sinteze hormona i njihovog oslobađanja iz štitaste žlezde,
2. Ka smanjenju delovanja hormona u perifernim tkivima,
3. Ka obezbeđivanju drugih terapijskih mera i nege sa željom da se izbegne dekompenzacija homeostaze, odnosno da se ona uspostavi,
4. Ka definisanju i lečenju precipitirajućih faktora ili stanja koja su dovela do TK (8).

1. Lečenje usmereno ka smanjenju sinteze i oslobađanju hormona

Inhibicija sinteze tireoidnih hormona i njihovog oslobađanja klasični su kamen temeljac lečenja. Tionamidi su potentni inhibitori organifikacije joda. Ukoliko se obezbedi unos adekvatne doze lekova i

pravilna raspodela pojedinačnih doza, tionamidi dovode do vrlo snažnog smanjenja sinteze hormona kod svih, izuzimajući stvarno retke obolele. Iako je početak delovanja nakon oralnog davanja vrlo brz, klinički odgovor u mnogome zavisi i od drugih primenjenih lekova i terapijskih mera. Tionamid, propiltiuracil (PTU) inhibira i perifernu konverziju T4 u mnogo potentniji T3, efekat koji se ne viđa kod tionamida, metimazola. Ovo je važno, s obzirom da je T3-10 do 15 puta potentniji od T4 (neki autori T4 označavaju kao prohormon).

Inicijalno PTU se daje u dnevnoj dozi od 1500 do 2000 mg peroralno podeljeno u šest pojedinačnih doza od 200 do 250 mg. Metimazol se daje u dnevnoj dozi od 120 mg peroralno (20 mg/4 sata). Anamneza o lakšim oblicima nepodnošenja ovih lekova (npr. ospa) ne treba da bude razlog za odustajanje od njihove primene. Ako je ranije postojala agranulocitoza i/ili hepatocelularna disfunkcija uzrokovana tionamidima, njihova primena kod TK se ne preporučuje. Tionamidi se ne preporučuju ako se ranije javila agranulocitoza i/ili hepatocelularna disfunkcija.

U situacijama kada iz različitih razloga PTU ili metimazol ne možemo primeniti peroralno pogodan način davanja je rektalni. Ne postoje preparati tionamida za parenteralnu primenu (27,28).

I pored toga što je dalja sinteza hormona sprečena tionamidima, lučenje ranije stvorenih hormona iz depoa u žlezdi i dalje se nastavlja. Dodavanje drugih medikamenata kao što su stabilna jedinjenja joda ili litium karbonata neophodno je da bi se sprečilo oslobađanje ranije sintetisanih hormona. Davanje samo Lugolovog rastvora dovodi do povećanja i obogaćenja depoa hormona u štitastoj žlezdi, tako da pre primene Lugola moramo biti sigurni da su tionamidi ostvarili potpunu blokadu organifikacije. Greška u terapiji tionamidima pre davanja joda može dovesti do pogoršanja hipertireoze. Posebno treba imati na umu stanja kada je potrebna dugotrajnija terapija jodom (više od nekoliko nedelja). Naime, može doći do tzv. bekstva od joda, odnosno prestanka inhibicije oslobađanja hormona. Obično je dovoljno 8 do 10 kapi Lugolovog rastvora (0,5 ml) svakih 6 sati. Intravensko davanje natrijum jodida (1 g svakih 24 sata) takođe je efikasno. Ovim načinom davanja izbegava se problem neravnomerne apsorpcije, koji može biti prisutan kod peroralnog davanja. Za razliku od sporog pada koncentracije T3 i T4 tokom lečenja tionamidima

pad je vrlo brz u toku terapije jodom, približno normalne vrednosti se postižu nakon 3 do 5 dana (29).

Jodna radiografska kontrastna sredstva sve se češće koriste u lečenju hipertireoze. Ova sredstva su efikasna u sprečavanju izlučivanja hormona pošto sadrže veliku količinu stabilnih jodnih jedinjenja (65% težine). Važno je podvući da jodna kontrastna sredstva vrlo snažno inhibišu konverziju T4 i T3 u mnogim tkivima. Iako podaci o primeni jodnih kontrasta u TK nisu brojni, prema analogiji o njihovoj efikasnosti u smanjenju koncentracije tireoidnih hormona kod hipertireoze treba očekivati sličnu efikasnost kod TK (30). Dnevna doza od 1 do 3 g. peroralno uz tionamide je najčešće efikasna.

Ponekad kod pojedinih pacijenata zbog anamneze o sistemskim neželjenim dejstvima postoji strah od davanja joda. Tada treba razmotriti primenu litijum karbonata, s obzirom da postoje pozitivna iskustva primene litijuma u lečenju hipertireoze (31). Inicijalna doza litijum karbonata je 300 mg na 6 sati i najčešće je dovoljna da spreči oslobađanje hormona. Da bi se izbegli toksični efekti neophodno je svakodnevno određivanje nivoa litijuma u serumu i prema tome titrirati dozu leka (terapijska koncentracija je oko 1 mEq/l).

Treba, međutim, imati na umu da su, doduše retko, uočeni slučajevi TK posle subtotalne tireoidektomije kod bolesnika koji su pripremani za operaciju samo litijumom i blokatorima beta receptora (32).

2. Lečenje usmereno ka smanjenju delovanja hormona na perifernim tkivima

Aktivnost simpatičkog sistema je ekstremno povećana kod TK. Hiperadrenergičko stanje značajno doprinosi pojačanom metabolizmu koji postoji kod TK. Upotreba adrenergičkih antagonista (blokatora beta receptora) je efikasna u smanjenju hipermetabolizma. Pre nego što su postali dostupni moderni blokatori beta receptora rezepin (37) i guanetid (5) uspešno su korišćeni u lečenju TK. Međutim, limitirajući momenti su bili sedacija, depresija i hipotenzija. Specifični blokatori beta adrenergičkih receptora, posebno propranolol, postali su lekovi izbora (7, 38, 39). Propranolol 40 do 80 mg. svakih 6 sati peroralno vrlo je efikasan u smanjenju aktivnosti simpatičkog nervnog sistema kod TK. Potrebno je

da koncentracija propranolola u plazmi bude približno 50 ng/ml da bi se ostvarilo puno terapijsko delovanje. Neretko, tek sa većim dozama propranolola postiže se dovoljna koncentracija u plazmi, jer mnogi faktori (povraćanje, proliv, neravnomerna apsorpcija) mogu imati značajan uticaj (38). Jedna od prednosti propranolola nad drugim blokatorima beta adrenergičkih receptora je da propranolol smanjuje, doduše umereno, konverziju T4 i T3. Međutim, za ovakvo delovanje dokazi nisu jedinstveni (40). Sa velikom obazrivošću potrebna koncentracija leka u krvi može se ostvariti brzo intravenskim davanjem 1 do 2 mg leka (39). Postoje preparati koji blokiraju beta adrenergičke receptore, a imaju izuzetno kratko delovanje (esmolol). Obično se koriste kada se TK javi nakon operacije - početna doza esmolola je 250 do 500 mg/kg, a doza održavanja je 50 do 100 mg/kg/min. (41 do 43).

Uloga i primena propranolola kod bolesnika sa TK sa srčanom slabošću je diskutabilna. Propranolol se može primenjivati i u ovakvim situacijama, ali uz vrlo pažljivo praćenje kardiovaskularnih funkcija.

Efikasnost propranolola je navela da se samo on, ili u kombinaciji sa jodom, bez drugih lekova, primenjuje u pripremi bolesnika sa hipertireozom za operaciju (40,45). Moguće postoperativne komplikacije (čak i smrtne), neophodnost vrlo intenzivnog praćenja posle operacije čine ovakav način pripreme za operaciju malo prihvatljivijim (45 do 50). Kod bolesnika koji su alergični na tionamide ili kada lečenje radioaktivnim jodom nije prihvatljivo (trudnoća), priprema samo propranololom, bolje istovremeno i sa jodom, ima opravdanje (podrazumevajući sve mere koje treba preduzeti nakon operacije da bi se sprečila pojava TK) (40).

Smanjenje koncentracije cirkulišućih T4 i T3 je moguće primenom peritonealne dijalize ili plazmafereze (51 do 54).

3. Terapijske mere i nega čiji je cilj da se izbegne dekompenzacija homeostaze odnosno da se ona uspostavi

Sve bolesnike sa tireotoksičnom krizom neophodno je pratiti i lečiti u Odeljenjima intenzivne nege. Neophodnost agresivne borbe protiv hipertermije ne može se dovoljno podvući. Kao antipiretik preporučuje se acetaminofen. Postoje podaci da salicilati ubrzavaju oslobađanje T4 sa

nosača što dovodi do povećanja koncentracije slobodnog hormona, tako da se kao antipiretici ne preporučuju.

Fizičke mere rashlađivanja od velike su koristi (alkoholne frikcije, šatori za hlađenje, kese sa ledom...). Adekvatna termoregulacija trebala bi da u određenom stepenu umanju hipermetabolizam (33).

Povišena telesna temperatura, prolivi i povraćanje dovode do velikog gubitka tečnosti, što se intenzivno mora nadoknađivati. Praćenje ravnoteže volumena je neophodno (Swan-Ganz kateter, centralni venski pritisak) jer preopterećenje tečnošću može biti vrlo opasno.

Neophodna je nadoknada hidrosolubilnih vitamina i depoa glukagona u jetri. Obično je dovoljno 3 do 4 litra 10% glukoze sa vitaminima za 24 sata.

Nastanak srčane slabosti je čest, a uzroci su predkomorska tahiaritmija, smanjena kontraktilnost miokarda i preopterećenje tečnošću. Mandatorna je primena digitalisa i diuretika, treba reći da zbog izmenjenog metabolizma i distribucije obično postoji potreba za većim dozama digoksina.

U lečenju TK decenijama se koriste na empirijskoj osnovi kortikosteroidi (34). Postoje dokazi da davanje steroida smanjuje mortalitet kod TK (4). Jedan od mogućih razloga za povoljno delovanje steroida je smanjenje adrenokortikalne rezerve kod TK. Kod hipertireoze plazma klirens kortizola dvostruko veća je nego kod zdravih (35). Takođe, postoje podaci da je reakcija na stres kod TK neadekvatna - odgovor na ACTH (mereno veličinom izlučivanja 17-hidroksikortikosteroida) je značajno umanjen (36). Dodatan povoljan efekat kortikosteroida je preko smanjenja konverzije T4 u T3, u ovom smislu efekat je sličan efektu PTU. Obično se inicijalno daje 300 mg, hidrokortizona, a kasnije 100 mg, svakih 8 do 12 sati.

4. Terapija usmerena ka precipitirajućim bolestima

Precipitirajući uzrok TK se često brzo može prepoznati (trauma, operacija, porođaj). Tada nije potrebna specifična terapija precipitirajućeg uzroka. Uzrok sam po sebi postepeno prestaje, prolazi.

Hipoglikemija, ketoacidoza, plućna embolija, moždani ili srčani udar zahtevaju istu terapiju koja se primenjuje i onda kada ne postoji TK.

Kod osoba u stuporu ili komi uvek treba sumnjati da su pomenuti poremećaji odnosno oboljenja precipitali TK.

Povišena temperatura može postojati kod TK u odsustvu vidljive infekcije, što insinuiira hipertermiju u sklopu TK, ili okultnu, subkliničku infekciju. Ozbiljna prognoza TK mandatorno zahteva isključivanje infekcije kao precipitirajućeg faktora.

Empirijsko davanje antibiotika širokog spektra treba svesti na minimum. Uvek treba uzeti uzorke krvi, mokraće, sputuma za kulture i kada to klinička slika nalaže likvor.

Kratkotrajno, pre dobijanja rezultata bakterioloških i drugih ispitivanja, mogu se dati antibiotici na osnovu kliničkih elemenata koji ukazuju na određeni infektivni uzrok. Kasnije terapiju treba prilagoditi dobijenim rezultatima.

DEFINITIVNA TERAPIJA

Brzo utvrđena dijagnoza TK već u ranom stadijumu i agresivna terapija daju najveće šanse za uspešno lečenje.

Kliničko poboljšanje omogućuje postepeno smanjivanje ili ukidanje dotadašnjih terapijskih mera.

Steroide treba postepeno i brzo smanjivati.

Antibiotska terapija treba da se vodi prema standardnim preporukama bazirano na vrsti infekcije i etiološkom agensu.

Ukidanje lečenja tionamidima blokatorima beta adrenergičkih receptora i jodom predstavlja tešku kliničku odluku. Kod operativnih TK, koje su same po sebi vremenski ograničene, dileme su manje.

U slučajevima TK koji se ne mogu pripisati prolaznim uzrocima, preporučuje se definitivno lečenje hipertireoze po smirivanju TK. Jednom preživljena TK upozorava na mogućnost ponovne krize. Previše je optimistično verovanje da će nakon preživljene TK prethodna terapija hipertireoze biti dovoljna.

Korišćenje velike količine joda u lečenju TK odlaže mogućnost primene radioaktivnog joda kao sredstva za definitivno lečenje. Period do sticanja uslova za davanje terapijske doze joda je predug, tako da se TK može ponoviti.

Terapijska mera izbora je operacija koju treba obaviti što pre, u vremenskom intervalu od 2 do 4 nedelje nakon smirivanja TK. Do operacije lečenje tionamidima, blokatorima beta receptora i jodom neophodno je nastaviti.

Literatura:

1. Lahey FH. The crisis of exophthalmic goiter. *NEnglJMed* 1928;199: 255-257.
2. Bayley RH. Thyroid crisis. *Surg Gynecol Obstet* 1934, 59:41-47.
3. McArthur JW, Rawson RW, Means JH, Cope O. Thyrotoxic crisis. *JAMA* 1947;134:868-874.
4. Waldstein SS, Sheldon JS, Kaganiec GI, Bronsky D. A clinical study of thyroid storm. *Ann Intern Med* 1960;52:626-642.
5. Mazzaferri EL, Skillman TG. Thyroid storm. *Arch Intern Med* 1969: 124:584-690.
6. Mackin JF, Canary JJ, Pittman CS. Thyroid storm and its management *NEnglJMed* 1974;291:1396-1398.
7. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RE, eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1996:701-707.
8. Ingbar SH. Thyrotoxic storm. *NenglJMed* 1966;274:1252-1254.
9. Bennett MH, Wainwright AP. Acute thyroid crisis on induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1989;44:28-31.
10. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-277.
11. Wilson BE, Hobbs WN. Pseudoephedrine-associated thyroid storm: thyroid hormone-catecholamine interactions. *Am JMed Sci* 1993;306:317-319.
12. Nelson NC, Becker WF. Thyroid crisis: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1969;170:263-273.
13. Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. In: K-aplan MM, Larsen PR, eds. *Med Clin NorthAm* 1985;69:1005-1017.
14. Ficarra BJ, Naclerio EA. Thyroid crisis: pathogenesis of hepatic origin. *Am Jsurg* 1945;69:325-337.
15. Brooks MH, Waldstein SS, Bronsky D, Sterling K. Serum triiodothyronine concentrations in thyroid storm. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:339-341.

16. Jacobs HS, Eastman CJ, Ekins RP, Mackie DB, Ellis SM, McHardy- Young S. Total and free triiodothyronine and thyroxine levels in thyroid storm and recurrent hyperthyroidism. *Lancet* 1973;2:236-238.
17. Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med* 1980;90:694-697.
18. McDennott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. *Am J. Med* 1983;75:353-359.
19. Blum M, Kranjac T, Park CM, Engleman RM. Thyroid storm after cardiac angiography with iodinated contrast media. *JAMA* 1976;235: 2324-2325.
20. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the „euthyroid sick syndrome.“ *EndocrRev* 1982; 3:164-217.
21. Wartofsky L. Update 1994: the euthyroid sick syndrome. In: Braverman LE, Refetoff S, eds. *Endocrine reviews monographs. 3. Clinical and molecular aspects of diseases of the thyroid.* Bethesda, MD: The Endocrine Society, 1994;248-251.
22. Chopra U, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983;98:946-957.
23. Wartofsky L, Martin D, Earll.: Alterations in thyroid iodine release and the peripheral metabolism of thyroxine during acute falciparum malaria infection in man. *J Clin Invest* 1972;51:2215-2232.
24. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *EndocrRev* 1984;5:151-184.
25. Kohrle J, Hesch RD, Leonard JL. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *The thyroid*, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991;144-189.
26. Chopra IJ. Nature, sources, and relative biologic significance of thyroid circulating hormones. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *The thyroid*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1986;126-143.
27. Nareem N, Miner DJ, Amatruda JM. Methimazole: an alternative route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:180-181.
28. Walter RM, Bartle WR. Rectal administration of propylthiouracil in the treatment of Graves disease. *Am J Med* 1990; 88:69-70.
29. Wartofsky L, Ransil BJ, Ingbar SH. Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1970;49:78-86.

30. Wu S-Y, Chopra IJ, Solomon DH, Johnson DE. The effect of repeated administration of ipodate (Oragram) in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1358-1361.

31. Lazarus JH, Addison GM, Richards AR, Owen GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet* 1974;2:1160-1163.

32. Reed J, Bradley EL. Postoperative thyroid storm after lithium preparation. *Surgery* 1985;98:983-986.

33. Hoffenberg R, Louw JH, Voss TJ. Thyroidectomy under hypothermia in a patient with thyroid crisis. *Lancet* 1961;2:687-689.

34. Szilagyi DE, McGraw AB, Smyth NPD. The effects of adrenocortical stimulation on thyroid function: clinical observations in thyrotoxic crisis and hyperthyroidism. *Am Surg* 1952;136:555-577.

35. Peterson RE. The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J Clin* 1958;37:738-743.

36. Felber JP, Reddy WJ, Selenkow HA, Thorn GW.

Adrenocortical response on the 48-hour ACTH infusion test in myxedema and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:895-906.

37. Dillon PT, Babe J, Meloni CR, Canary JJ. Reserpine in thyrotoxic crisis. *N Engl J Med* 1970;283:1020-1023.

38. Feety J, Forrest A, Gunn A, Hamilton W, Stevenson I, Crooks J. Propranolol dosage in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:658-661.

39. Das G, Krieger M. Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med* 1969;70:985-988.

40. Feek CM, Sawers JSA, Irvine WJ, Beckett GJ, Ratcliffe WA, Toft AD. Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves disease for thyroid surgery. *N Engl J Med* 1980;302:883-885.

41. Thorne AC, Bedford RF. Esmolol for perioperative management of thyrotoxic goiter. *Anesthesiology* 1989;71:291-294.

42. Isley WL, Dahl S, Gibbs H. Use of esmolol in managing a thyrotoxic patient needing emergency surgery. *Am J Med* 1990;89:122-123.

43. Brunette DD, Rothong C. Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med* 1991;9:232-234.

44. Zonszein J, Santangelo RP, Mackin JF, Lee TC, Coffey RJ, Canary JJ. Propranolol therapy in thyrotoxicosis. A review of 84 patients undergoing surgery. *Am J Ued* 1979;66:411-416.

45. Lee KS, Kirn K, Hur KB, Kirn CK. The role of propranolol in the preoperative preparation of patients with-Graves disease. *Surg Gynecol Obster* 1986; 162:365-369.
46. Wartofsky L, Dimond RC, Noel GL, Frantz AG, Earl! JM. Failure of propranolol to alter thyroid iodine release, thyroxine turnover, or the TSH and PRL responses to TRH in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:427-432.
47. Eriksson M, Rubinfeld S, Garber AK, Propranolol does not prevent thyroid storm. *NEnglJMed* 1977;296:263-264.
48. Jamison MH, Done. Postoperative thyrotoxic crisis in a patient prepared for thyroidectomy with propranolol, *Br J Cim Pract* 1979;33: 82-83.
49. Jones DK, Solomon S. Thyrotoxic crisis masked by treatment with beta-blockers. *BrMedJ (Clin Res)* 1981;283:659-660.
50. Strube PJ. Thyroid storm during beta blockade. *Anaesthesia* 1984;39: 343-346.
51. Ashkar FS, Katims RB, Smoak WM, Gilson AJ. Thyroid storm treatment with, blood exchange and plasmapheresis. *JAMA* 1970,214: 1275-1279.
52. Herrman J, Hilger P, Rusche, Kruskemper HL. Plasmapheresis in the treatment of thyrotoxic crisis. *Dtsch Med Woschenschr* 1974; 99: 888-892.
53. Herrman J, Kruskemper HL, Grosser KD. Peritoneal-dialyse in der behandlung der thyreotoxischen krise. *Dtsch Med Woschenschr* 1971,96: 742-745.
54. Burch HB, Wartofsky L. Hyperthyroidism. In: Bardin CW, ed. *Current therapy in endocrinology and metabolism*, 5th ed. Philadelphia. BC Decker, 1994;64-70.

SUBAKUTNI TIREOIDITIS

Ivan Tavčar, Zoran Andelković, Radosav Dragojević

Klinika za endokrinologiju, VMA

Sažetak

Subakutni tireoiditis (sinonimi: subakutni nesupurativni tireoiditis, subakutni granulomski tireoiditis, tireoiditis džinovskih ćelija, de Quervan tireoiditis) je inflamatorno oboljenje štitaste žlezde koje nastaje naglo intenzivnim bolom, koji zrači ka uglovima mandibula i ušima, mekom bolnom strumom, visoko povišenom temperaturom. U klasičnom obliku bolesti tegobe su jako intenzivne. Međutim, postoje i blage forme.

Subakutni tireoiditis nema karakter klasičnih autoimunih oboljenja, vremenski i prirodni tok bolesti je ograničen, prolazi kroz četiri faze: tireotoksičnu, eutireoidnu, hipotireoidnu i fazu oporavka.

Najveći broj bolesnika su HLA-B35 pozitivni.

Pojavi bolesti prethodi virusna infekcija.

Virusna infekcija dovodi do stvaranja antigena, koji u kompleksu sa HLA-B35 aktiviraju citotoksične T limfocite, koji oštećuju tireoidne ćelije u čijoj strukturi postoje molekuli slični kompleksu HLA-B35 i virusom indukovanoj antigena. Patološka slika u početku je karakteristična (destrukcija folikula), a sa prestankom bolesti dolazi do potpunog oporavka sa minimalnom fibrozom.

Lečenje obuhvata primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova ili kortikosteroida. Cilj lečenja je smanjivanje i uklanjanje tegoba.

Sa kliničkog gledišta bitna je činjenica da se dijagnoza bolesti često (čak i kad se radi o klasičnoj kliničkoj slici) na vreme ne utvrđuje, tako da pacijenti do dijagnoze kraće ili duže vreme pate od manje ili više izraženih

tegoba. Sa otpočinjanjem lečenja simptomi i znaci se vrlo brzo ublažavaju i gube.

Na subakutni tireoiditis treba misliti, da bi se na vreme utvrdila dijagnoza.

Ključne reči: subakutni tireoiditis, dijagnoza, lečenja.

Abstract

Subacute thyroiditis (synonyms: subacute nonsuppurative thyroiditis, subacute granulomatous thyroiditis, giant cell thyroiditis and de Quervain's thyroiditis) is acute inflammatory disease of thyroid gland. The prominent characteristics are sudden onset of neck pain (may be limited to the region of thyroid or radiate to the upper neck, jaw, throat and ears), tender goiter, fever in most cases above 38.5°C, fatigue, malaise.

Subacute thyroiditis does not have the characteristics of classic autoimmune disease. Its course is self limited and passes through four phases: thyrotoxic, euthyroid, hypothyroid and phase of full recovery.

Most of the patients are HLA-B35 positive.

The majority of patients were with a history of viral upper respiratory infection, which shortly preceded the onset of thyroiditis.

A unifying hypothesis might be that the viral infection provides an antigen either of viral origin or resulting from virus-induced host tissue damage, which uniquely binds to HLA-B35 complex activates cytomacrophages. The resulting antigen HLA-B35 complex and activates cytotoxic T lymphocytes, which then damage thyroid follicular cells, because the cells have some structural similarity with the infection-related antigen.

Pathologic characteristics are the infiltration with neutrophils, lymphocytes, histiocytes and giant cells, disruption and collapse of follicles, necrosis of thyroid follicular cells.

Clinical manifestation of the disease, its treatment and the aims of treatment, as well as the differential diagnosis are described. In a conclusion it is stressed that there are many cases when the diagnosis is not timely made. Since the moment of the disease onset until the right diagnosis longer or shorter period of time, may pass. There is time vacuum and the patients are treated inappropriately. For that reason, it is very important to

make the right diagnosis, as soon as possible and start with the adequate treatment. It is very important to think about subacute thyroiditis.

The only way to prevent the long time suffering is to have the right diagnosis and to start with the appropriate treatment, as soon as possible. Therefore, in the course of making the right diagnosis it is necessary always to have on mind subacute thyroiditis.

Key words: subacute thyroiditis, diagnosis, treatment.

Subakutni tireoiditis je oboljenje štitaste žlezde koje nastaje naglo, izrazitim bolom, povišenom temperaturom, opštom slabošću, malaksalošću, pojavom meke difuzne strume. U početku bolesti postoje manje ili više izraženi znaci hipermetabolizma.

Sinonimi za subakutni tireoiditis su subakutni nesupurativni tireoiditis, subakutni granulomski tireoiditis, tireoiditis džinovskih ćelija i de Quervain tireoiditis.

Subakutni tireoiditis je prvi put opisan 1825. godine. Do 1895. opisano je 18 slučajeva pod nazivom Thyreoiditis acuta simplex. Detaljan histološki opis ovog oboljenja daje de Quervain 1904. godine (1).

Bolest se javlja u svim starosnim dobima, od 3. do 76. godine života, najčešće između 40. i 50. godine. Šest puta je češća kod žena. Pet do šest odsto svih pacijenata sa oboljenjima štitaste žlezde boluje od subakutnog tireoiditisa (1).

Osnovni klinički značaj je u tome što se subakutni tireoiditis često na vreme ne prepozna, tako da od pojave bolesti do utvrđivanja dijagnoze prođe dug vremenski period.

PATOGENEZA

Patogeneza subakutnog tireoiditisa je nepoznata. Međutim, prevladava shvatanje da u nastanku subakutnog tireoiditisa direktno ili indirektno učestvuju virusne infekcije. Velikim delom ovo verovanje proizlazi iz činjenice da su kod skoro svih obolelih pre pojave subakutnog tireoiditisa postojali znaci virusnih infekcija gornjeg dela respiratornog trakta. Incidenca bolesti je najveća u letnjem periodu (2), a najčešće se optužuju Koksaki virusi, virus zaušaka, malih boginja adenovirusi, a ređe i drugi (2).

Praćenje promene titra antitela za pojedine viruse impliciraju ulogu mnogih u patogenezi bolesti. Međutim, promene se mogu pripisati nespecifičnom anamnetičkom odgovoru (3). Virusna inkluziona tela nisu do sada viđena u tireoidnom tkivu.

Subakutni tireoiditis, za razliku od drugih (Hašimoto tireoiditis), ne smatra se klasičnom autoimunom bolešću. Postoji vrlo izražena povezanost sa HLA-B35 u mnogim etničkim grupama (4).

Činjenica da subakutnom tireoiditisu prethodi virusna infekcija i da je većina obolelih HLA-B35 pozitivna, predstavlja osnovu za dosta racionalnu hipotezu o patogenezi subakutnog tireoiditisa.

Virusna infekcija stvara antigen virusnog porekla ili antigen nastao iz virusom oštećenih tkiva domaćina, koji se vezuju za HLA-B35 molekule na makrofagima. Ovako nastao antigen-HLA-B35 kompleks aktivira citotoksične T limfocite, oni, pak, oštećuju tireoidne folikularne ćelije, u čijoj strukturi postoji sličnost sa infekcijom indukovanim antigenom. Prirodni tok bolesti, za razliku od klasičnih autoimunih oboljenja, vremenski je ograničen (*slika 1*).

Tipično bolest prolazi kroz četiri faze:

1. faza tireotoksikoze,
2. eutireoidnu fazu,
3. hipotireoidnu fazu i
4. fazu oporavka.

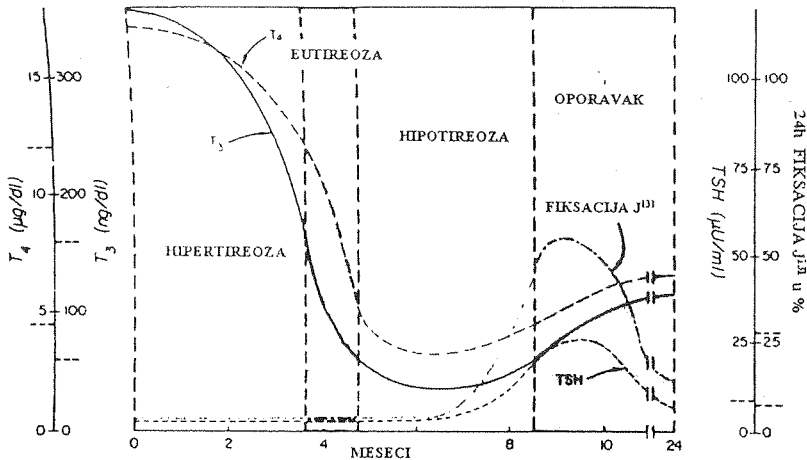
Tireotoksična faza traje 1 do 3 meseca i koincidira sa trajanjem destrukcije tireoidnog tkiva. Destrukcija folikula dovodi do oslobađanja velike količine ranije stvorenih i deponovanih hormona, a takođe se oslobađa i tireoglobulin (5). Promene u koncentraciji tireoglobulina prate tok bolesti (6).

Pošto štitasta žlezda ne može da akumulira, J 131 fiksacija joda je vrlo niska, najčešće ispod 5%, a količina joda u žlezdi manja za više od 50% od uobičajene (7, 8). I u slučajevima kada je zahvaćen samo jedan deo žlezde zbog „oticanja“ hormona iz tog dela smanjeno je lučenje TSH, što smanjuje fiksaciju i u zdravom delu žlezde. Pokušaj stimulacije sa TRH je bezuspešan (9).

Sa iscrpljivanjem prethodno stvorenih i deponovanih hormona njihova koncentracija u krvi postepeno opada do normalnih vrednosti, bolest

ulazi u eutireoidnu fazu, koja traje jednu do tri nedelje. Istovremeno kod nekih bolesnika se normalizuje i fiksacija J 131. Žlezda je uvećana, ali više nije bolna (1). Veliki procenat bolesnika (25 do 50 odsto) prolazi kroz treću, hipotireoidnu, fazu bolesti. Koncentracija T3 i T4 je niska, a TSH visoka. Hipotireoidna faza može trajati od dva do šest meseci.

Slika 1. Faze (četiri) kroz koje prolazi bolest



Po pravilu na kraju dolazi do četvrte faze, faze oporavka. Retki su slučajevi kod kojih struma ili hipotireoza ostaju kao stalna posledica subakutnog tireoiditisa (10).

Recidivi bolesti su retki, ali ima podataka da su se javili i posle 10 godina (11).

PATOLOGIJA

U samom početku subakutnog tireoiditisa, žlezda je infiltrisana neutrofilima, velikim mononuklearnim monocitima i limfocitima. Tireoidni folikuli su hiperplastični, međusobne granice su mestimično razorene. Karakteristično je prisustvo multinuklearnih džinovskih ćelija nastalih od

histiocita. Imunohistohemijska ispitivanja džinovskih ćelija pokazala su postojanje polimorfizma njihovog sadržaja (12). Intersticijum je infiltrisan histiocitima i limfocitima.

Sa izlečenjem folikuli regenerišu, a fibroza je minimalna (9).

KLINIČKA SLIKA

Simptomi i znaci subakutnog tireoiditisa su posledica lokalne i opšte reakcije organizma na upalni proces kao i poremećaja funkcije štitaste žlezde.

Od lokalnih simptoma i znakova najkarakterističniji su nagle pojave bola u predelu štitaste žlezde i pojava strume.

Bol skoro uvek zahvata čitavu štitastu žlezdu, širi se naviše ka uglovima mandibule i ušima. Ponekad je lokalizovan samo sa jedne strane, da bi se vrlo brzo proširio i na drugu. Retko ostaje lokalizovan. Karakteristično je da je vrlo intenzivan, tako da i najblaži dodir ili okovratnik pojačavaju njegov intenzitet. Retko je blaži i ima karakter samo neprijatnog osećaja u predelu štitaste žlezde, ponekad ima osobine koje bi pre ukazivale na akutni faringitis ili traheitis.

Uvek postoji difuzna meka struma, veličine D I- D II, vrlo retko je veća. Ponekad, kada upalni proces ne zahvata čitavu žlezdu, uvećan je samo oboleli deo - struma ima karakter nodozne.

Koža prednje strane vrata nije izmenjena. Međutim, mogu postojati crvenilo, napetost i druge promene koje podsećaju na akutni celulitis. Limfne žlezde nisu uvećane. Vrlo retko postoji pareza glasnica (13).

Od opštih simptoma i znakova najkarakterističnija je povišena telesna temperatura, kod većine obolelih iznad 38,5°C. Retko ima osobine subfebrilnih i može trajati mesecima pre utvrđivanja prave dijagnoze. Karakteristični znaci su opšta slabost i malaksalost, koji mogu biti toliko intenzivni da bolesnika vezuju za krevet.

Anoreksija i gubitak telesne mase (delom se mogu pripisati tireotoksikozi u prvoj fazi bolesti) su pravilo.

Retko se uočavaju poremećaji drugih organa (funkcije jetre, pankreatitis, splenomegalija, intolerancija glikoze, miopatija) (14, 15).

Simptomi i znaci vezani za poremećaj funkcije štitaste žlezde zavise od faze kroz koju bolest prolazi.

U prvoj fazi bolesti u cirkulaciju „otiče“ velika količina već ranije formiranih i deponovanih hormona, koji dovode do tireotoksikoze koja traje do tri meseca. Manje ili više su ispoljeni znaci hipermetabolizma - anksioznost, preterano znojenje, simptomi od strane kardiovaskularnog sistema (palpitacije, tahikardija).

Treću fazu bolesti, koja se javlja kod više od 1/3 bolesnika karakteriše hipotireoidizam, ali kod vrlo malog broja od njih postoje klinički izraženi znaci hipometabolizma. Hipometabolizam je blag, ne zahteva lečenje, izuzimajući retke slučajeve. Hipotireoidna faza traje dva do šest meseci.

DIJAGNOZA

Dijagnoza subakutnog tireoiditisa je pre svega klinička dijagnoza. Naglo nastao bol u predelu štitaste žlezde, koji zrači naviše ka uglovima mandibule ili ušima, difuzna izrazito bolna, meka struma, povišena telesna temperatura, znaci tireotoksikoze dovoljni su za utvrđivanje dijagnoze i otpočinjanja terapije.

Dijagnoza je teža kada klinička slika nije klasična: bol koji podseća više na onaj koji se javlja kod faringitisa ili traheitisa, vrlo mala, skoro bezbolna struma i subfebrilnost mogu zavesti, tako da se pacijenti često leče pod drugim dijagnozama, najčešće kod otorinolaringologa.

Međutim, treba istaći da i onda kada postoji klasična klinička slika, često protekne dosta vremena do postavljanja prave dijagnoze i otpočinjanja odgovarajućeg lečenja.

Dijagnostičke procedure treba da potvrde dijagnozu, ili kada postoji sumnja na subakutni tireoiditis, da je potvrde ili odbace.

Ubrzana sedimentacija eritrocita, praktično uvek iznad 50, a često i iznad 100 mm, u prvom satu najvažnija je potvrda dijagnoze. Pozitivni su i svi drugi pokazatelji akutne upale (povišena koncentracija fibrinogena, leukocitoza, izmenjen odnos belančevina krvi u elektroforezi). Povišena je koncentracija T3 i T4, a TSH snižena, dok je koncentracija tireoglobulina povišena. Fiksacija J 131 je ispod 5% za 24 sata.

Scintigram, ukoliko se slika uopšte dobije, bleđ je i mrljast.

Ultrazvučni nalaz pokazuje uvećanu hipoehogenu žlezdu (16). Ovaj pregled je od posebnog značaja kada je zahvaćen samo jedan deo žlezde,

što imponuje kao nodozna struma onda kada nodus nastaje naglo, sa izraženim bolom, jer sličnu sliku klinički može dati krvarenje u cisti ili nodusu štitaste žlezde.

Bez obzira na navedeno, neophodno je ponoviti da je dijagnoza subakutnog tireoiditisa pre svega klinička dijagnoza. Laboratorijske i druge pretrage je potvrđuju i od koristi su za praćenje bolesnika. Međutim, kada je klinička slika atipična, neophodne su u razrešavanju diferencijalno dijagnostičkih dilema.

Nije retko da od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do utvrđivanja prave dijagnoze protekne dosta vremena. U ovako nastalom vremenskom vakumu bolesnici se pogrešno leče, tako da vrlo izražene tegobe mogu dugo trajati. Na subakutni tireoiditis treba misliti.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Subakutni tireoiditis moramo da razlikujemo od nekih drugih oboljenja štitaste žlezde za koje je karakterističan bol u predelu štitaste žlezde sa postojanjem nodusa ili bez njega. Pojedina od tih oboljenja mogu biti opasna po život bolesnika.

Oboljenja koja treba razlikovati od subakutnog tireoiditisa su:

- Akutna hemoragija u tireoidnu cistu ili nodus,
- Akutna hemoragija u tireoidnom karcinomu,
- Akutni supurativni tireoiditis,
- Karcinom štitaste žlezde koji brzo raste,
- Bolni Hašimoto tireoiditis,
- Inficirana cista duktusa tireoglosusa,
- Inficirana brahiogena cista,
- Celulitis prednje strane vrata.

Zajedno sa subakutnim tireoiditisom hemoragija u cistu ili adenom štitaste žlezde kod 90 odsto slučajeva su uzrok naglo nastalog bola u prednjoj strani vrata sa ili bez tumorske mase u ovoj regiji.

Otok, povišena telesna temperatura, laboratorijski znaci upale, leukocitoza mogu ukazivati na akutni supurativni tireoiditis retko, ali ponekad po život opasno oboljenje. Smanjena fiksacija J 131, ultrazvučni nalaz i pregled materijala dobijenog punkcijom tankom iglom razrešavaju problem.

Hemoragija u cistu ili adenom mogu da liče na subakutni tireoiditis. Međutim, anamneza i dokumentacija o prethodno postojećim cistama ili nodusima, kao i ultrazvučni pregled, omogućuju utvrđivanje prave dijagnoze - fiksacija J 131 u zdravom delu žlezde je prisutna, T3, T4 i TSH su u referentnim granicama.

Povremeno je Hašimoto tireoiditis praćen bolom (9). Međutim, kod Hašimoto tireoiditisa fiksacija J 131 je prisutna, koncentracija tireoglobulinskih antitela je vrlo visoka, a koncentracija tireoidnih hormona najčešće normalna, nalaz punkcije tankom iglom je karakterističan, dovoljno da se bolni Hašimoto tireoiditis razlikuje od subakutnog tireoiditisa.

Inficirane rezidue škržnih lukova su retke, ali ukoliko se na vreme ne otpočne odgovarajuće lečenje, hirurško i antibioticima, može kao i kod supurativnog tireoiditisa doći do komplikacija opasnih po život pacijenta, a sigurno najozbiljnija komplikacija je medijastinitis.

LEČENJE

Lečenje subakutnog tireoiditisa treba da bude usmereno ka uklanjanju bola i simptoma hipertireoidizma. Zapravo, ono ima simptomatski karakter. U lečenju bola na raspolaganju su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i kortikosteroidi.

Racionalan pristup je da se lečenje otpočne sa velikim dozama nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Aspirin u dozi od 2,5 do 3,5 g dnevno podeljeno u tri doze ili 1 do 1,5g. Naproksena dnevno obično su dovoljni da ublaže ili uklone bol i febrilnost. Ukoliko ova terapija nakon nekoliko dana ne pokaže efikasnost, treba preći na kortikosteroide. Početna doza Pronisona je 40 mg. dnevno (9). Za jedan do dva dana simptomi se značajno ublažavaju ili prestaju. Dozu leka treba postepeno smanjivati tokom četiri nedelje. Međutim, ponovni zamasi bolesti se javljaju kod 20 odsto bolesnika (17, 18).

Oba vida terapije treba nastaviti najmanje nedelju dana po prestanku bola i febrilnosti, nakon ovog perioda doza leka se postepeno smanjuje. Sveukupno lečenje traje četiri do osam nedelja. Ukoliko dođe do ponovnog zamaha bolesti, doze treba povećati na početne, a dalji postupak je istovetan kao što je prethodno opisan.

Lečenje hipertireoidizma obično nije potrebno pošto su simptomi, ukoliko su prisutni, blagi i prolaze spontano sa prestankom prve faze bolesti. Međutim, pojedini bolesnici imaju vrlo izražene simptome, tako da je lečenje neophodno. Najčešći problem su tegobe vezane za kardiovaskularni sistem. Primena lekova koji blokiraju beta receptore je terapija izbora, najefikasniji je propranolol. Doza od 40 do 120 mg. dnevno obično je dovoljna da se postigne povoljan efekat.

Lečenje tionamidima je beskorisno, jer povećana koncentracija tireoidnih hormona nije posledica povećane sinteze već „oticanja“ ranije stvorenih i deponovanih T3 i T4.

Kako je već rečeno, kod velikog broja pacijenata javlja se i treća faza, faza hipometabolizma.

Simptomi, ukoliko postoje, su blagi, prolazni, tako da terapija nije potrebna. Retko su ispoljeni u toj meri da je lečenje neophodno. Dovoljna je privremena substitucionna terapija sa 50 do 100 nanograma levotiroksina dok traje hipotireoidna faza. Po prekidu lečenja neophodno je kontrolisati pacijente, jer nakon prebolelog subakutnog tireoiditisa, može, doduše izuzetno retko, da ostane stalna hipotireoza, koja zahteva doživotnu substitucionu terapiju.

U zaključku treba istaći nekoliko činjenica koje obeležavaju klinički značaj subakutnog tireoiditisa.

Prvo, što je suprotno uobičajenom verovanju, bolest nije retka. Naime, između pet i šest odsto svih obolelih od različitih oboljenja štitaste žlezde jesu bolesnici sa subakutnim tireoiditisom.

Kada je reč o upalnim oboljenjima, subakutni tireoiditis je na drugom mestu, odmah posle Hašimoto tireoiditisa, odnos je 1:40, a ako se zna da dva odsto opšte populacije boluje od Hašimoto tireoiditisa, onda se može indirektno zaključiti da je učestalost subakutnog tireoiditisa zaista velika.

Drugo, klinički značajno, proizilazi iz činjenice da se subakutni tireoiditis javlja sa širokom lepezom simptoma i znakova.

Verovatno se kod velikog broja bolesnika dijagnoza bolesti nikada ne utvrdi. To su bolesnici koji imaju vrlo blagu kliničku sliku, ne traže pomoć lekara, a smetnje vremenom prestaju, s obzirom da je po svojoj prirodi bolest ograničenog toka. Ovo implicira i veću učestalost bolesti nego što je navedeno.

Pravi klinički značaj imaju bolesnici koji zbog manje ili više izraženih simptoma i znakova traže lekarsku pomoć. Ovde, čak i onda kada je klinička slika brutalna, često postoje lutanja. Od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do postavljanja dijagnoze protekne dosta vremena, bolesnici se nepravilno leče, najčešće antibioticima, što nimalo ne utiče na tegobe. Postoji vremenski vakum u kome ne pomažemo bolesnicima, tegobe, koje mogu biti vrlo izražene, perzistiraju. Po utvrđivanju dijagnoze, primenom odgovarajuće terapije do tada često neprestane bolove i druge smetnje za nekoliko dana možemo ublažiti i ukloniti, što je osnovni cilj lečenja.

Da bi se dijagnoza što pre utvrdila, što podrazumeva pravovremeno otpočinjanje lečenja, na subakutni tireoditis treba misliti.

Literatura:

1. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Philadelphia, Lippincott - Raven, 1996, p. 577.
2. Martino E, Buratti L, Bartalena L, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10:321-3.
3. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:1275-84.
4. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigene typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3653-6.
5. Izumi M, Larsen PR. Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine, and thyroxine in patients with Graves disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 1978; 27: 449-60.
6. Madeddu G, Casu AR, Constanza C, et al. Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow up of subacute painful thyroiditis: a sequential study. *Arch Int Med* 1985; 145: 243-7.
7. Smallridge RC, De Keyser FM, Van Herle AJ, Butkus NE, Wartofsky L. Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: clues to the natural history of destruction-induced thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1213-9.
8. Fragu P, Rougier P, Schlumberger M, Tubiana M. Evolution of thyroid J¹²⁷ stores measured by x-ray fluorescence in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 162-6.

9. Volpe R. Subacute (de Quervains) thyroiditis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 81-95.
10. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis: long term follow up. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1455-8.
11. Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, et al. Recurrence of subacute thyroiditis over 10 years after the first attack in three cases. *Endocrinol Jpn* 1988; 35: 833-9.
12. Mizukami Y, Michigishi T, Kawato M, Matsubara F. Immunohistochemical and ultrastructural study of subacute thyroiditis, with special reference to multinucleated giant cells. *Hum Pathol* 1987; 18: 929-35.
13. Kallmeyer JC, Hackmann R. Vocal cord paralysis associated with subacute thyroiditis. A case report. *S Afr Med J* 1985; 67: 1064.
14. Kimura M, Amino N, Takada K, Miyai K. Subacute thyroiditis associated with systemic multiorgan disorders. *Endocrinol Jpn* 1989; 36: 859-64.
15. Tajima K, Mashita K, Yamane T, et al. Thyrotoxic myopathy associated with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 307-12.
16. Brander A. Ultrasound appearance in de Quervains subacute thyroiditis with long term follow up. *J Intern Med* 1992; 232: 321-5.
17. Greene JN. Subacute thyroiditis. *Am J Med* 1971; 51: 97-108.
18. Volpe R, Johnston MAW, Huber N. Thyroid function in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 65-78.

MIKSEDEMSKA KOMA

Božo Trbojević

DEFINICIJA

Miksedemska koma je retko i po život opasno stanje u bolesnika sa dugotrajnim nelečenim hipotiroidizmom u koga adaptivni mehanizmi ne mogu više da održavaju homeostazu. Većina bolesnika u stvari nisu komatozni, već se pre radi o dekompenzovanom hipotiroidizmu (1). Po pravilu, precipitišući događaj destabilizuje homeostazu koja se u hipotiroidnog bolesnika održava aktivacijom niza neurovaskularnih mehanizama. Adaptivni mehanizmi su hronična periferna vazokonstrikcija, dijastolna hipertenzija i smanjenje cirkulišućeg volumena, tako da se čuva centralna telesna temperatura. U teško hipometaboličnog bolesnika ako dođe do bilo kakvog daljeg gubitka volumena, poremećaja respiracije ili poremećaja funkcije centralnog nervnog sistema, homeostaza ne može dalje da se održava. Rano prepoznavanje dekompenzovanog hipotiroidizma izuzetno je važno, pošto je blagovremeno početa terapija ključna za preživljavanje (2).

ETIOLOGIJA

Bolest se klasično zapaža u starijih žena tokom hladnog perioda godine. U poslednje vreme se otkriva i u mlađih osoba lečenih radioaktivnim jodom zbog hipertiroidizma. Iako je stanje odlikovano i zasnovano na teškom hipotiroidizmu, potrebno je da postoji više drugih uslova koji imaju karakter precipitišućih činilaca. Precipitišući činioci su mnogobro-

jni, raznovrsni i mehanizam delovanja svakog od njih nije dovoljno poznat (tabela 1). Zajedničko im je da u definitivnom ishodu prouzrokuju drastično pogoršanje metaboličke ravnoteže. Metabolička ravnoteža, uspostavljena na nižem nivou, delovanjem precipitišućih činilaca dekompenzuje se, zbog čega se ispoljava stanje koje vitalno ugrožava bolesnika (3).

Tabela 1.

Precipitišući činioci miksedemske kome:

- Infekcija
- Trauma
- Hladnoća
- Lekovi
- Hipoglikemija
- Bolesti pluća
- Moždani udar
- Kongestivna srčana insuficijencija
- Gastrointestinalna krvavljenja
- Prekid primene tiroidnih hormona

Stanja koja mogu da indukuju pojavu miksedemske kome su srčana insuficijencija, edem pluća, pleurne ili perikardne efuzije, ileus i anemija. Adrenalna insuficijencija u Šmitovom sindromu (Adisonova bolest i autoimunski tiroiditis sa hipotiroidizmom) redak su uzrok miksedemskoj komi. Sedativi i narkotici mogu biti precipitišući činilac, naročito u bolnički lečenih pacijenata.

PATOGENEZA

Tiroidni hormoni su jedan od dva ključna faktora termogeneze u homeoterma. Nedostatak tiroidnih hormona smanjuje termogenezu. U dugotrajnom hipotiroidizmu aktiviše se nekoliko mehanizama adaptacije koji imaju za cilj održanje telesne temperature (tabela 2). Među njih spadaju periferna vazokonstrikcija, bradikardija, smanjen minutni volu-

men srca i opadanje cirkulacijskog volumena usled smanjenja sekrecije aldosterona. Ove promene, zajedno sa ostalim promenama koje zahvataju praktično svaki sistem i organ, onemogućavaju hipotiroidnog bolesnika da održava homeostazu kada je ugrožen bilo kojim od precipitirajućih činilaca.

Patogeneza miksedemske kome obuhvata tri osnovna aspekta (4):

1. Nagomilavanje ugljen-dioksida i hipoksija;
2. Disbalans vode i elektrolita i
3. Hipotermija.

Retencija ugljen-dioksida je već dugo poznata kao nerazdvojni deo miksedemske kome. Pripisuje se smanjenoj ventilaciji zbog gojaznosti, poremećaju respiracije u srčanoj insuficijenciji, ileusu, imobilizaciji, često pojavi masivnih pneumonija, izlivima u pleuru i perikard, slabosti mišića grudnog koša i depresiji centralnog nervnog sistema. Ventilacijska reakcija na hipoksiju u miksedemu izrazito je smanjena, kao i reakcija na hiperkapniju. Slabija reakcija na hipoksemiju i hiperkapniju može biti posledica hipotermije. Hipotiroidizam remeti respiracijski odgovor na hiperkapniju što se ispoljava kao oslabljen respiracijski nagon, hipoventilacija i tendencija ka razvoju hiperkapnije. Snaga respiracijske muskulature je oslabljena i ovi činioci zajedno uzrokuju hiperkapniju u hipotiroidnog bolesnika, što je naročito pogoršano ako postoji i plućna infekcija.

Osnovni poremećaj tečnosti i elektrolita u miksedemskoj komi je trovanje vodom zbog sindroma neodgovarajuće sekrecije adiuretina (SIADH) koji se ispoljava teškom hiponatremijom. Sa hiponatremijom često se pojavljuje smanjen klirens slobodne vode; posledica je porasta cirkulišuće koncentracije ADH i smanjenog bubrežnog protoka zbog smanjenja cirkulacijskog volumena i udarnog volumena srca. Hiponatremija, posebno u starijih, remeti funkciju centralnog nervnog sistema i uzrokuje poremećaje karakteristične za miksedemsku komu.

Stepen hipotermije nekada ne može precizno da se oceni, jer uobičajeni termometri mere do 34° C. U miksedemskoj hipotermiji telesna temperatura može da padne i ispod te vrednosti (zabeležena je temperatura od 23,3°C). U odmaklom hipotiroidizmu proizvodnja toplote i potrošnja kiseonika postepeno opadaju. Zbog toga se razvija mehanizam neurovaskularnog prilagođavanja kojim se smanjuje protok krvi kroz kožu i

usmerava u dublje delove organizma kako bi se sačuvala unutrašnja toplota (5).

Osnovni uzroci dekompenzacije hipotiroidizma su nesposobnost hipotiroidnog bolesnika da se efikasno adaptira na funkcijski ili aktuelni gubitak volumena i poremećaj centralnog nervnog sistema. Da bi se razumelo zašto hipotiroidni bolesnik, posebno starija osoba, nepovoljno reaguje na takva opterećenja, treba znati na koji način se u hipotiroidizmu održava ravnoteža unutrašnje sredine (tabela 2).

Tabela 2.

Adaptivne reakcije u hipotiroidizmu:

Zapremina krvi	Snižena
Masa eritrocita	Snižena
Sadržaj kiseonika u venskoj krvi	Snižen
Frekvencja srčanog rada	Usporena
Pulsni pritisak	Normalan ili niži
Udarni volumen	Mali
Beta adrenergijski odgovor	Oslabljen
Alfa adrenergijski odgovor	Normalan ili pojačan

Pored neurovaskularne adaptacije kojom se postiže smanjenje gubitka telesne toplote, hipotiroidizam ispoljava efekte na simpatikusni nervni sistem. Iako nivo cirkulišućih kateholamina u hipotiroidizmu obično nije izmenjen u poređenju sa zdravim osobama, odgovor ciljnih organa je različit, prvenstveno zbog smanjene ekspresije beta adrenergijskih receptora. Smanjena aktivnost beta adrenergijskog sistema smanjuje termogeni odgovor na epinefrin, zbog čega se još više remeti sposobnost održavanje centralne temperature kada je organizam izložen gubitku toplote. Kompenzovani hipotiroidizam nastaje nizom neurovaskularnih adaptacija koje pomeraju masu cirkulišuće krvi prema unutrašnjosti organizma i dalje od periferije, da bi se održala centralna temperatura. Ova adaptacija je posledica normalnog fiziološkog odgovora na smanjenu termogenezu i neposredna je posledica nedostatka tiroidnih hormona, zbog čega se smanjuje beta adrenergijska reakcija ciljnih organa i neobuzdan odgovor alfa

adrenergijskog sistema. U produženom i izraženom hipotiroidizmu neurovaskularne adaptacije izazivaju blagu do umerenu dijasolnu hipertenziju i redukciju vaskularnog volumena do 20% od ukupnog volumena odnosno približno za 1 litar. Ovakva adaptacija je za stare osobe veliko opterećenje jer je njihova termogeneza i onako smanjena.

Pošto tiroidni hormoni regulišu i ćelijsku replikaciju, u hipotiroidizmu je smanjena aktivnost koštane srži. Tipično je da se bolesnik u kompenzovanom hipotiroidizmu javlja sa umerenom normocitnom anemijom sa hematokritom između 30 i 35%. Ovaj tip anemije ispoljava kombinaciju smanjene produkcije i niskog nivoa eritropoietina. Ako hematokrit opadne ispod 30% treba misliti i na druge razloge za anemiju kao što su gastrointestinalno krvavljenje zbog oštećenja atrofične gastrointestinalne sluznice, nedostatka folne kiseline ili perniciozna anemija. Bez obzira na uzrok anemije, hematokrit može da opadne za još 3 do 5% tokom prvih dana tretmana tiroksinom, zbog dilucije i slabljenja hronične vazokonstrikcije u hipotiroidizmu. Broj leukocita u hipotiroidizmu je nizak sa devijacijom u desno; i ako postoji infekcija, broj leukocita retko prelazi 10×10^3 .

Hipotiroidni bolesnik je sklon hipoglikemijama zbog smanjenog klirensa insulina i smanjenog obima glikoneogeneze. Oslabljene odgovore na epinefrin i glukagon smanjuju sposobnost normalnog kontraregulatorskog odgovora na hipoglikemiju. Hipotiroidni bolesnici obično održavaju normalan bazalni nivo kortizola ali nedovoljno pojačavaju sekreciju kortizola u odgovoru na stres. Kod uvođenja tiroidnih hormona treba imati na umu da se time povećava klirens kortizola, čime može da se demaskira njegov nedostatak. Klirens svih lekova u hipotiroidizmu je usporen, zbog čega je predisponirana pojava intoksikacije. Posebno treba voditi računa kod osoba koje primaju digitalis, tiazidne diuretike, trankilizere i narkotike koji u običnim dozama mogu u hipotiroidnog bolesnika da dovedu do intoksikacije (6).

KLINIČKI ASPEKTI DEKOMPENZOVANOG HIPOTIROIDIZMA

Klinički, dekompenzovani hipotiroidizam se odlikuje progresivnom slabošću, stuporom, hipotermijom, hipoventilacijom, hipoglikemijom, hiponatremijom, intoksikacijom vodom, razvojem šoka i smrtnim

ishodom. Danas, retko, ovo stanje može postati češće zbog sve šire primene radiojoda u terapiji hipertiroidizma sa kasnijim razvojem hipotiroidizma. Pošto se češće javlja u starijih bolesnika sa poremećenom funkcijom kardiorespiracijskog sistema, smrtnost je ekstremno visoka. Kliničke manifestacije dugotrajnog hipotiroidizma su mnogobrojne i potiču skoro od svakog sistema i organa. Prepoznavanje miksedemske kome fizikalnim pregledom veoma je značajno za terapiju pošto rani početak terapije (pre pristizanja laboratorijskih rezultata) povećava verovatnoću za postizanje oporavka. (tabela 3)

Tabela 3.

Osnovni klinički znaci miksedemske kome:

- Snižen obim mentalnih funkcija
- Hipoventilacija
- Hipotermija
- Bradikardija

Pacijent ili članovi porodice (pošto je pacijent često bez svesti kada se prvi put vidi) navode anamnezu tiroidne bolesti, terapiju radiojodom ili operaciju štitaste žlezde. Često se navodi postepen razvoj letargije koja napreduje do stupora i kome. Pregledom se nalazi izrazita ili ekstremna bradikardija, niska temperatura tela, ispod 34°C , osoba je obično pastozna, gojazna, suve, hrapave, perutave, bleđožučkaste kože zbog nagomilavanja karotina. Jezik je često zadebljan, glas veoma hrapav, kosa suva i krta, a očni kapci naduveni; klasično se zapaža nedostatak temporalnog područja obrva. Peristaltika je često nečujna a refleksi spori. Mogu se naći i znaci nekih drugih oboljenja kao što su pneumonija, miokardni infarkt, cerebralna tromboza ili gastrointestinalno krvavljenje. Bolest je dobila naziv zbog izgleda bolesnika sa generalizovanim otocima. Otoci su posledica nagomilavanja hijaluronske kiseline i vode u dermisu. Za razliku od edema u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, ovi edemi nisu testasti već su elastični, čvrsti, naročito izraženi oko očiju, na nadlancima i dorzumu stopala. Njihovoj pojavi doprinosi i poremećaj limfotoka i ekstravazacija proteina i tečnosti iz sudova (7).

Kardiovaskularne promene su posledica kako napora da se održi telesna toplota tako i smanjenja osetljivosti na adrenergijske stimuluse. Nedostatak tiroidnih hormona izaziva spektar promena kao što su promene miokardnog biohemizma, zbog kojih se menja kontraktilnost miokarda i smanjuju mogućnosti pumpe. Hipotiroidno srce ima veću efikasnost jer ispoljava veći rad za datu potrošnju kiseonika, odnosno bolje spajanje adenozin trifosfata za kontraktilne elemente. Udarni volumen srca je smanjen, zapaža se bradikardija i smanjen minutni volumen. Periferna vaskularna rezistencija je povećana i smanjuje se zapremina cirkulišuće krvi. Adaptivna vazokonstrikcija u hipotiroidizmu manifestuje se klinički hladnom, bledom kožom, a u odmaklijem stadijumu umerenom dijastolnom hipertenzijom. Pažljivo posmatranje bolesnika i poređenje temperature kože bolesnika sa sopstvenom temperaturom često pomaže da se dobro proceni stepen vazokónstrikcije. Ako je koža dlanova i stopala hladna, može se očekivati umerena ili blaga dijastolna hipertenzija, posebno u starijih osoba. Ako je takva osoba normotenzivna, to može da bude

Tabela 4.

Osnovni klinički i laboratorijski nalazi u bolesnika sa miksedemskom komom:

- Ekstremno niske vrednosti tiroksina i trijodtironina; visok TSH u tiroprivnom hipotiroidizmu i nizak TSH u trofoprivnom. Pozitivan titar TgAb i McAb (TPOAb).
- Hiponatremija, hipoglikemija, porast triglicerida, visok ukupni i LDL holesterol, visok beta karoten, hiperurikemija, porast CPK i LDH, porast proteinskog sadržaja u likvoru.
- Normohromna normocitna anemija, snižen broj leukocita, produženo PTT, normalan broj trombocita.
- Gasovi u arterijskoj krvi: Hipoksemija, hiperkapnija, smanjena difuzija CO, smanjen ventilacijski odgovor na hiperkapniju.
- Radiografija grudnog koša: Uvećanje srčane senke, perikardna efuzija, pleurna efuzija.
- Abdomen: Ileus i/ili ascites.
- Elektrokardiogram: Sinusna bradikardija, niska voltaža, zaravnjen T talas.

signal dekompenzacije i mogućeg razvoja miksedemske kome. Generalizovana vazokonstrikcija izaziva smanjenje protoka krvi kroz vitalne organe; zbog toga vazopresore treba koristiti u terapiji samo ako je nemoguće da se izbegnu. Srce je obično uvećano a srčani tonovi mogu biti tihi. Slabost i tmulost srčanih tonova posledica su pojave tečnosti u perikardnoj šupljini i poremećaja kontraktilnosti miokarda. Perikardna efuzija retko dovodi do tamponade i poremećaja hemodinamike. U serumu može da se nađe porast kreatin fosfokinaze (CPK) i laktat dehidrogenaze (LDH), što sa elektrokardiografskim promenama u perikarditisu može da zavede u pravcu dijagnoze infarkta miokarda. (tabela 4)

Respiracijske promene u hipotiroidizmu obično se smatraju najvažnijim činiocima u dekompenzaciji i nastanku miksedemske kome. Hipoventilacija i smanjenje frekvence respiracija uzrokuju hipoksiju i hiperkapniju. Ventilacijski odgovor na hiperkapniju je oslabljen i smanjen je difuzijski kapacitet za gasove. Edem glotisa, makroglosija i orofarinkсни edem mehanički kompromituju ventilaciju, naročito ako je obolela osoba upadljivo gojazna. U hipotiroidizmu metabolizam mnogih lekova je usporen tako da je efekat sedativa, tranquilizatora i hipnotika na respiracijsku funkciju produžen. U miksedemu je oslabljen centralni respiracijski stimulans, i zbog svih ovih činilaca u miksedemskoj komi je često potrebna endotrahealna intubacija sa asistiranom ventilacijom.

Gastrointestinalne promene se ispoljavaju konstipacijom, usporenom peristaltikom, usporenom apsorpcijom i paraliznim ileusom koji može da napreduje do „miksedemskog megakolona“. Nekada se kod prvog susreta sa bolesnikom zapaža teška fekalna impakcija; u nekih bolesnika može se otkriti manja ili veća količina ascitesa. U više od 50% bolesnika nalazi se ahlorhidrija, a u oko 12% perniciozna anemija. Jetra i pankreas obično nisu zahvaćeni.

Krvni protok kroz bubrege je usporen i manjeg obima sa smanjenjem glomerulske filtracije. Hiponatremija je česta i ozbiljna manifestacija i posledica je neadekvatne sekrecije adiuretina ili smanjenog dospevanja tenosti (filtrata) u distalni nefron. Sindrom neodgovarajuće sekrecije adiuretina (SIADH) prouzrokuje neadekvatno zadržavanje tečnosti koja se zatim preraspodeljuje u intersticijum i vezuje se za mucilaginoznu interćelijsku masu. Najveći deo retinirane vode vezan za mucilaginozne

supstance (hijaluronsku kiselinu i druge glikoproteide) izaziva edematozni izgled bolesnika. Zadržavanje vode je najznačajniji razlog za porast telesne težine ovih bolesnika i sve ove promene se gube posle primene tiroidnih hormona u terapiji. Azotemija nije česta i obično je prerenalnog tipa a samo retko je posledica akutne bubrežne insuficijencije.

Čest je nalaz normohromne normocitne anemije zbog nedostatka eritropoietina, miksedemskih promena u kostnoj srži i usporenog ćelijskog prometa. Broj leukocita je obično smanjen i oslabljena je sposobnost leukocitnog odgovora, porasta broja leukocita, u infekcijama zbog čega je i prepoznavanje infekcije nekada teško. U tom smislu pomaže zapažanje pomeranja diferencijalne formule u levo.

DIJAGNOZA

Tri ključne osobenosti obavezno su prisutne u miksedemskoj komi: poremećaj mentalnog statusa, poremećaj termoregulacije i postojanje precipitirajućeg činioca (tabela 3).

Poremećaj mentalnog statusa je uslov za dijagnozu miksedemske kome. U dekompenzovanom hipotiroidizmu nije neophodno da se poremećaj svesti ispoljava do stepena kome, ali se uvek može naći neki znak mentalne deterioracije. On se može ispoljiti kao dezorijentacija, letargija, konfuzija ili čak i potpuna psihoza. Ovi poremećaji funkcije centralnog nervnog sistema paralelno prate poremećaje termoregulacije i kardiovaskularnu adaptaciju. Alteracija funkcije centralnog nervnog sistema može da bude početna pojava u dekompenzaciji hipotiroidizma ili se ispoljava kao sekundarna manifestacija drugih sistemskih promena. Cerebrovaskulni insult ili predoziranje lekova kao što su trankilajzeri primeri su inicijalnog dešavanja u CNS, dok su sepsa ili CO₂ narkoza primeri sekundarnog učešća CNS. U svakom slučaju, procena CNS je odličan standard za utvrđivanje dijagnoze i praćenje toka miksedemske kome odnosno efekta primene medikacije.

Poremećaj termoregulacije ispoljava se kao druga obavezna osobenost dekompenzovanog hipotiroidizma. Poremećaj se registruje kao apsolutna ili relativna hipotermija. Relativna hipotermija označava stanje niže temperature od očekivane zbog postojanja razloga za izrazitu

hipertermiju (npr. normalna temperatura u bolesnika sa nesumnjivom sepsom).

Treći ključni momenat u inicijalnom ispoljavanju miksedemske kome je postojanje precipitišućeg činioca ili događaja. Pošto miksedemska koma nije spontani i obavezni ishod dugotrajnog hipotiroidizma, smatra se da su obavezno postojali neki uzrok ili pojava koji su doveli do teške dekompenzacije hipotiroidizma.

Uzrast se smatra četvrtim važnim činiocem miksedemske kome, jer se ona po pravilu razvija u starijih osoba. Smanjena termogeneza, poremećaj mentalnog statusa, poremećaj odgovora na infekciju i tendencija ka razvoju hiponatremije osobenosti su koje se i inače viđaju u populaciji starijih. U kombinaciji sa hipotiroidizmom i nekim od precipitišućih činilaca stare osobe imaju znatno veću šansu za razvoj teškog metaboličkog poremećaja koji ugrožava život. Incidenca primarnog hipotiroidizma je takođe veća u starijih osoba.

Miksedemska koma je moguća u svakog bolesnika sa anamnezom hipotiroidizma a koji se pojavljuje sa slikom poremećaja mentalnog statusa. Konačna dijagnoza se potvrđuje laboratorijskim dokazom teškog hipometabolizma (nizak tiroksin i trijodtironin, visok tiotropin u tiroprivnom hipotiroidizmu, svi ovi hormoni ekstremno niski u trofoprivnom hipotiroidizmu). Uobičajeno je da se preporučuje početak terapije na osnovu kliničke slike, jer se uzima u obzir mali rizik od nepotrebne primene tiroidnih hormona prema velikoj opasnosti od kašnjenja u dijagnozi i terapiji potencijalno visoko letalnog stanja kao što je miksedemska koma.

Laboratorijski znaci su mlečno beli serum, povišen karotin u serumu, veoma visok ukupni holesterol. Vrednosti T4 su veoma niske, a TSH vrlo visok u najčešćem, tiroprivnom obliku. Ako je moguće da se uradi, fiksacija radiojoda pokazuje veoma niske vrednosti. U serumu se mogu naći i tiroidna autoantitela. U telesnim dupljama mogu se videti izlivi koji sadrže veću količinu proteina. Elektrokardiogram pokazuje bradikardiju i nisku voltažu (tabela 4). Kako se vidi, laboratorijski nalazi nisu specifični i dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih zapažanja.

Veoma je važno da se diferencira hipofizni od primarnog miksedema, jer u hipofiznom hipotiroidizmu obično postoji adrenalna insuficijen-

cija koja mora da se koriguje pre korekcije hipotiroidizma. Klinički dokazi hipofiznog miksedema su anamneza impotencije, amenoreje i oskudna pubična i aksilarna maljavost. Laboratorijski, nalazi se nizak TSH kao i tiroidni hormoni ali i niske vrednosti ACTH i kortizola.

TERAPIJA MIKSEDEMSKE KOME

Uslov za uspešni tretman miksedemske kome i dekompenzovanog hipotiroidizma je rano, blagovremeno prepoznavanje i brza primena odgovarajućih terapijskih mera. Ako se dijagnoza miksedemske kome pretpostavlja sa punom ozbiljnošću, ne treba se ustezati da se odmah započne sa terapijskim postupcima, čak i ako nema laboratorijske potvrde. Ovakav terapijski stav se i inače zasniva na kliničkom aksiomu: „Ako sumnjaš, leči!“ Time se podvlači neophodnost da se stanje bolesnika stabilizuje u prvih 24 do 48 sati od početka tretmana; svako kašnjenje znatno smanjuje verovatnoću za povoljan ishod.

Miksedemska koma je stanje sa velikom životnom ugroženošću i spada u urgentna stanja. Bolesnik mora da bude smešten u jedinicu intenzivne nege sa trajnim praćenjem respiracijskih gasova i po potrebi intubacijom i mehaničkom ventilacijom (tabela 5). Pridružena stanja, kao što su infekcije, moraju energično da se leče. Intravenska nadoknada tečnosti mora da bude primenjivana sa oprezom jer ne sme da se dozvoli višak unosa slobodne vode. Svakako da je neophodno pažljivo traganje za precipititšućim činiocima miksedemske kome. Porast temperature i leukocitoza nisu relevantni indeksi jer njihovo odsustvo ne znači da se infekcija isključuje.

Osnovni postupak u terapiji miksedemske kome je rana nadoknada tiroidnih hormona zajedno sa pažljivom negom respiracijskih i kardiovaskularnih funkcija. Važno je da se respiracijska i kardiovaskularna funkcija pažljivo prate i održavaju. Hipoksija i hiperkapnija su česte, a posebno treba paziti na pojavu pneumonije. Pojava infekcije obično nije praćena klasičnim kliničkim znacima, porastom temperature i leukocitozom, zbog čega je neophodno da se pažljivo prate i suptilne promene u kliničkom toku. Većina ovih bolesnika mora da se asistirano ventiliše. Endotrahealna intubacija može biti teška zbog makroglosije i edema oro-

farinksa. U tim slučajevima indikovana je traheostoma. Uprkos intubaciji, znatan broj ovih bolesnika nastavlja da ispoljava hipoksemiju zbog arteriovenskog šantovanja u dugotrajno neventilisanim delovima pluća. Hipoksemija je pogoršana istovremenom anemijom. Zbog toga se smatra opravdanom primena tranfuzija koncentrovanih eritrocita u svim slučajevima kada je hematokrit ispod 30%.

Tiroidni hormoni daju se kao levotiroksin ili trijodtironin i mogu se primeniti oralno, intramuskularno ili intravenski. Pošto je resorpcija u miksedemskog bolesnika veoma spora, neophodna je intravenska primena trijodtironina ili levotiroksina. Transportni proteini tiroidnih hormona su u velikoj meri slobodni, tako da je sasvim opravdan početak terapije intravenskom primenom kojoj sledi unos na usta, po potrebi i sondom. Početna doza je 300 do 400 mikrograma levotiroksina, intravenski, što se nastavlja sa 50 mikrograma dnevno, intravenskim putem (tabela 5). Porast temperature i izlazak iz hipotermije pokazuje da oporavak nastupa. Kada znaci oporavka metaboličkih funkcija pokažu nesumnjiv i kontinuirano napredovanje, nastavlja se sa peroralnom primenom levotiroksina.

Tabela 5.

Terapija miksedemske kome (adaptirano prema DeGroot et al.)(3)

Hipotiroidizam	Velike intravenske doze, 300 do 500 mikrograma tiroksina; ako nema poboljšanja, za 48 sati dodati trijodtironin
Hipokortizolizam	200 do 400 mg hidrokortizona dnevno intravenski
Hipoventilacija	Ne oklevati sa intubacijom i mehaničkom ventilacijom
Hipotermija	Pokrivati, ne zagrevati izvorima toplote
Hiponatremija	Ograničenje tečnosti, koncentrovaniji rastvori (1.5%)
Hipotenzija	Pažljiva ekspanzija volumena kristaloidima ili transfuzijom
Hipoglikemija	Primena glikoze u kombinaciji sa natrijumom
Precipitišući činioci	Identifikacija i eliminacija specifični tretmanom.

Početne doze je poželjno dati intravenski jer apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta nije pouzdana (8). Nije sasvim usaglašeno da li je bolje dati levotiroksin ili trijodtironin. U teškom miksedemu periferna konverzija tiroksina u trijodtironin može biti veoma usporena uz znatnu količinu reverznog trijodtironina. Ipak, mnogi autori smatraju da je bolje primeniti

visoke doze levotiroksina, dok drugi misle da je nagla nadoknada tiroksina veliko opterećenje za kardiovaskularni sistem i da zbog toga treba hormone nadoknađivati znatno sporije. Pošto se trijodtironin za parenteralnu primenu retko nalazi, izgleda da je povoljno dati 100 do 500 mikrograma levotiroksina dnevno, zavisno od aktuelnog stanja srčane funkcije.

Kortikosteroidi se rutinski primenjuju i počinje se u isto vreme kada i primena tiroksina. Pre primene hidrokortizona treba uraditi brzi tetrazokaktrinski test (Synacthen test). Posle toga odmah dati 50 do 100 mg hidrokortizona tri do četiri puta dnevno sve dok se ne zapazi poboljšanje i dok se ne dobiju rezultati sinaktneskog testa. Koegzistencija adrenalne insuficijencije u miksedemu nije retka i nadoknada levotiroksina može biti fatalna ako se ne obezbedi adrenalna supstitucija.

Hipotenzija i kardiovaskularni kolaps su česte pojave u dekompenzovanom hipotiroidizmu. Hipotenzija je nepovoljan znak i njeno produbljavanje označava ulazak u ireverzibilnu fazu bolesti. Čak je i normotenzija nepovoljna jer se u dugotrajnom hipotiroidizmu očekuje blaga do umerena dijasolna hipertenzija. Pad tenzije može biti posledica krvavljenja ili funkcijski gubitak volumena. Zbog smanjenog volumena krvi miksedemski bolesnici su veoma osetljivi na svaku dalju promenu volumena, kao što su okultno krvavljenje, sepsa i vazodilatacija zbog zagrevanja. Oligosimptomatski, „nemi“, infarkt miokarda može da uzrokuje smanjenje krvnog pritiska i udarnog volumena. Dijagnoza infarkta miokarda otežana je time što su biohemijski parametri infarkta često prisutni u hipotiroidizmu i bez koronarne okluzije i ishemijske bolesti srca. Aplikacija Swan-Ganz-ovog katetera neophodna je da bi se praćenjem plućnog kapilarnog pritiska procenilo da li je pad srčane snage posledica intrinzičkog oštećenja miokarda (infarkt) ili egzogenog opterećenja srca. Ako se razvija kongestivna srčana insuficijencija, sa ili bez infarkta, neophodna je digitalizacija, ali sa posebnim oprezom zbog usporenog klirensa lekova u hipotiroidizmu. Diuretici i agensi koji smanjuju opterećenje srca takođe moraju da se primenjuju sa posebnim oprezom zbog izuzetne osetljivosti na pad volumena i usporenog klirensa lekova. Vazokonstriktijski agensi su retko indikovani za održavanje krvnog pritiska, jer ionako postoji izrazita sistemska vaskularna rezistencija i smanjenje srčanog odgovora na adrenergijske stimuluse.

Hipotermiju treba korigovati centralno, aplikacijom tiroidnih hormona, pre nego zagrevanjem celog tela, jer zagrevanje može izazvati vazodilataciju i cirkulacijski kolaps. Porast telesne temperature je značajni pokazatelj oporavka. Ako je hipotermija ekstremna, ispod 30° C, ipak treba pažljivo primeniti spoljašnje zagrevanje dok se ne uspostavi mehanizam unutrašnje proizvodnje toplote.

Zbog izrazite hiponatremije i hipohloremije, neophodna je neodložna nadoknada ovih jona. Nadoknada se postiže intravenskom primenom hipertonog slanog rastvora koji mora da bude izbalansiran sa količinom izlučene tečnosti. Slani rastvor nekada dati zajedno sa furosemidom ako postoji kongestivna srčana insuficijencija. U svakom slučaju neophodno je pažljivo pratiti hemodinamske parametre. Uobičajeno se primenjuje 1,5% rastvor NaCl; korisno je da se doda i koncentrovana glikoza da bi se napravio kombinovani rastvor koji obezbeđuje i kalorijski unos bez oslobađanja viška slobodne vode. Infuzije glikoze treba dati i u ekstremnoj hipotermiji, jer se uspostavljanjem termogeneze i aktivacijom metaboličkih puteva po primeni tiroidinih hormona može izazvati hipoglikemija usled neadekvatne aktivnosti kontraregulacijskih mehanizama. U tom slučaju vrlo pažljivo pratiti bilans vode, jer svako pogoršanje hiponatremije, čak i ako se ne zapazi laboratorijski, može dalje da pogorša poremećaj svesti u miksedemskoj komi.

Bakterijske infekcije su najčešći precipitišući razlog za pojavu miksedemske kome; treba uvek smatrati da je infekcija uzrok pojavi miksedemske kome ako se ne dokaže neki drugi razlog. Pošto broj leukocita retko prelazi 10×10^3 , čak i u teškim infekcijama hipotiroidnih bolesni-

Tabela 6.

Faktori loše prognoze miksedemske kome:

- | |
|------------------------------------|
| 1. Starost (> 65 godina) |
| 2. Telesna temperatura ispod 35° C |
| 3. Hipotermija duže od tri dana |
| 4. Bradikardija ispod 44/ min. |
| 5. Sepsa |
| 6. Infarkt miokarda |
| 7. Hipotenzija |

ka, svako pomeranje ćelijske loze u levo treba shvatiti kao ozbiljan dokaz infekcije. Hipotiroidni bolesnici teško reaguju porastom temperature na infekciju. Zbog toga se savetuje empirijska primena antibiotika širokog spektra sve dok se ne dobije rezultat bakteriološkog istraživanja. Ako su rezultati bakteriološkog ispitivanja negativni i nema ni jednog dokaza za infekciju, antibiotici se mogu prekinuti. Ako je kultura pozitivna, nastaviti sa antibiotikom prema antibiogramu.

Uprkos energičnim merama i znatno poboljšanom postupku u miksedemskoj komi, smrtnost je i dalje vrlo visoka i prelazi 50% u većini objavljenih serija (7). Faktori loše prognoze miksedemske kome, navedeni su u tabeli 6. Na prvom mestu je uzrast obolele osobe iznad 65 godina. Izražena hipotermija, koja dugo traje, bradikardija i hipotenzija dalji su činioci koji ukazuju na malu verovatnoću oporavka. Kardiovaskularni kolaps ili sepsa dodatni su faktori rizika loše prognoze i treba preduzeti sve mere da se spreči njihova pojava i razvoj.

Literatura:

1. Trbojević B.: Miksedemska koma u „Tiroidna žlezda- patofiziološke osnove i klinički pristup“, II izdanje, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998.
2. Trbojević B.: Miksedemska koma. Urgentna endokrinologija. D. Slijepčević, M. Nešović, D. Micić, V. Popović u Savremena administracija, Beograd, 1997.
3. DeGroot L, Larsen P, Hennemann G: The thyroid and its disease, VI th edition, Ch 9- Adult hypothyroidism, rev. DeGroot L, Wiersinga W. 1999.
4. Nicoloff JT, LoPresti JS: Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 279-290.
5. Jordan RM: Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 185-194.
6. MacKerrow SD, Osborn LA, Levy H et al.: Myxedema-associated cardiogenic shock treated with intravenous triiodothyronine. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1014.
7. Hylander B, Rosenquist U: Treatment of myxedema coma - factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 65.
8. Arlot S, Debussche X, Lalau JD et al.: Myxedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med* 1991; 17: 16.

DIABETESNA KETOACIDOZA

Z. Andjelković , R. Dragojević , I. Tavčar

Klinika za endokrinologiju VMA

DEFINICIJA

Diabetesna ketoacidoza (DKA) predstavlja akutno metaboličko pogoršanje šećerne bolesti koje se karakteriše ekstremnom **dehidracijom**, metaboličkom **acidozom** i različitim nivoima **poremećaja svesti**.

Nastaje kao posledica nedovoljne insulinske aktivnosti kod obolelih sa insulin zavisnom šećernom bolešću (IZŠB) kod kojih je lečenje insulinom prekinuto ili doza nije prilagođena povećanim potrebama u uslovima stresa (akutna infekcija, povredjivanje i slično). DKA je često prva manifestacija IZŠB. Kod insulin nezavisne šećerne bolesti (INŠB), DKA se redje javlja i to uglavnom u težim oblicima oboljenja.

I pored savremenih mogućnosti lečenja, edukacije i organizacije diabetološke službe prevalenca je još uvek visoka i procenjuje se na 13,4 pojava na 1000 bolesnika godišnje. Stopa mortaliteta od DKA u razvijenim zemljama iznosi 2-5% dok je u zemljama u razvoju 6-24%. Zbog pridruženih hroničnih oboljenja stopa mortaliteta kod starijih je značajno veća (20%) nego kod adolescenata i dece (2%).

ETIOLOGIJA

Najčešći razlog pojavi DKA su infekcije (30%), smanjenje doze ili potpuno izostavljanje lečenja insulinom (20%). U 25 slučajeva DKA je prva manifestacija IZŠB. U preostalih 25% uzrok je nepoznat i može se pripisati emocionalnom stresu i psihosocijalnim razlozima. široka primena

pomagala za aplikaciju insulina kao što su portabilne i inplatacione pumpe zbog mehaničkog kvara, nestručnog rukovanja ili lokalne infekcije, može da predstavlja jedan od razloga za pojavu DKA.

PATOGENEZA

Inicijalna zbivanja u nastajanju DKA posledica su **nedostatka insulina**, porasta koncentracije glukagona i **povećanog glukagonsko-insulinskog indeksa**. Istovremeno, povećava se koncentracija kontrainsularnih hormona kao što su kateholamini, kortizol i hormon rasta koji dodatno blokiraju i onako sniženu sekreciju insulina. Ovako nastao hormonski profil ima brojne metaboličke efekte ali dva su najbitnija.

1. Zbog nedostatka insulina **smanjeno je iskorišćavanje glukoze** u perifernim tkivima zbog čega dolazi do lipolize i porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina čijom oksidacijom se stvaraju prekursori koji pospešuju **ketogenezu** u jetri. Istovremeno dolazi do razgradnje proteina do glikogenih aminokiselina koji procesom glikoneogeneze povećavaju stvaranje i otpuštanje glukoze iz jetre. Povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina s druge strane smanjuje osetljivost perifernih tkiva za delovanje insulina čime se proces perpetuiira. Smanjeno dostavljenje insulina u jetru preko inteziviranja glikoneogeneze i glikogenolize dovodi do **povećanja hepatične produkcije glukoze** koja kako je već rečeno se nedovoljno koristi na periferiji. Zbog toga nastaje hiperglikemija sa osmotskom diurezom koja dovodi do **dehidracije i gubitka elektrolita** urinom.

2. Povećana koncentracija glikogena skreće metabolički put u jetri ka stvaranju keto tela što u krajnjoj instanci dovodi do **acidoze**. Istovremeno zbog glikonegenetskog i glikogenolitičkog efekta potencirana je hepatična produkcija glukoze što dodatno doprinosi pojavi **hiperglikemije**.

Zbirni efekat ovako uprošćeno objašnjenih zbivanja je hiperglikemija, hiperketonemija sa ketonurijom i metabolička acidoza. Osmotskom diurezom hiperglikemija dovodi do **hipovolemije** i gubitka Na. U uslovima hipovolemije smanjen je bubrežni protok i glomerularna filtracija što u daljem toku **smanjuje diurezu** pa samim tim i urinarnu eliminaciju glukoze zbog čega se glikemija dodatno povećava. Zajedno sa ovim

povećava se i **koncentracija azotnih materija** u krvi. Nemogućnost metabolisanja keto tela nakon što se prevaziđe kapacitet puferskog sistema dovodi do pojave **acidoze** i **hiperkalemije**. Imati u vidu da je hiperkalemija iznudjen potez u DKA i posledica je pomerjenja kalijuma iz intracelularnog prostora u zamenu za vodonikov jon s jedne strane a sa druge zbog često pridruženog **hiporeninemijskog hipoadosteronizma** izlučivanje kalijuma bubregom je smanjeno zajedno sa nemogućnošću regeneracije bikarbonata u distalnom tubulu. Ovu činjenicu treba imati u vidu prilikom sprovođenja rehidracione terapije.

Gubitak tečnosti i elektrolita udruženo sa acidozom remete funkciju svih vitalnih organa tako da u nelečenih posledice mogu biti fatalne.

KLINIČKA SLIKA

U ranoj fazi razvoja DKA pogoršavaju se simptomi šećerne bolesti: **poliurija, polidipsija, malaksalost** do adinamije. Pojava dehidracije i njena progresija udruženo sa hiperosmolarnošću odgovorne su za **poremećaj stanja svesti** od blaže pospanosti do kome. Sa razvojem acidoze javlja se **mučnina**, nagon na **povraćanje**, **acidotično disanje**, **abdominalni bolovi** koji u težim stanjima sliče akutnom abdomenu. Ukoliko izostane rano prepoznavanje razvija se klinička slika cirkulatornog kolapsa i **kome**. Često su prisutne i manifestacije bolesti koje su dovele do DKA kao što je febrilnost kod infekcija, dizurične smetnje, bilijarna kolika, prolivi kod gastroenteritisa, kašalj i iskašljavanje kod bronhopulmonalnih infekcija itd.

Kliničkim pregledom prepoznamo znake dehidracije: smanjenu **vlažnost jezika** (procenjuje se vlažnost donje strane jezika), meke očne jabučice, smanjeno punjenje vratnih vena u ležećem položaju.

Bolesnik je **zažarenog lica**, febrilan ukoliko je pridružena infekcija. Postoji karakterističan **zadah na aceton**. Srčana frekvenca je ubrzana, **puls filiforman**, slabije punjen. **Hipotenzija** je znak dehidracije težeg stepena. Zbog acidoze disanje je čujno - **Kussmaulovog tipa**, **abdomen osetljiv** na palpaciju, ponekad sa znacima defansa što kod neprepoznate bolesti može da navede na pogrešan zaključak **akutnog abdomena** i indikuje potencijalno opasnu laparatomiju. Muskulatura je u celini hipotonična, miotatički refleksi se slabije izazivaju.

DIJAGNOZA

Ukoliko postoji podatak o šećernoj bolesti sa inteziviranjem simptoma melitusnog sindroma uz dehidraciju i zadah na aceton dovoljni su kriterijumi za sumnju na DKA koja se potvrđuje laboratorijskim analizama. Ukoliko nemamo podataka o prethodnoj šećernoj bolesti na DKA treba posumnjati kod svakog bolesnika sa poremećajem stanja svesti koji ima acidotično disanje.

U laboratorijskim analizama nalazimo **hiperglikemiju** koja se kreće u rasponu od 10-30 mmol/l. Vrednost glikemije ne korelira sa stepenom acidoze i ozbiljnošću oboljenja. Koncentracija **bikarbonata** je snižena ispod 15 mmol/l zajedno sa **pH** krvi. U DKA karakteristično je povećana **anjon-ska praznina** koja predstavlja razliku između zbira vrednosti katjona ($\text{Na} + \text{K}$) i anjona ($\text{Cl} + \text{HCO}_3$) i predstavlja nemerljive anjone. Normalna vrednost iznosi 12-15 mmol/l, u DKA je veća od 16 mmol/l. Koncentracija **Na u plazmi** je najčešće snižena i posledica je osmotske diureze. **Koncentracija K** je najčešće povišena uprkos ukupnom deficitu u organizmu. **Hiperlipidemija** sa lipemijom seruma ili retinalnom lipemijom pri pregledu očnog dna dominantna je posledica hipertrigliceridemije. Serumska koncentracija **BUN-a** i **kreatinina** je povećana zbog sniženog glomerularnog protoka. Vrednost kreatinina često može da bude lažno povišena zbog interferencije sa acetoacetatom u toku laboratorijskog merenja. Aktivnost serumske **amilaze** je povišena ali je ona najčešće salivarnog porekla. Povišena vrednost **hematokrita** posledica je hemokoncentracije. **Leukociti** mogu biti povišeni sa leukemoidnom reakcijom i u odsustvu infekcije. **Ketonurija** konstatan nalaz, meri se samo acetoacetat.

LEČENJE

Oboleli sa DKA su **životno ugroženi** tako da svako odlaganje lečenja može da ima fatalne posledice. Terapijski pristup treba individualno prilagoditi zavisno od stepena dehidracije i metaboličke acidoze. Opšti principi lečenja podrazumevaju: nadoknadu tečnosti, primenu insulina, korekciju elektrolitskog disbalansa i acidoze, zajedno sa lečenjem precipitirajućih faktora.

NADOKNADA TEČNOSTI Bolesnik sa DKA je prvenstveno ugrožen zbog ekstremne dehidracije i hiperosmolarnosti. Prosečan gubitak tečnosti kod odraslih iznosi 3-5 litara. Odmah po prijemu i postavljenoj dijagnozi treba uspostaviti vensku liniju i započeti sa **parenteralnom rehidratacionom terapijom**. Nadoknada tečnosti ima višestruki smisao. Najpre, koriguje se cirkulišući volumen, povećava bubrežni protok i uspostavlja diurezu čime se omogućuje eliminacija glikoze urinom i sniženje glikemije. Nadoknadom volumena smanjuje se koncentracija kontra-insularnih hormona koji pogoršavaju hiperglikemiju. S druge strane, hidracijom se smanjuje hiperosmolarnost koja je uglavnom odgovorna za poremećaje u mentalnoj sferi. Brojne su polemike u literaturi da li hidraciju sprovoditi **izotonim** ili **hipotonim** rastvorima. Veći broj autora preferira, a i naše je iskustvo da treba primeniti rastvor NaCl u fiziološkoj koncentraciji (0,9%, 154 mmol/l). Hipotoni rastvor NaCl (0,45%, 75 mmol/l) rezervisan je za stanja gde je koncentracija Na u plazmi veća od 150 mmol/l. Kada glikemija padne na 14 mmol/l započeti sa infuzijama 5% glukoze. Smisao je dvostruk. Metabolizmom infundovane glukoze (zajedno sa insulinom) stvara se slobodna voda koja koriguje hiperosmolarnost s jedne i eliminiše keto tela i acidozu s druge strane. U praksi dobri efekti ostvaruju se dodavanjem insulina infuziji glukoze (1 i.j. kristalnog insulina na 2 gr glukoze).

Različiti su stavovi u pogledu **količine infundovane tečnosti**. Najčešće se preporučuje da u prva dva do tri sata bolesnik dobije jedan litar na sat a potom zavisno od potreba 6-10 litara za 24 sata. Ovakav pristup i suviše je šematizovan i ne može da važi kao univerzalno pravilo. Količinu infundovane tečnosti **treba prilagoditi individualno** prateći kliničke pokazatelje dehidracije i hiperosmolarnosti: vlažnost jezika, stepen diureze, korekcija hipotenzije, kvalitet pulsa, usporavanje srčane frekvence, punjenje jugularnih vena, CVP (centralni venski pritisak), osećaj žeđi, stanje senzorijuma. Nakon korekcije navedenih parametara i isčežavanja mučnine može se preći na peroralni unos tečnosti.

INSULIN je neophodan jer antagoniše efekte glukagona u jetri, blokira lipolizu i stvaranje slobodnih masnih kiselina, smanjuje katabolizam proteina i stvaranje glikogenih aminokiselina. Zbirni efekat je **blokada ketogeneze** i sprečavanje **hepatične produkcije glukoze**. S druge strane

insulin podstiče **potrošnju glukoze na periferiji** (mišićno i masno tkivo). Lečenje insulinom podrazumeva isključivo **primenu kristalnog insulina**. U pogledu količine insulina postoje dva suprotstavljena stava. Pristalice davanja **velikih doza insulina** svoj stav opravdavaju time da u DKA postoji rezistencija za delovanje insulina na nivou receptora zbog čega je potrebna veća koncentracija da bi se postiglo potpuno zasićenje receptora. S druge strane blokada hepatične produkcije glukoze se bolje postiže naglo stvorenom hiperinsulinemijom. Promoteri primene **malih doza insulina** svoj stav objašnjavaju činjenicom da u preko 90% bolesnika sa DKA insulinska rezistencija egzistira na postreceptornom nivou sa poremećenim glukoznim transportom. U ovim okolnostima stepen insulinemije nije od presudnog značaja. Lečenje malim dozama ima više pristalica tim pre što je poluživot kratkodelujućeg insulina oko 5 minuta pa se kontinuiranom i.v. infuzijom obezbeđuju manje varijacije a koncentracija insulina održava na nivo fiziološke. Time se obezbeđuju manje oscilacije u vrednosti osmolarnosti plazme a rizik od hipoglikemije i hipokalemije smanjuje. U **praksi** treba započeti sa kontinuiranom i.v. infuzijom kristalnog insulina u dozi od 5-10 i.j. na sat dok glikemija ne padne na 14 mmol/l, nakon toga preći na frakcionirano davanje (na 4-6 sati) malih doza (8-12 i.j.) s.c. ili i.m.

KALIJUM I pored toga što je izmerena koncentracija kalijuma u plazmi najčešće **povišena** realno postoji **deficit kalijuma** koji se procenjuje na oko 3-5 mmol/kg telesne mase. **Nadoknadu kalijuma** treba sprovoditi u toku infuzione rehidracione terapije u onoj fazi kada nastupi normokalemija. Obično je dovoljno dodati 40 mEq KCl na litar infundovane tečnosti. Od koristi može da bude kontinuirano EKG praćenje i uočavanje promena na T talasu koje su dobar pokazatelj vrednosti kalemije.

BIKARBONATI Primena bikarbonata nosi sa sobom puno neslaganja. Nagla alkalizacija može da dovede do pogoršanja stanja svesti (koriguje se acidoza na periferiji za razliku od centralnog nervnog sistema), hipokalemije i laktične acidoze. Zbog toga, primena bikarbonata rezervisana za stanja teške acidoze (pH manje od 7) i primenjuje se vrlo kratko dok se ne postigne vrednost pH krvi od približno 7,2.

Nakon postizanja dobre hidracije, korekcija elektrolitskog disbal-

ansa i ostvarivanja dobrog opšteg stanja otpočinje se sa peroralnim unosom tečnosti a lečenje nastavlja kristalnim insulinom s.c. na šest sati do isčezavanja ketonurije. U kasnijem toku primenjuje se neki od rečima insulinske terapije.

Pored navedenih postupaka lečenje podrazumeva i traganje za **precipitirajućim faktorima** (najčešće infekcija) i njihovim uklanjanjem kao i primena **opštih suportivnih mera** koje se primenjuju kod teških bolesnika (urinarni kateter, nazogastrična sonda, opšta nega bolesnika).

Literatura:

1. Alberti KGMM: Diabetic ketoacidosis - aspects of management. U:Tenth Advanced Medicine Symposium (ured:Ledingham JG). Pitma Medical Press, Tunbridge Wells, 1974, 68-82.
2. Alberti KGM: Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. Arch Intern Med, 1977, 137:1367-1376.
3. Bello FA, Sotos JF: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet, 1990, 336:64.
4. Carroll P, Matz R: Uncontrolled diabetes in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar non-ketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. Diabetes Care, 1983, 6:579-589.
5. Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med, 1983, 309:159-169.
6. Ginsberg HN: Investigation of insulin resistance during diabetic ketoacidosis: role of counterregulatory substances and effect of insulin therapy. Metabolism, 1977, 26:1135-1146.
7. Lebovitz HE: Diabetic ketoacidosis. Lancet, 1995, 345:767-772.
8. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, Gerich JE: Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man. Diabetes, 1980, 29:296-300.
9. Nattrass M, Hale PH: Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. U:Recent Advances in Diabetes (ured:Nattrass M, Santiago JV). Curchill Livingstone, Edinburgh, 1984, 231-238.
10. Rosenbloom AL, Riley WJ, Weber FT, Malone JJ, Donnelley WH: Cerebral edema complicationg diabetic ketoacidosis in childhood. J Pediatr, 1980, 96:357-361.
11. Siperstein MD: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma.

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1992, 21:415-432.

12. Soler NG, Bennett MA, FitzGerald MG, Malins JM: Intensive care in the management of diabetic ketoacidosis, Lancet, 1973, i:951-954.

13. Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. U: Williams Textbook of Endocrinology (ured: Wilson JD i Foster DW). WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, 1255-1333.

ODNOS IMUNSKOG I ENDOKRINO SISTEMA U BOLESTIMA DEČJEG UZRASTA I TRUDNOĆI

Borislav Kamenov

UTICAJ HORMONA NA IMUNOREGULACIJU

Zapažanja o povezanosti funkcije imunskog i endokrinog sistema imaju dugu istoriju, a iskazivana su pre svega konstatacijama da se pojedine hronične inflamatorne bolesti preferentno javljaju kod muškog odnosno ženskog pola (sistemski lupus je kod žena deset puta češći), da se karakteristično javljaju u određenom životnom dobu (pre ili posle puberteta, posle menopauze, u trudnoći). Zapažanja o imunosupresornom efektu steroida odavno nalaze svoju primenu u praksi. Novija saznanja na molekularnom nivou u oblasti funkcionisanja imunskog, endokrinog i nervnog sistema, otvaraju nove mogućnosti razumevanja kompleksnih interakcija tri regulatorna sistema u održanju homeostaze u zdravlju i bolesti.

Proučavanja odgovora imunskog sistema u korelaciji sa hormonima pokazuju značajnu povezanost aktivnosti imunskog sistema i hormona, posebno hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine. U najranijim eksperimentima u ovoj oblasti pokazano je da je pik titra antitela, posle imunizacije eksperimentalnih životinja 5 do 8 dana, praćen pikom serumskog kortizola, smanjenjem nivoa tiroksina i trostrukim povećanjem aktivnosti neurona u ventromedijalnim hipotalamičkim jedrima. Za citokine poput $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 i IL-6 pokazano je da su značajni medijatori hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine, jer dovode do oslobađanja corticotropin-releasing hormona u hipotalamusu koji dovodi do produkcije ACTH u hipofizi. Povećana produkcija glukokortikoida u toku hroničnih inflamatornih

bolesti održava se, iako je nivo corticotropin-releasing hormona u krvotoku hipofize značajno smanjen. Pošto glukokortikoidi potenciraju Th2 odgovor, jer deluju sinergistički sa IL-4, može se reći da hipotalamo-pituitarno-adrenalna osovina funkcioniše kao faktor balansa između Th1 i Th2 odgovora. Najbolji primer za ovo delovanje jeste aktivacija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine stresom. Pokazano je da se kod studenata u toku ispita beleži porast titra antitela na EBV, što bi moglo da znači reaktivaciju latentnog procesa koji se kontroliše citotoksičnim T limfocitima. Ispitivanja na američkim rendžerima pokazala su da je stres dovodio do sniženja hormona tireideje do nivoa kliničke hipotireoze, a nivo testosterona padao je na nivoe kastriranih. Odnos dehydroepiandrosterone sulfate- α (DHEAS) i kortizola bio je smanjen, što je bilo praćeno gubitkom pozne hipersenzitivnosti, sa relativnim podizanjem nivoa humoralnog imuniteta, što sve zajedno sugerije da stres dovodi do šifra Th1 u Th2 odgovor.

Posebnu pažnju zaslužuje ponašanje DHEAS-a, koji cirkuliše kao inaktivni prohormon, postajući aktivan u perifernim ciljnim organima, a proizvodi se u nadbubrežnim žlezdama muškarca i žene. T limfociti poseduju receptore za DHEA, a posle njegovog vezivanja za limfocit isti biva pošteđen apoptoze izazvane dexamethason-om, što je posledica potenciranja Th1 odgovora. Eksperimentalno je pokazano da balans između Th1 i Th2 posle stimulacije anti CD3 antitelima zavisi od aktivnosti DHEA sulfataze. U starosti se smanjuje, a njegovom suplementacijom u eksperimentima dolazi do korekcije mnogih imunoloških defekata kada smanjuje spontano oslobađanje IL-6. Ne samo smanjenje DHEAS sulfataze, već i sniženje cirkulišućeg DHEAS-a, praćeno je padom Th1 aktivnosti, kao što je slučaj kod prelaska HIV pozitivnog bolesnika u AIDS.

Drugi značajan prohormon 25-hydroxy cholecalciferol (25(OH) vitamin D3) takođe utiče na Th1/Th2 balans. Postoji intenzivna konverzija 25(OH) vitamina D3 u 1,25(OH)₂ vitamin D3 (calcitriol) u hroničnim T zavisnim inflamatornim lezijama poput tuberkuloze i sarkoidoze. Odgovorni enzim za ovu konverziju je 1- α -hydroxylase-a čija se aktivnost povećava u makrofagima izloženim dejstvu IFN- γ ili LPS-a. Najpoznatiji sistemski efekat calcitriol-a je na metabolizam kalcijuma. Ipak se kod bolesnika sa tuberkulozom i sarkoidozom ne otkriva hipokalcemija. To

znači da u limfoidnom tkivu calcitriol obavlja sasvim drugu funkciju, koja, po svoj prilici, nije vezana za metabolizam kalcijuma. U limfnom tkivu calcitriol je značajan regulator funkcija T ćelija, koja se ogleda kroz smanjenje stvaranja IL-2 i IFN γ . Kada se daje zajedno sa antigenom, pokreće Th2 odgovor sa tendencijom odgovora na sluzokožama. Sistemskim davanjem calcitriola ne može se postići šift Th1 u Th2 odgovor, jer doze koje to mogu dovode do hipokalcemije.

UTICAJ NEUROMEDIJATORA NA IMUNSKI SISTEM

Veliki broj istraživanja ukazuje da neuropeptidi pokazuju imunoregulatorne funkcije delujući na različitim nivoima na imunski sistem. Niske koncentracije somatostatina inhibišu proliferaciju splenocita, dok je visoke stimulišu. Katecholamini delujući preko β -adrenergičkog receptora stimulišu posredstvom IFN- γ indukovanu ekspresiju MHC molekule II klase na endotelnim ćelijama krvnih sudova mozga kod bika. Supstanca P, β -endorphin i calcitonin gene-related peptide (CGRP), stimulišu produkciju IL-1, TNF- α i PGE2. Opioid deltorphin-1 povećava adherentnost humanih fagocita. Supstanca P stimuliše astrocite na značajnu produkciju IL-1. Međutim, receptori za supstancu P ne ekspimiraju se na astrocitima sve dok oni ne budu aktivisani, što prevenira stvaranje ovih citokina u normalnim uslovima.

Ćelije imunskog sistema nisu samo u stanju da odgovore na delovanje neuropeptida, već ih i same mogu stvarati. Pokazano je, naime, da leukociti produkuju peptide hormona poput endorfina, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), enkephalina i prolaktina. Limfociti stvaraju ACTH, β -endorphin, corticotropin-releasing hormon (CRH) i thyrotropin. Makrofagi iz granuloma produkuju somatostatin, a eozinofili iz granuloma stvaraju supstancu P i vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), koji reaguju sa receptorima T limfocita modulišući tako produkciju limfokina. VIP stimuliše oslobađanje IL-5 i inhibiše sintezu IL-2, a supstanca P povećava sekreciju IFN- γ , dok je somatostatin inhibiše.

Istraživanja uticaja proinflamatornih citokina na hipotalamo-pituitarno-adrenalnu osovinu zaslužuju posebnu pažnju. Poznato je da IL-1,

IL-6 i $\text{TNF-}\alpha$ utiču na stvaranje ACTH i CRH u hipotalamusu. IL-1 i IL-6 stimulišu oslobađanje CRH iz hipotalamusa delujući na ciklo-oksigenazni put. Direktno ubacivanje CRH u mozak eksperimentalnim životinjama dovodi do sniženja NK aktivnosti. Ablacija hipotalamusa kod miša dovodi do značajnog poboljšanja NK aktivnosti. Injeciranje methionine-enkephalin-a intrakranijalno miševima takođe popravlja NK aktivnost kod eksperimentalnih životinja.

CNS se odlikuje osobenostima koje ga razlikuju od drugih tkiva gde, pre svega, spada hematoencefalna barijera koja onemogućava uobičajenu recirkulaciju limfocita kao što je to slučaj sa ostalim tkivima. Sa druge strane, CNS raspolaže specijalizovanim ćelijama u kojima se može indukovati imunokompetentna ćelija i ostvariti mnoge efektorne funkcije kao u ostalim tkivima. Sve to ukazuje da jedna sredina koja je na prvi pogled zaštićena od imunoloških reakcija može postati imunoreaktivna. Značaj imunskog sistema kao imunoregulatornog organa je neosporan.

GLUKOKORTIKOIDI I IMUNSKI SISTEM

Glukokortikoidi se dugo koriste kao antiinflamatorna i imunosupresivna sredstva. Mnogi njihovi efekti su procenjivani u nefiziološkim uslovima korišćenjem sintetskih preparata, a danas se zna da se sintetski glukokortikoidi razlikuju od endogenih u vezivanju za kortikosteroid vezujuć globulin (CBG), efektu na metabolizam u pojedinim tkivima, afinitetu za različite receptore i interakciji sa transkripcionim faktorima. Široko je rasprostranjena dogma da su glukokortikoidi imunosupresorni lekovi, iako se zna da u fiziološkim koncentracijama oni ispoljavaju supresorni ali i helporni efekat na određene funkcije imunskog sistema.

Glukokortikoidi suprimiraju produkciju citokina, najčešće kada se primene u visokim farmakološkim dozama. Nasuprot tome oni promovišu produkciju različitih citokina kao na primer IL-6 i $\text{TNF-}\alpha$ kada se daju u bazalnim (35 ng/ml) ili stres dozama (350 ng/ml) u odsustvu drugih stimulatora. Kada se daju zajedno sa endotoksinom bazalne doze stimulišu produkciju pomenutih citokina, a stresne inhibišu.

Glukokortikoidi indukuju produkciju $\text{TGF-}\beta$, koji je moćni inhibitor različitih ćelijskih funkcija T ćelija. Ovaj efekat je tkivno zavis-

tan, i dok u normalnim i PMA stimuliranim T limfocitima glukokortikoidi indukuju sintezu TGF- β , u aktiviranim glijalnim ćelijama dovode do suprotnog efekta. Smisao ovoga je možda u indukciji autokrine kontrole koja dovodi do stvaranja resting T ćelija, smanjuje njihov priliv u mesto inflamacije i onemogućava sistemski inflamatorni odgovor (SIRS), a njegov nedostatak u drugim ćelijama (CNS) olakšava razvoj inflamatornog odgovora.

Glukokortikoidi modulišu imunski odgovor povećavajući ekspresiju receptora za citokine. Na primer, povećana produkcija receptora za IL-6 i odgovarajućih signaltransdukcionih komponenata sinergistički deluje sa IL-6, dok povećana produkcija solubilnih receptora za IL-1 i TNF- α , vezujući odgovarajuće citokine van ćelije, umanjuje efekte ovih citokina. IL-6 i glukokortikoidi indukuju stvaranje reaktanta akutne faze al kiselog glikoproteina koji kod sistemskog inflamatornog odgovora blokira endotoksinima ili TNF- α indukovano oštećenje krvnih sudova. Kontinuirano davanje visokih doza glukokortikoida u toku SIRS-a daje nepovoljne efekte, jer se mogu povećati nivoi kako IL-6 tako i drugih citokina koji potenciraju febrilno stanje. Pokazano je da izbalansiran odnos između IL-6 i glukokortikoida omogućava adekvatno stvaranje reaktanta akutne faze, pa se tako stvaraju uslovi za smanjenje letaliteta u sepsi.

Pokazano je da glukokortikoidi utiču na intratimusnu selekciju. Poznato je da u timusu T ćelije niskog i visokog aviditeta za MHC molekule podležu apoptozi, a za glukokortikoide se verovalo da su značajni u indukciji apoptoze. Sada se zna da u zavisnosti od doze glukokortikoidi omogućavaju preživljavanje limfocita niskog aviditeta. Eksperimenti sa transgeničnim životinjama pokazali su da životinje koje pokazuju defekt glukokortikoidnog receptora u timusu ne mogu da stvaraju CD4⁺CD8⁺ T limfocite. Nedavno otkriće da neonatalne ćelije timusa proizvode glukokortikoide ukazuje na autokrinu kontrolu njihove sekrecije od strane samog timusa.

Pored direktnih efekata na T limfocite glukokortikoidi utiču i na antigenu prezentaciju, utičući na ekspresiju MHC molekula, pokazujući uglavnom supresivno delovanje, a u zavisnosti od stepena diferencijalnosti ćelije i prisustva kostimulatornih citokina, mogu u određenim situacijama i povećavati ekspresiju MHC molekula II klase. Glukokor-

tikoidi doprinose selekciji T ćelija i na nivou delovanja CD28/CTLA-4 kostimulatorne interakcije sa B7-1/B7-2 prevenirajući programiranu smrt ovih ćelija.

Glukokortikoidi deluju i na nivou zrelih limfocita u periferiji i to ne samo u smislu supresije već i stimulacije proliferacije ovih ćelija. Pokazan je značajan inhibitorski efekat glukokortikoida na proliferaciju T limfocita posle antigene stimulacije. Uticaj na proliferaciju zavisi i od gustine ćelija i veći je kod veće gustine ćelija. Glukokortikoidi su neophodni u inicijalnoj fazi aktivacije T receptora i u koncentracijama steroida koje se dostižu prilikom stresa. Postoje pokazatelji da glukokortikoidi utiču i na selekciju T limfocita u periferiji. Promena u funkciji glukokortikoida, kao na primer glukokortikoidna rezistencija praćena hiperkorticizmom dovodi do šifta profila T ćelija prema CD4⁺CD8⁻ fenotipu. Superantigenima indukovana ćelijska smrt može se blokirati antagonistima glukokortikoidnih receptora tipa II. Ispitujući signal koji doprinosi selekciji perifernih limfocita posle imunizacije i sekundarnog tretmana superantigenom i dexametazonom na nivou perifernog limfnog tkiva, pokazano je da zrele T ćelije selektivno podležu apoptozi ili pozitivnoj selekciji u periarteriolarnom tkivu i germinalnim centrima slezine. Glukokortikoidi utiču na mehanizam koji reguliše aktivisanu smrt T ćelija u mikrosredini tkiva, utičući na aktivacijom indukovanu apoptozu i modulaciju citokina i njihovih efekata. Posebno je značajno da glukokortikoidi regulišu lokalnu i sistemsku ekspresiju TNF- α , jer je on izuzetno osetljiv na supresiju izazvanu glukokortikoidima u poređenju sa drugim citokinima, i da TNF- α priprema ćelije koje ekspiriraju receptor za glukokortikoide za apoptozu indukovanu glukokortikoidima.

Sve u svemu glukokortikoidi utiču pored centralne i na perifernu selekciju T limfocita dovodeći do delecije i ekspanzije klonova, doprinoseći tako da se formira za svaki antigen specifičan tip odgovora.

Šift u ravnoteži između Th1 i Th2 odgovora vezan je za razvoj autoimunskih i atopijskih bolesti. Autoimunske bolesti se vezuju za Th1, a alergijske bolesti i astma za Th2 odgovor. Glukokortikoidi menjaju Th1-Th2 odnos, favorizujući citokine Th2 odgovora i zato možda predstavlja jedan od najvažnijih faktora mikrosredine koji doprinosi razvoju specifičnog Th1/Th2 odgovora. Virusne i bakterijske infekcije su praćene

povećanjem glukokortikoida i mogu indukovati dugotrajne promene u odnosu Th1-Th2. Veruje se da povećanje nivoa glukokortikoida na kraju virusne infekcije treba da vrati prethodno stanje odnosa Th1-Th2, jer se u toku virusne infekcije forsira Th1 odgovor. Zakazivanje ovog kontraregulatornog mehanizma može stvoriti opasnost za razvoj autoimunskog poremećaja. Treba napomenuti da je od izuzetnog značaja vremenski interval od ekspozicije povišenim koncentracijama glukokortikoida (davanje glukokortikoida ili stres), jer u zavisnosti od stanja ćelijskog razvoja mogu promeniti Th1-Th2 odnos. Dodavanje glukokortikoida na dozna zavistan način daje različiti tip Th1-Th2 citokinskog odgovora na efektorne ćelije u zavisnosti od aktivacije naivnih CD45R0⁻ ili CDR0⁺ T ćelija. Perzistirajuća stimulacija TCR pokreće efektorne ćelije rezistentne na antiproliferativni efekat glukokortikoida. To znači da nedovoljno izlaganje glukokortikoidima može dovesti do nedovoljne produkcije IL-4 posle stimulacije naivnih CD45R0⁻ T ćelija. Sa druge strane, visoke koncentracije glukokortikoida mogu suprimirati produkciju IL-4 u populaciji efektornih ćelija generisanim od strane memorijskih CD45R0⁺ T ćelija, koje su možda u većini kod bolesti koja duže traje.

Za ove efekte od značaja je i tkivna osetljivost na steroide. Pod dejstvom enzima 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase glukokortikoidi se prevode u neaktivne metabolite. Na eksperimentalnim životinjama pokazano je da se u zavisnosti od nivoa ovog enzima u tkivima, životinje ponašaju kao Th1 (visok nivo enzima) odnosno Th2 (nizak nivo enzima) responderi. I farmakološka modulacija aktivnosti ovog enzima pokazuje slične efekte. 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase izoenzimi se nalaze i u digestivnom traktu, gde utiču ne samo na individualnu Th1-Th2 ravnotežu, već i na oralnu toleranciju i opšte stanje imunskog sistema organizma. Još jedan mehanizam koji možda utiče na oralnu toleranciju je skoro predloženi Th3 tip ćelije koje proizvode TGF-β, čiju produkciju stimulišući glukokortikoidi.

Nivo glukokortikoida, dinamika stresnog odgovora i lokalna tkivna osetljivost na glukokortikoide zajedno deluju u određivanju prirode odgovora T ćelija posle stimulacije. Da bi delovali terapijski, trebaju biti prisutni veoma rano pri započinjanju autoimunske bolesti. Za konverziju u smislu Th2 odgovora pored glukokortikoida potreban je i IL-4.

Pretretman glukokortikoidima značajno popravlja ranu produkciju antitela posle specifične i primarne stimulacije antigenom. U kasnijim fazama B ćelije postaju relativno rezistentne. Ovaj efekat se izgleda bazira na switching-u izotipa, modulaciji odnosa Th1-Th2 i ekspresiji molekula MHC II klase. Glukokortikoidi prebacuju Th1-Th2 citokinski profil u smislu Th2, što podrazumeva IL-4 koji je glavni regulator switching-a izotipa i IL-5, koji povećava ekspresiju MHC molekula II klase na eozinofilima. Ovo može da objasni zašto Th2 odgovor potencira razvoj alergijskih bolesti.

U prilog ovih razmatranja koja zahtevaju da se pojava autoimunske bolesti posmatra u širem kontekstu regulatornih mehanizama (imunski, endokrini, genetsko-sredinski), jeste činjenica da eksperimentalne životinje koje lako razvijaju eksperimentalni autoimuni encefalitis i eksperimentalni autoimuni artritis u isto vreme imaju genetsku grešku u regulaciji glukokortikoida. Ako se primene adekvatne korekcije pomoću glukokortikoida u toku inicijacije bolesti, ona se ne razvija. Trudnoća je drugi primer gde hormonske promene dovode do šifra u hiperkorticizam i produkciju Th2 citokina, pri čemu se menja stanje autoimunskih, alergijskih bolesti, ali i osetljivost na intracelularne parazite.

Interakcija između glukokortikoida i imunskog sistema najverovatnije ima genetsku osnovu na koju deluju sekundarni faktori poput infekcije, stresa, pušenja i sl., koji kombinovano modifikuju dinamiku glukokortikoida. Interakcija glukokortikoida i imunskog sistema u toku razvoja najverovatnije stvara mogućnosti neophodne za razvoj određene bolesti, pošto oba sistema pokazuju promene karakteristične za uzrast. Glukokortikoidi su ključni u kontroli individualnog repertoara odgovora imunskog sistema, kako u kvalitativnom tako i kvantitativnom smislu. Ako su optimalno balansirani glukokortikoidi će doprineti najadekvatnijem razrešavanju infekcije, traume i drugih bolesti povezanih sa imunskim sistemom. Poremećaj u sinhronizaciji dinamike interakcija može dovesti do fatalnog ishoda akutne infekcije i stvaranja preduslova za razvoj autoimunskih ili alergijskih bolesti. Razumevanje uloge endogenih glukokortikoida u odbrani organizma stvoriće osnove za drugačiji tretman i profilaksu mnogih bolesti.

IMUNSKI ODGOVOR U TOKU TRUDNOĆE I NJEGOVI EFEKTI NA PLOD

Normalna trudnoća se odlikuje odsustvom snažnog ćelijski-posredovanog antifetalnog imuniteta i dominantnog humoralnog imunog odgovora. Sve to zajedno sa činjenicom da neki citokini pokazuju povoljne efekte na koncepciju, naveli su Wegmann-a da sugerise da je trudnoća prototip Th2 odgovora. Th1 i Th2 ćelije su glavni subsetovi diferenciranih $CD4^+$ T ćelija sa karakterističnim funkcijama u imunskom odgovoru koje korelišu sa karakterističnim citokinskim profilom koji ovi subsetovi stvaraju. Wegmann i saradnici su pokazali da fetoplacentarno tkivo spontano luči IL-4, IL-5 i IL-10, dok ih maternalne ćelije slezine i ćelije limfnih čvorova ne luče. Odnos Th2 prema Th1 citokinima koje luče fetoplacentarne ćelije veći je od onoga koji luče mitogenima stimulirane ćelije slezine. Sve ove studije ukazuju da tokom trudnoće dolazi do shifta balansa citokinskog profila od Th1 tipa u Th2.

Pošto su neki citokini značajni za uspeh trudnoće, može se pretpostaviti da nedovoljno stvaranje ovih citokina može dovesti do neadekvatne placentacije, neadekvatnog rasta i razvoja, pa čak i smrti ploda. Neki citokini mogu dovesti do štetnih efekata na koncepciju bilo direktnim embriotoksičnim efektima ili oštećenjem trofoblasta placente. IFN- γ inhibiše rast trofoblasta in vitro, a IFN- γ i TNF- α inhibišu embrionalni i fetalni razvoj, kao i proliferaciju humanih trofoblastnih linija in vitro. IFN- γ je u kombinaciji sa TNF- α citotoksičan za embrionalne fibroblastlike ćelije. TNF- α dovodi do smrti trofoblastnih ćelija indukujući njihovu apoptozu. Inflamatorni citokini IL-2, TNF- α i IFN- γ prekidaju normalnu trudnoću kada se daju trudnim mišicama.

Th1 citokini mogu da oštete placentu direktno ili indirektno posredstvom citotoksičnih ćelija. TNF- α može da izazove izbacivanje ploda kontrakcijom uterusu ili može da izazove nekrozu implantiranog embriona ili pak izazivajući trombozu krvnih sudova koji snabdevaju plod krvlju. IFN- γ inhibiše stvaranje GM-CSF od strane epitela uterusu. Pošto GM-CSF promovise rast i diferencijaciju trofoblasta gubitak ovog citokina može biti poguban za trofoblast. Th1 citokini mogu da deluju indukujući

NK i limfokinima aktivisane killer ćelije (LAK). NK aktivnost je nedvosmisleno povezana sa spontanom resorpcijom fetusa kod miševa, što je pokazano studijama aktivacije NK ćelija kod trudne mišice injekcijom dvostruko-spiralne RNA poly-IC. Ovaj efekat se može adoptivno preneti splenocitima tretirane životinje, a njegov efekat neutralisati davanjem anti-NK antitela. NK ćelije i citotoksične T ćelije mogu dovesti do smrti fetusa razvojem LAK ćelija u prisustvu $\text{TNF-}\alpha$ i IL-2 koje su bile u stanju da ubiju trofoblastne ćelije. Nivo NK ćelija u perifernoj krvi žena koje nisu trudne i anamnezom o ponovljenim spontanim pobačajima (PSP) veći je u poređenju sa ženama bez PSP. Slično je zapažanje kod trudnih žena sa PSP u poređenju sa trudnim ženama i negativnom anamnezom na PSP.

Tri citokina koja su štetni za placentu su ključni citokini Th1 profila. Moguće je da T ćelije majke u određenim situacijama odgovore na stimulaciju fetoplacentalnim antigenima i da to dovede do spontane fetalne resorpcije. Studije na eksperimentalnom modelu kod miševa su pokazale da je spontana fetalna resorpcija izazvana imunološkim mehanizmima moguća. Na primer ukrštanjem CBA/J ženki sa DBA/2J mužjacima postiže visoki stepen resorpcije plodova, što nije slučaj ako se CBA/J ženke ukrste sa mužjacima drugog MHC, ali i istog MHC kao DBA/2J. Fetalna resorpcija je praćena: 1. Povećanom infiltracijom NK i CTL u fetomaternalnoj zoni placente, 2. Down regulacijom NK ćelija davanjem anti-NK antitela smanjuje procenat fetalnih resorpcija, 3. Prevencijom fetalne resorpcije imunizacijom budućih CBA/J majki ćelijama BALB/c miševa i 4. Adoptivnim transverom ovog efekta T ćelijama od imunizovanih miševa. Gubitak trudnoće kod CBA/J mišica može se objasniti stimulacijom imunskog sistema ćelijama CBA/J x DBA/2J. U in vitro mešanoj limfocitnoj kulturi maternalni CBA/J responder limfociti reagovali su na antigeni stimulus, ozračenim placentalnim ćelijama ženki sklonih pobačaju i normalnih trudnih ženki. Značajno veća produkcija $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ i IL-2 otkrivena je u supernatantima mešanih kultura sa ćelijama placente mišica sklonih abortusima u poređenju sa normalnim trudnoćama. Koncentracija $\text{IFN-}\gamma$ bila je 55 puta veća, $\text{TNF-}\alpha$ 10 puta, a IL-2 2,5 puta veća u poređenju sa kontrolom. Studije sa blokirajućim antitelima potvrđuju da je dominantni tip maternalnih limfoidnih ćelija koje odgovaraju proliferacijom i lučenjem citokina Th1 profila CD8^+ T

limfocita. Postoje dva subseta $CD8^+$ T ćelija: jedan koji luči uglavnom IL-4 i drugi koji luči IFN- γ i IL-2. $CD8^+$ T ćelije koje su stimulirane u mešanoj kulturi luče IFN- γ i IL-2. Korišćenjem tehnika hibridizacije, pokazano je da je ekspresija IFN- γ , TNF- α i IL-2 značajno veća u placenta trudnoća sklonih abortusu u poređenju sa onima iz normalnih trudnoća. Pitanje da li je povećana produkcija citokina od strane maternalnih limfocita uzrok ili posledica oštećenja placente nije do kraja razjašnjeno, ali se čini da visok nivo „nepoželjnih“ Th1 citokina koje proizvode limfociti majke u odgovoru na ćelije placente in vitro i nalazi u placenti in vivo zajedno ukazuju na moguću uzročno-posledičnu vezu između citokinskog profila majke i gubitka trudnoće u ovoj konstelaciji.

Koliko su razlike u citokinskom profilu mešane kulture značajne za neuspeh trudnoće, najdirektnije ukazuju sledeći eksperimenti: Adoptivni transfer stimuliranih ćelija ženke koja je sklona abortusu normalno trudnoj ženki indukuje prekid trudnoće u 67%, dok transfer stimuliranih ćelija normalne životinje u 12%, približno slično resorpciji kod normalnih mišica (8%). Može se spekulirati da transfer $CD8^+$ T ćelija uzrokuje prekid trudnoća selektivnom akumulacijom ovih ćelija u placenti, njihovom proliferacijom i lučenjem citokina koji su inkompatibilni sa trudnoćom: TNF- α , IFN- γ i IL-2.

Iako su citokini Th1 profila uglavnom štetni po plod tokom cele trudnoće, određeni odnos citokina Th1 i Th2 od posebnog je značaja. Citokini su po svojoj prirodi pleotropni i multipotentni. Jedan će citokin, u zavisnosti od koncentracije i faze trudnoće, pokazivati različite efekte. Na primer CSF-1 i GM-CSF utiču na rast trofoblasta, u višoj koncentraciji ovi citokini dovode do prekida trudnoće. TNF može imati pozitivnu ulogu u toku periimplantacionog perioda omogućavajući komunikaciju između embrionalnih i majčinih ćelija uterusu, omogućavajući tako trudnoću.

Humana trudnoća nije tako uspešna kako može da se pomisli, jer su prekidi rane trudnoće posle implantacije verovatno oko 31%. I pored dugogodišnjih istraživanja nema dovoljno informacija koje bi u celini objasnile mehanizam ranog prekida trudnoće. Hromozomske aberacije ne prelaze 3 do 7% uzroka ponovljenih pobačaja, a svi mogući poznati uzroci ostavljaju 60 do 70% abortusa „nepoznate etiologije“, mada se za većinu

njih danas misli da imaju imunološku pozadinu. Prve studije koje pokazuju da su ponovljeni spontani abortusi u vezi sa Th1-Th2 paradigmom pokazuju da in vitro trofoblastni antigeni aktiviraju limfocite žene sklonke spontanim pobačajima koji proizvode značajne količine IFN- γ i TNF- β . Mononuklearne ćelije periferne krvi većine žena sa spontanim pobačajima pokazuju veću proliferativnost i proizvodnju toplivnih faktora koji su toksični za ćelije embriona miša i humane trofoblastne ćelijske linije kada su stimulirane in vitro sa trofoblastnim ekstraktom kao antigenom. Od 244 žene sa neobjašnjanim spontanim pobačajem, 160 je pokazalo povećanu reaktivnost mononuklearnih ćelija periferne krvi na in vitro stimulaciju trofoblastnim antigenima proizvodnjom visokih koncentracija IFN- γ i TNF- β , a veoma niskih koncentracija IL-4 i IL-10. Nasuprot njima, žene koje nisu pokazivale sklonost ka spontanim pobačajima nisu odgovorile proizvodnjom citokina Th1 profila, već IL-10 aktivnošću. Ovo ukazuje da je Th-2 odgovor na trofoblastne antigene prirodni odgovor na ove antigene, a da je Th1 neadekvatan, dovodeći do spontanih pobačaja i zbog toga je umešan u probleme humane reprodukcije. Može se diskutovati da kod ovih žena postoji primarni defekt sa nesposobnošću pokretanja Th2 odgovora na fetoplacentarne antigene, reakcije koja bi normalno trebalo da onemogući Th1 odgovor na ove antigene. Hill i saradnici smatraju da kod žena sa spontanim pobačajem u osnovi stoji fundamentalni poremećaj u regulaciji imunskog odgovora koji menja tip odgovora na fetoplacentarne antigene od proizvodnje Th2 ka proizvodnji Th1 citokina. Iako još uvek treba da se dokaže direktna uzročno-posledična veza između proizvodnje citokina i spontanih pobačaja, naročito u etiološkom smislu, ona je više nego očigledna.

Među najstarijim hipotezama koje pokušavaju da objasne preživljavanje fetalnog alografta, stoji ideja o postojanju imunosupresije kod trudne žene. Modernija istraživanja pre prihvataju ideju o postojanju modulacije ili devijacije imunskog odgovora buduće majke, nego tezu da se radi o imunosupresiji. Ova devijacija se, pored šifra od celularnog ka humoralnom odgovoru, sastoji i u šifru u proizvodnji citotoksičnih IgG₂ (Th1-indukovana) ka necitotoksičnim (Th2-indukovana) IgG₁ antitelima. Nekoliko ćelija i toplivnih faktora označeni su kao faktori koji mogu delovati imunoregulatorno. Trofoblastne ćelije, ćelije decidue i ćelije limfnih

žlezda koje dreniraju uterus suprimiraju imunski odgovor u in vitro uslovima. Progesteronom indukovani blokirajući faktor (PIBF), faktor koji stvaraju limfociti i faktori koje stvaraju kultivisane ćelije placente i trofoblastne ćelijske linije, razmatrani su kao imunoregulatorni faktori. Uz njih i sami citokini mogu imati izuzetno značajnu ulogu u imunoregulaciji u toku trudnoće. Može se smatrati da glavnu ulogu imaju Th2 ćelije koje kontrolišu Th1 odgovor posredstvom citotokina kao što je IL-10. Pokazalo se da citokini IL-10, i TGF- β zaslužuju posebnu pažnju. Verovatno da pojedini ili svi ovi faktori imaju značajnu imunoregulatornu ulogu u održavanju balansa imune reaktivnosti u korist Th2.

Teorijski govoreći, šift Th2 ka Th1 u toku trudnoće može biti rezultat delovanja jednog ili više faktora. Deficijencija jednog ili više imunoregulatornih faktora poput PIBF, placentalnog faktora, IL-10 ili TGF- β 2, mogu uticati na ovaj šift. Uz to, dok B ćelije, makrofagi i dendritične ćelije mogu da prezentuju antigene tako da iniciraju Th1 ili Th2 odgovor, predominacija nekih citokina u lokalnom miljeu u toku aktivacije T ćelija mogu dovesti do šifta u jednom ili drugom smeru. Verovatno je da u lokalnom miljeu balans između IL-12 (favorizuje Th1 odgovor) i IL-4 (favorizuje Th2 odgovor) određuje eventualni ishod ravnoteže Th1-Th2 u toku jednog imunskog odgovora.

Infekcije u toku trudnoće, posebno one intracelularnim patogenima, mogu biti značajan faktor koji vodi imunski odgovor u jednom pravcu. Ispitivanje kurativnog Th1 odgovora na *Leishmania major* kod rezistentnog soja miševa C57BL, pokazalo je značajno veći broj fetalnih resorpcija kod inficiranih rezistentnih miševa u poređenju sa neinficiranim miševima, što je praćeno smanjenjem IL-4 i IL10, a porastom IFN- γ i TNF- α u placenti inficiranih rezistentnih miševa. Tako jedan sistemski Th1 odgovor protiv infekcije može biti nepovoljan za trudnoću. Th1 ćelije indukovane u toku infekcije mogu preći fetomaternalnu granicu ili mogu proizvoditi citokine koji utiču na trofoblast. Alternativno, citokini proizvedeni na drugom mestu mogu cirkulacijom da dospeju do placente i utiču na lokalnu citokinsku mrežu. Postoje i spekulacije da raniji abortus zbog neimunoloških razloga može da pripremi majku na Th1 odgovor u narednoj trudnoći. Tako se majka suočava sa izuzetnom situacijom: ako eliminiše intracelularnu infekciju posredstvom Th1 odgovora ona može da

ugrozi opstanak ploda; ako nastoji da zaštiti plod održavanjem Th2 odgovora može postati žrtva infekcije.

Kakva je budućnost istraživanja problema žena koje pate od problema neuspešne trudnoće zbog dominacije Th1 odgovora. Trenutno se radi na razvijanju metoda kako bi se ovaj problem u praksi lako dijagnostikovao i kako bi se mogao da predvidi gubitak trudnoće ovim mehanizmom. Za sada se ne zna da li će to biti metod određivanja citokina iz krvi ili iz genitalnog trakta trudne žene. Uz dijagnozu, možda će biti moguće u budućnosti tretirati imunološke pobačaje lokalnom citokinskom terapijom. Biće interesantno videti da li se bolesti koje se eliminišu Th2 odgovorom brže eliminišu u trudnoći.

Danas se zna da je dominantan Th2 odgovor u vezi sa imunopatologijom kod infestacije parazitima, alergijskim bolestima i uspešnom trudnoćom, a da je Th1 odgovor značajan u odgovoru na intracelularne parazite, organ specifične autoimunske bolesti, kontaktni dermatitis, akutno odbacivanje alografta i imunski odgovor protiv intracelularnih infekcija i pojavu spontanih pobačaja.

ZAKLJUČAK

Novija saznanja o kompleksnom i isprepletanom delovanju imunskog i endokrinog sistema uz nezaobilazno učešće nervnog sistema, nameću novi pristup u sagledavanju poremećaja regulacije homeostaze organizma, koji često dovode do razvoja akutnih ili hroničnih bolesti. Boljim razumevanjem ovih interakcija približićemo se prevenciji najvećeg broja bolesti i patoloških stanja.

ADRENOKORTIKALNA INSUFICIJENCIJA

Z. Andjelković, R. Dragojević, I. Tavčar

Adrenalna insuficijencija poznata je u kliničkoj praksi nešto više od 150 god. Davne 1849. god. na sastanku Medicinskog Udruženja u Londonu, Thomas Addison dao je prvi opis ovog sindroma. Zbog pridružene anemije i dramatične kliničke slike mislio je da se radi o pernicioznoj anemiji jer je verovao da kora nadbubrega neposredno učestvuje u stvaranju krvi naročito eritrocita. est godina kasnije, 1855. u svom radu „O sistemskim i lokalnim efektima bolesti nadbubrega“ dao je prvi opis kliničke slike i patološke anatomije ovog sindroma koji je na predlog Trousseau-a kasnije dobio Addisonovo ime. Opis koji je tada dao Addison bio je tako dobar i potpun da je do danas pretrpeo veoma male dopune i ispravke.

I pored poznavanja kliničke slike dugo godina bolest je bila fatalna jer su efekti lečenja transfuzijama krvi i glicerinskim ekstraktima svinjskih nadbubrega bili skromni. Najveću zabludu u lečenju donelo je otkriće adrenalina 1901. god. Pokušaji lečenja bili su bezuspešni jer se nije uvidala vitalna važnost kore nadbubrega kao ni razlika između hormona koji se luče u kori i srži nadbubrega. Tek 1937. god. sintetisan je DOC (dezop-sikortikosteron), 1948. god. kortizon a kasnije i brojni sintetski analozi čime lečenje ovog sindroma postaje standardno i uspešno.

Zbog povoljnog efekta kortikosteroida (KS) na brojna oboljenja i klinička stanja, široko indikaciono područje stvorilo je novi problem: nekritična i neracionalna primena. Dugotrajno lečenje suprafiziološkim dozama KS zbog supresije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine

(HHA) skriva potencijalno opasnost od adrenalne insuficijencije u uslovima stresa. Upravo zbog toga savremeni zahtev kliničke prakse je prepoznati stanje snižene adrenalne rezerve i sprečiti pojavu dramatične slike adrenalne krize.

Adrenalna insuficijencija može da se ispolji kao primarno oboljenje ukoliko je zahvaćen nadbubreg ili pak kao sekundarni ili tercijalni oblik kada je poremećaj na nivou hipofize odnosno hipotalamusa. Bez obzira što u krajnjoj instanci postoji slabost nadbubrežne funkcije ova tri oblika se međusobno razlikuju u pogledu kliničke slike i terapijskog pristupka.

ETIOPATOGENEZA

PRIMARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA

Često se u praksi ovaj klinički oblik označava kao Addisonova bolest.

U vreme dok je TBC predstavljala aktuelni medicinski problem najčešće je bila odgovorna za destrukciju nadbubrega. Danas je to samo u 10-20% slučajeva dok je u 70-90% razlog je autoimuna destrukcija. Ređi razlozi su primarni ili metastatski tumori u nadbubregu, limfomi, hemoragije ili infarkt kao i neki lekovi.

Autoimuni adrenalitis: dugo vremena je označavan kao „idiopatska primarna adrenalna insuficijencija“. U suštini, to je autoimuni proces sa organspecifičnim antitelima prema enzimima koji učestvuju u steroidogenezi. Zahvata sve tri zone nadbubrega. Klinički se može ispoljiti kao izolovana adrenalna insuficijencija ili su pridružena druga autoimuna endokrina ili neendokrina oboljenja. U drugom slučaju govorimo o poliglandularnom autoimunom sindromu koji ima dva klinička oblika: tip I i tip II.

Poliglandularni autoimuni sindrom tip I je retko, nasledno oboljenje. Klinički spektar ovog sindroma obuhvata najčešće primarni hipoparatiroidizam i sistemsku mukokutanu kandidijazu koje se ispoljavaju u ranom detinjstvu. Adrenalna insuficijencija se ispoljava kasnije, najčešće u ranoj adolescenciji. U 60% slučajeva pridružen je hipogonadizam dok je malabsorpcija prisutna kod 25% obolelih.

Poliglandularni autoimuni sindrom tip II ima veću zastupljenost od tipa I sindroma. Adrenalna insuficijencija je inicijalna manifestacija kod oko 50% obolelih a u kasnijem toku pridružuju joj se autoimuna bolest štitaste žlezde, tip I šećerne bolesti, primarni hipogonadizam ili rede hipopituitarizam zbog autoimunog hipofizitisa. Pridruženi neendokrini poremećaji su vitiligo, myastenia gravis, trombocitopenijska purpura, Sjogren-ov sindrom, reumatoidni artritis, primarni antifosfolipidni sindrom.

SEKUNDARNA I TERCIJERNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA

Razlozi su procesi lokalizovani u hipofizi koji dovode do smanjenog lučenja ACTH. Deficit može biti izolovan ili udružen sa drugim tropnim hormonima hipofize. Najčešće nastaje zbog pituitarnog tumora ili kraniofaringeoma, infektivnih bolesti kao što je TBC ili histoplazmoza, traume glave, aneurizme arterijskih krvnih sudova. Poseban entitet predstavlja infarkt hipofize nastao u toku porođaja zbog krvarenja (Sheehan-ov sindrom). Redi razlozi su krvarenje u pituitarnom tumoru ili intraselarne metastaze.

Tercijalna adrenalna insuficijencija se ispoljava zbog zbivanja na nivou hipotalamusa i poremećenog neuroendokrinog signalnog mehanizma između hipotalamusa i hipofize. Prvenstveno nastaje kod bolesnika dugo lečenih suprafiziološkim dozama KS u uslovima naglog izostavljanja leka ili pak nakon hirurškog lečenja Cushingovog sindroma. Redi razlozi su procesi u hipotalamusu kao što su tumori, sarkoidoza, traume, zračenja.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Patofiziološku osnovu kliničke slike predstavlja nedostatak adrenalnih steroida prvenstveno kortizola i aldosterona. Kod primarne adrenalne insuficijencije najčešće su zahvaćene sve tri anatomske zone nadbubrega sa deficitom glikokortikoida, mineralnog kortikoida i adrenalnih steroida. Ovi poslednji su manje izraženi kod muškaraca obzirom na njihovu dominantnu sintezu u testisima za razliku od žena. Zbivanja u sekundarnoj i tercijalnoj adrenalnoj insuficijenciji posledica su nedovoljne ili izostale

ACTH stimulacije pri čemu najčešće izostaje simptomatologija vezana za deficit aldosterona, obzirom da je za njega u lučenju odgovoran sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Spektar kliničkih manifestacija kreće su rasponu od vrlo blagog umora do dramatične slike cirkulatornog kolapsa i šoka. U prvom slučaju govorimo o hroničnoj adrenalnoj insuficijenciji za razliku od adrenalne krize koja je na drugom kraju spektra.

PRIMARNA HRONIČNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA

Bolest najčešće ima dugu evoluciju pre nego što se klinički prepozna. Takvi bolesnici su u početku bez simptoma koji se postepeno ispoljavaju i često su netipični. Razlog ovoj pojavi je to što u okolnostima van stresa dnevne potrebe zadovoljava 10% sekretornih mogućnosti nadbubrega što znači da je potrebna redukcija preko 90% funkcionalnog parenhima da bi bolest postala manifestna. **Dominantni simptomi** su hronična slabost, umor i klonulost koji se pogoršavaju za vreme rada a delimično iščezavaju nakon odmora. Apetit je neselektivno oslabljen što dovodi do mršavljenja. Ovakvi bolesnici su osetljiviji na sedative, narkotike ili analgetike i sporo se oporavljaju od prolaznih bolesti ili nakon hirurške intervencije. **Gastrointestinalne smetnje** obično su ispoljene u vidu mučnine, ponekad povraćanja, abdominalnih bolova, dijareje koja se smenjuje sa opstipacijom. Povraćanje i dijareja može da bude uvod u adrenalnu krizu. **Kardiovaskularne smetnje** posledica su deficita aldosterona i volumnske deplecije. Ispoljavaju se kao hipotenzija a kod nekih samo kao posturalna slabost. **Hipoglikemija** nakon dužeg gladovanja je moguća pojava naročito kod dece i u mlađih osoba. Kod pridružene šećerne bolesti osetljivost na insulin je naglašena. Kod 25% žena javlja se **amenoreja** koja je posledica hronične bolesti ili zbog pridružene autoimune ovarijalne insuficijencije. Smanjenje pubične i aksilarne maljavosti kao i gubitak libida je česta pojava kod žena. Generalizovane atralgije i mialgije su česte i iščezavaju ubrzo nakon uvođenja supstitucione terapije. Mnogi bolesnici imaju **psihičke smetnje**. Slabost upamćivanja i koncentracije,

depresivno raspoloženje, gubitak inicijative do apatije. U 20-40% obolelih ispoljavaju se ozbiljni psihijatrijski poremećaji u formi psihoza, asocijalnog ponašanja, lošeg prosuđivanja, negativizma pa čak i halucinacije. Ponekad psihijatrijske smetnje predhode ostalim manifestacijama što otežava dijagnostički postupak. Najveći broj navedenih smetnji isčezava nekoliko dana nakon uvođenja supstitucije dok se psihoza održava do dva meseca po otpočinjanju lečenja.

Kliničkim pregledom oboleli je gracilne konstitucije, adinamičan, snižene motivacije. Najčešći znak kod većine obolelih je karakteristična **hiperpigmentacija** koja se javlja zbog stimulacije melanocita povećanim stvaranjem ACTH. Hiperpigmentacija je generalizovana, izrazitija na osunčanim delovima kože (lice, vrat, dorzalna strana šaka), mestima koje trpe pritisak ili se taru (laktovi, kolena, leđa duž kičme, struk, ramena). Pigmentacija se takođe javlja na pregibima šaka i na mestima koja su inače pigmentovana (areole dojki, aksile, perineum). Mladeži postaju tamnije pigmentovani. Slična je situacija i sa ožiljcima skorašnjeg datuma. Hiperpigmentacija se nalazi sa unutrašnje strane usana i bukalne sluznice, ispod jezika i na gingivama naročito ako je pridružena paradontopatija. Hiperpigmentacija se postepeno smanjuje sa uvođenjem supstitucije i praktično isčezava nakon nekoliko meseci. Karakteristično, ožiljci ostaju trajno pigmentovani. Kod autoimunog adrenalitisa u 10-20% obolelih zbog autoimune destrukcije melanocita mogu se zapaziti ograničena polja depigmentacije - **vitiligo**. Kod izvesnog broja obolelih mogu se videti kalcifikacije hrskavice ušnih školjki. Ova pojava se vezuje za nedostatak kortizola i prisutna je samo kod muškaraca. U laboratorijskim analizama kod 85-90% obolelih nalazi se **hiponatremija** čija se pojava objašnjava hipovolemijom zbog deficita aldosterona i neadekvatnom sekrecijom ADH zbog deficita kortizola. Klinički se prepoznaje kao pojačana želja za unosom soli i hladnim napicima.

Hiperkalemija, često udružena sa blagom hiperhloremijskom acidozom, javlja se kod 60-65% obolelih i posledica je deficita aldosterona. Hiperkalcemija je retka pojava. Zbog dehidracije ponekad nalazimo povišene vrednosti BUN-a i kreatinina. U perifernom hematološkom statusa nalazimo limfocitozu sa **eoziinofilijom**.

SEKUNDARNA I TERCIJALNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA

Kliničke karakteristike u mnogome slične onima u primarnoj uz izvesne izuzetke. Slabost, umor, mialgije, artralgije i psihijatrijski simptomi se nalaze i kod obolelih od ovog oblika i ukazuju da su posledica deficita kortizola. Razlike su u sledećem: hiperpigmentacija nije prisutna zbog nedostatka ACTH (beli Addison). Hipotenzija i dehidracija su vrlo retka pojava. **Hiponatremija** se javlja zbog volumske ekspanzije koja je posledica neadekvatno povišene sekrecije ADH zbog deficita kortizola (kortizol antagoniše efekte ADH i povećava klirens slobodne vode). Nema hiperkalemije zbog očuvane sekrecije aldosterona. Gastrointestinalni simptomi su ređe zastupljeni što ukazuje da su posledica elektrolitskih poremećaja. **Hipoglikemija** je češća i pored deficita kortizola objašnjava se istovremeno sniženom sekrecijom hormona rasta. Ponekad mogu biti prisutne manifestacije koje su posledica deficita drugih pituitarnih hormona (TSH, gonadotropina). Glavobolje i smetnje u vidnom polju znak su pituitarnog tumora. Zbog odsustva hipovolemije, dehidracije i hipotenzije ovaj oblik se dugo dobro podnosi i ostaje neprepoznat.

AKUTNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA - ADRENALNA KRIZA

Predstavlja najteži klinički oblik adrenokortikalne insuficijencije praćen cirkulatornim kolapsom i hipovolemijskim šokom. Najčešće se javlja kod bolesnika sa **primarnim hipokortizmom** u toku ozbiljne infekcije ili stresa druge vrste kao što je fizička trauma, opekotine, hirurška intervencija. Ređe se javlja kod obolelih sa sekundarnim odnosno tercijalnim hipokortizmom. Razlog nastajanja je prvenstveno **deficit mineralokortikoida** a manje glikokortikoida. Zbog toga, adrenalna kriza se može ispoljiti i kod već prepoznatih bolesnika koji su na supstitucionoj terapiji fiziološkim dozama glikokortikoida ukoliko potrebe za mineralokortikoidima nisu zadovoljene. U sekundarnom hipokortizmu očuvana sekrecija aldosterona donekle štiti bolesnika od hipotenzije i hipovolemije. Međutim, i pored toga pojava hipotenzije je moguća ako se ima u vidu da deficit glikokortikoida snižava

vaskularnu osetljivost na angiotenzin II i kateholamine, kao i to da je smanjena sinteza supstrata reninu i povećana produkcija prostaciklina.

Adrenalna kriza se najčešće javlja za vreme težih infekcija ili septičnih stanja kao i zbog povraćanja i proliva u toku gastroenteritisa. U ovim okolnostima, ukoliko doza supstitucione terapije nije barem udvostručena dolazi do pojave hipotenzije, vaskularnog kolapsa i šoka, praćenog febrilnim stanjem, difuznim abdominalnim bolovima pa čak i defansom abdominalnog zida. Ovakva simptomatologija može da dovede do pogrešne dijagnoze akutnog abdomena sa potencijalno fatalnom hirurškom eksploracijom. I pored toga što slika cirkulatornog kolapsa dominira ovi bolesnici zadržavaju nespecifične simptome kao što je anoreksija, mučnina, opšta slabost, adinamija, pospanost do konfuzije i kome. Adrenalna kriza se takođe može javiti zbog obostrane nekroze nadbubrega nastale zbog hemoragije i embolizma u toku sepse ili znatno ređe venske tromboze kod povreda retroperitoneuma. Krvarenja u nadbubregu može pospešiti primena antikoagulantne terapije. Ranije se često javljala za vreme meningokokne sepse kod dece (Waterhouse-Friederichsen-ov sindrom) dok je danas češći razlog sepsa uslovljena *Pseudomonasom*. U slučaju nekroze nadbubrega klinička slika je dramatična i nastupa naglo. Pored manifestacije pridruženoj septičnog stanja vrlo brzo se razvija hipotenzija, cirkulatorna insuficijencija sa šokom, bol u abdomenu, leđima ili pri bazi grudnog koša, febrilnost, anoreksija, mučnina, povraćanje, mentalna konfuzija. Ukoliko se stanje ne prepozna progredira do kome sa letalnim ishodom.

Adrenalna kriza kod sekundarnog hipokortizma može se očekivati u slučaju infarkta tumora hipofize. Prepoznaje se po naglo nastaloj i intenzivnoj glavobolji, promenama u vidnom polju do gubitka vida. Prisutni su simptomi zbog prekida ACTH stimulacije i deficita glikokortikoida. Mnogo veći značaj zbog češće pojave ima blokirana ACTH sekrecija u toku dugotrajnog lečenja farmakološkim dozama sintetskih KS. Pojavu krize precipitiraju već pomenuta pridružena oboljenja ili klinička stanja.

DIJAGNOZA

U tipičnim slučajevima kada postoji hiperpigmentacija, hipovolemija i elektrolitski poremećaj dijagnoza bolest je laka. Mnogo češće,

zbog nekarakterističnih simptoma i oligosimptomatskih formi u čijoj je osnovi nepotpuna adrenalna insuficijencija bolest ostaje neprepoznata i predstavlja rizik za pojavu akutne adrenalne krize. Zbog toga i najmanja sumnja zahteva endokrinološko testiranje sa ciljem da se potvrdi dijagnoza bolesti, odredi nivo poremećaja i njegov uzrok.

Određivanje kortizola i aldosterona u serumu u jednom uzorku ne pruža dovoljno informacija o funkcionalnom stanju nadbubrega. Ipak, povišena vrednost ACTH (preko 200 pg/ml) i jutarnja kortizolemija <200 nmol/l u uslovima stresa dovoljna su potvrda primarnog hipokortizizma.

U stanjima preteće adrenalne krize terapiju i dijagnostiku treba započeti istovremeno i bez oklevanja. U ovim okolnostima pogodan je kratki (brzi) ACTH test. Osnovni princip je stimulacija kore nadbubrega farmakološkom dozom ACTH. Daje se 250 mcg ACTH (i.v. ili i.m.) i prati kortizolemija neposredno pre davanja i nakon 30 i 60 minuta. Normalan odgovor je porast kortizola za preko 200 nmol/l u odnosu na bazalnu vrednost ili max. od preko 560 nmol/l. Oba kriterijuma moraju biti ispunjena. Ovim testom ne može se razlikovati primarni od sekundarnog hipokortizizma. U tom cilju se primenjuje dugi ACTH test. Osnovni princip je dugotrajna stimulacija kore nadbubrega. Daje se 1 mg depo ACTH i određuje kortizolemija neposredno pre davanja, zatim 30, 60, 90 min. i 2, 6, 8, 12, 24 h kasnije. Normalan odgovor je identičan kratkotrajnom ACTH testu. Ukoliko izostane stimulacija nakon 24 h ponavljano se daje 1 mg depo ACTH tri dana i četvrtog dana obavi kratki ACTH test. Kod sekundarnog hipokortizizma u svim slučajevima čak i nakon dugotrajne supresije kortikosteroidima na ovaj način dobija se stimulacija.

Za procenu HHA osovine primenjuje se praćenje ACTH i kortizolemije u uslovima insulinske hipoglikemije ili što je konfornije nakon stimulacije sa CRH (kortikotropin rilizing hormon).

Od ostalih dijagnostičkih procedura koristi se određivanje antiadrenalnih antitela i morfološke lokalizacione procedure kao što je CT (kompjuterizovana tomografija) i NMR (nuklearna magnetna rezonanca) pregled (nadbubrega i hipofize).

LEČENJE

Lečenje hronične adrenalne insuficijencije zahtevaju doživotnu supstitucionu terapiju. Uobičajeno se daje 30-40 mg Hydrocortisona dnevno podeljeno u tri doze, s tim da se pre podne da $\frac{2}{3}$ ukupne doze. Obzirom da Hydrocortison ima približno 1% mineralokortikoidne aktivnosti, najčešće je sa ovom dozom zadovoljena potreba za mineralokortikoidima u primarnom hipokortizmu. Kriterijumi nedovoljne mineralokortikoidne supstitucije su povišena RAP (reninska aktivnost plazme), smanjen volumen plazme (mereno radioizotopski) i hiperkalemija. U tom slučaju pored Hydrocortisona daje se 0,05 do 0,1 mg Fludrocortisona. Najosetljiviji pokazatelj predoziranja leka je pojava hipokalemije. U uslovima stresa treba savetovati bolesniku da udvostruči dozu leka. Sekundarni hipokortizam ne zahteva primenu Fludrocortisona dok je doza Hydrocortisona ne veća od 20 mg dnevno.

Lečenje adrenalne krize predstavlja terapijski izazov i može se porediti sa partijom šaha: najači povučeni potezi na početku znače dobitnu partiju. Ukoliko dijagnoza hipokortizma predhodno nije poznata lečenje treba sprovoditi zajedno sa dijagnostičkim postupcima. Nakon uspostavljanja venske linije (najbolje centralna vena) uzeti uzorak krvi za određivanje ACTH, kortizola, elektrolita, glikemije, osnovni hematološki profil, BUN, kreatinin. Odmah započeti sa rehidracijom terapijom NaCl u fiziološkoj koncentraciji (0,9%, 154 mmol/l). Imati u vidu da je deficit ekstracelularnog volumena najmanje 20%. Rehidraciju sprovoditi prema kliničkim pokazateljima kao što su stanje svesti, vlažnost jezika, frekvencija i kvalitet pulsa, pojava ili odsustvo diureze, vrednost Ht, centralni venski pritisak. U slučaju hipoglikemije dodati infuziju 5% glukoze. Supstituciju kortikosteroidima započeti i.v. bolusom 4 mg Dexasona i ponavljati na 8 sati. Smisao primene Dexasona je da se ne registruje u analizi za kortizol tako da se istovremeno može obaviti kratki ACTH test. Ukoliko u toku kratkog ACTH testa izostane stimulacija obaviti dugi ACTH test onda kada se stanje stabilizuje. Nakon što se obave dijagnostičke procedure preći na Hydrocortison hemisuccinat 100 mg i.v. na 6 sati. Zavisno od precipitirajućeg faktora primeniti i druge kauzalne i suportivne mere: antibiotska terapija (ali ne u profilaktičke svrhe), transfuzija krvi ili

plazme, analgetici, antipiretici, kardiotonici, nazogastrična sonda, urinarni kateter, asistirana ventilacija ukoliko je potrebna. Opštu negu obaviti po principima urgentnog bolesnika.

U vreme infuzione terapije najčešće nije potrebna supstitucija mineralokortikoidima.

U slučaju da se na primenjene mere stanje ne koriguje sumnjati na endotoksični šok u sklopu Gram negativne septe.

U nekomplikovanim slučajevima oporavak nastupa za dva do tri dana nakon čega se prelazi na peroralno lečenje na način kako je već opisana kod hronične adrenalne insuficijencije.

Kod bolesnika kod kojih je dijagnoza poznata rehidraciona i adjuvatna terapija se sprovodi po istim principima, razlika je u tome što supstituciju započinjemo Hydrocortison hemisuccinatom najpre 100 mg u bolusu a kasnije 75-100 mg i.v. na 6 h.

Literatura:

1. Addison, T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. Highley, London 1855.
2. Irvine, WJ, Barnes, EW. Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metab 1972. 1:549-54.
3. Kasperlik-Zaluska, AA, Migdalska, B, Czarnocka, B, et al. Association of Addison s disease with autoimmune disorders-a long-term observation of 180 patients. Postgrad Med J 1991, 67:984-7.
4. Betterle, C, Scalici, C, Presotto, F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. J Endocrinol 1988, 117:467-75.
5. Saenger, P, Levine, LS, Irvine, WJ, et al. Progressive adrenal failure in polyglandular autoimmune disease. J. Clin Endocrinol Metab 1982, 54:863-7.
6. Ahonen, P, Myllrniemi, S, Sipil, I, Perheentupa, J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J. Med 1990, 322:1829-36.
7. Neufeld, M, Maclaren, NK, Blizzard, RM. Two types of autoimmune Addison s disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine 1981, 60:355-62.

8. Trence, DL, Morley, JE, Handwerger, BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med.* 1984, 77:107-16.
9. Ward, L, Paquette, J, Seidman, E, et al. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:844-52.
10. Asherson, RA, Hughes, GRV. Recurrent deep vein thrombosis and Addison's disease in „primary“ antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989, 16:378-80.
11. Laureti, S, Aubourg, P, Calcinaro, F et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:3163-8.
12. Serrano, S, Tejedor, L, Garcia, B, et al. Addisonian crisis as the presenting feature of bilateral primary adrenal lymphoma. *Cancer* 1993, 71:4030-3.
13. Modhi, G, Bauman, W, Nicolis, G. Adrenal failure associated with hypothalamic and adrenal metastases. *Cancer* 1981, 47:2098-101.
14. Burke, CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985, 14:947-76.
15. Cronin, CC, Callaghan, N, Kearney, PJ, et al. Addison disease in patients treated with glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1997, 157:456-8.
16. Tobin, MV, Aldridge, SA, Morris, AL. et al. Gastrointestinal manifestations of Addison's disease. *Am J Gastroenterol* 1989, 84:1302-5.
17. Zelissen, PM, Bast, EJ, Croughs, RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J. Autoimmun* 1995, 8:121-30.
18. Barkan, A, Galntz, I. Calcification of auricular cartilages in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 55:354-7.
19. Leigh, H, Kramernr. SI. The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Ady Intern Med* 1984, 29:413-45.
20. May, ME, Carey, RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *AM J Med* 1985, 79:679-84.
21. Tabb Moore W, Eastman RC:Diagnostic endocrinology. 2 izdanje. St Louis: Mosby, 1996.
22. Peacey, SR, Guo, CY, Robinson, AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: Are patients overtreated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997, 46:255-61.

23. Flad, TM, Conway, JD, Cunningham, CK, McKenna. TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 1996, 45:529-34.

SAŽECI

UTICAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA POREMEĆAJ GLIKOREGULACIJE U PACIJENATA SA HOBP-A

D. Pešić, S. Simeunović,
KBC Bežanijska kosa - Beograd

Cilj rada je bio da se sagleda uticaj kortikosteroidne terapije na ispoljavanje poremećene glikoregulacije u naših bolesnika sa hroničnom obstruktivnom bolešću pluća.

Kod dugotrajne nekontrolisane upotrebe kortikosteroida u terapijske svrhe nastupa povećana koncentracija kortizola u serumu zbog čega je povećana glikoneugeneza i smanjeno iskorišćavanje ugljenih hidrata u perifernim tkivima, pa se javlja hiperglikemija koja se zove steroidni dijabet.

Na našem odeljenju ispitano je 192 muškarca i 96 žena koji su zadnjih godinu dana lečeni na ovom odeljenju pod dijagnozom HOBP. Od tog broja 18 muškaraca (9%) i tri (3%) žene već su imali dijagnozu Diabetes mellitus.

Na otpustu iz bolnice, ispoljenu poremećenu glikoregulaciju imali su 35 muškaraca (15%) koji su uzimali peroralne kortikosteroide i četiri (4%) žene, takođe sa peroralnom kortikosteroidnom terapijom. Od svih pacijenata koji su dobijali inhalacionu kortikoterapiju 49 muškaraca (25%) i 17 žena (18%) imali su hiperglikemiju. Kortikoterapiju nije uzimalo 86 (40%) muškaraca i 32 (33%) žene. Od tog broja 24 (30%) muškarca i šest (19%) žena imalo je verifikovanu hiperglikemiju, dok je normalnu glikemiju imalo 62 (70%) muškarca i 26 (80%) žena.

Među pacijentima koji su primali kortikosteroide i na otpustu ih dobili da ih koriste u daljoj terapiji, nalazi se mali broj onih čija je glikemija bila normalna. Tako, kod onih koji su koristili peroralnu kortikoidnu terapiju imamo pet muškaraca (3%) i šest žena (6%). Od onih koji su uzimali inhalacionu kortikoidnu terapiju, normalne vrednosti glikemije imalo je četiri muškarca (2%) i jedna žena (1%).

Naša ispitivanja ukazuju da je od svih pacijenata koji su lečeni od HOBP na našem odeljenju zadnjih godinu dana, evidentirano da je hiperglikemiju imalo 52% muškaraca i 28% žena koji nikada ranije nisu verifikovani kao dijabetičari. Dobijeni rezultati ukazuju na neophodnost kon-

trolisane upotrebe kortikoterapije, apsolutno davanje prednosti inhalacionoj kortikoterapiji i budno praćenje i kontrolisanje upotrebe kortikoterapije u ambulantnim uslovima.

UTICAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA POREMEĆAJ GLIKOREGULACIJE U PACIJENATA SA ASTMOM BRONCHIALE

S. Simeunović, D. Pešić

Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć - Beograd

Cilj rada je bio da se vidi uticaj kortikosteroidne terapije na glikoregulaciju u pacijenata sa bronhijalnom astmom.

Zadnjih godinu dana na pulmološkom odeljenju KBC Bežanijska kosa pod dijagnozom Asthma bronchiale lečeno je 50 pacijenata, od toga 17 muškaraca (34%) i 66 žena (33%). Dijagnozu šećerne bolesti nije imao nijedan pacijent. Tokom hospitalizacije i pri otpustu sa odeljenja, poremećenu glikoregulaciju imalo je devet muškaraca, 50% od svih muškaraca, i 24 žene, 70% od svih žena. Najviše njih je imalo hiperglikemiju posle upotrebe kortikosteroidne terapije. Kod peroralne kortikoterapije jedan muškarac (6%), jedna žena (3%). Kod pacijenata koji su koristili kortikosteroidnu terapiju poremećenu glikoregulaciju imalo je šest muškaraca (35%) i sedam žena (21%). Normalne vrednosti glikemije i pored kortikoterapije imali su dva muškarca (12%) i četiri žene (12%), od onih koji su bili na peroralnoj kortikoterapiji. Među pacijentima sa inhalacionom kortikoterapijom normalne vrednosti glikemije imali su jedan muškarac (6%) i tri žene (9%).

Na osnovu ispitivanja ove grupe pacijenata vidi se da postoji znatan broj njih sa poremećenom glikoregulacijom, od onih koji su bili na kortikosteroidnoj terapiji. Pošto se radi o manjoj grupi pacijenata ne može se uraditi validna statistička obrada, ali dobijeni rezultati ukazuju da se problem poremećene glikoregulacije u astmatičnih bolesnika treba ozbiljno sagledati i vršiti kontrola upotrebe kortikosteroidne terapije u prehospitalnim uslovima sa davanjem prednosti inhalacionoj terapiji.

LJEKARSKA GREŠKA U JAVNOSTI I PRED SUDOM

D. Čukić, V. Čarapić

Klinički centar Crne Gore - Podgorica

Jatrogene greške neadekvatne procjene zdravstvenog stanja kod prvog medicinskog tretmana u HMP, sve češće dobijaju forenzički i medicinski značaj.

Kompleksna endokrinološka urgentna stanja na terenu predstavljaju vodeću kategoriju nedovoljne definisanosti pri prvom pregledu, te zahtijevaju visoki stepen medicinske stručnosti za donošenje adekvatne medicinske odluke u oskudnim dijagnostičkim uslovima. Zato je sa forenzičkog aspekta zaštita ljekarske struke i ličnosti kod ocjene blagovremenosti i adekvatnosti primijenjenih medicinskih mjera važan element kod procjenjivanja ljekarske greške.

Ni u jednoj profesiji osuda javnosti nije tako žestoka kao kada se radi o greškama ljekara. Ljekar može biti pod udarom zakona u slučajevima nesavjesnog liječenja, neukazivanja ljekarske pomoći, neovlašćenog otkrivanja tajni.

Osnovni elementi nesavjesnog liječenja su: ukoliko ljekar pri liječenju primijeni očigledno nepodobno sredstvo, očigledno nepodoban način ili ne primijeni odgovarajuće higijenske mjere ili uopšte ukoliko nesavjesno postupa pa time dovede do pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta, ili, pak, ukoliko sve to uradi iz nehata. No, kako je svrha medicine akcija a ne čekanje, postavlja se pitanje primjene principa krajnje nužde kod hitnih slučajeva, u besvjesnom stanju pacijenta, kada ne postoji njegov pristanak.

Elementi nesavjesnosti su površnost i nepotpunost, a savjesnosti potpunost i svestranost. Po rigorističkom stavu djelo se ne cijeni prema namjeri već prema rezultatu liječenja, a po laksičkom gledištu ljekari bi trebalo da imaju pravni imunitet jer se smatra da ljekari po prirodi posla žele da pomognu pacijentu. Ovo posebno u situacijama postavljanja krive dijagnoze. Ukoliko je ljekar savjesno postupao pa nije došao do prave dijagnoze ne treba postavljati pitanje ljekarske odgovornosti, to pitanje može biti aktuelno u slučaju nesavjesnog postupanja. Krivično djelo će postojati ako je postojao umišljaj (dolus) ili nehat (culpa).

Umišljaj može biti direktni i eventualni a odnosi se na svjesnost svoje radnje i posledice te radnje, a nehat može biti svjesni (luxuria, samopouzdanje) i nesvjesni (Negligentia, nemar). Bilo bi potrebno da se na svakom ljekarskom radnom mjestu, zajedno sa Hipokratovom zakletvom, nađe i komentar krivičnog zakona koji bi se odnosio na opšte posulate krivične odgovornosti ljekara, jer bijeli mantil, sam po sebi, ne može uvijek da pruži moralnu i pravnu zaštitu.

MIKSEDEMSKA KOMA - PRIKAZ SLUČAJA

B. Nikolić, J. Zeković

Hitna medicinska pomoć - Sombor

Uvod: Miksedemska koma je najteži klinički oblik hipotireoidizma. Javlja se veoma retko jer postoji efikasna supstituciona terapija a klinička slika miksedema i hipotireoze sa svim znacima koji prethode nastanku kome je prepoznatljiva. Predisponirajući faktori za nastanak miksedemske kome su nagli prekid uzimanja supstitucione terapije (što je u uslovima nestašice lekova moguće), stres, infekcije, izlaganje niskoj temperaturi, uzimanje trankvilizanata u terapiji, zbog njihovog usporenog metabolizma kod ovih pacijenata.

U kliničkoj slici dominira usporenje funkcija svih organa i sistema. Uz izražene edeme naročito periorbitalno, zbog retencije vode, usporene reflekse, konfuziju, makroglosiju, što se može videti kao uvod u nastanak kome, dolazi do pada telesne temperature, čak ispod 30° C, hipoglikemije, bradikardije i depresije respiratornog centra, čemu doprinosi uzimanje trankvilizanata.

Prikaz slučaja: Naša pacijentkinja je bila starija osoba koja živi sama u lošim higijenskim uslovima, slabog materijalnog stanja, neadekvatnog grejanja - slučaj se dogodio u februaru, a u terapiji je imala i benzodiazepinski preparat. Služba HMP je pozvana oko 14 h, stan bolesnice je udaljen oko 300 m. Poziv je uputio sin koji ju je zatekao bez svesti, za stolom u polusedećem položaju. Svu dokumentaciju o dotadašnjem lečenju odnela je Služba kućne nege nekoliko dana ranije, jer je od njih zatraženo dalje lečenje, verovatno zbog pogoršanja bolesti.

Radilo se o izuzetno gojaznoj osobi, oko 150 kg, otečenog, podbulog lica i očnih kapaka. Pošto je utvrđen prestanak disanja, odmah je pokušana endotrahealna intubacija, što u prvi mah ne uspeva zbog otečenog jezika koji ispunjava usnu duplju i onemogućava vizualizaciju larinksa. Započeta je ventilacija pomoću maske i balona sa rezervoarom i maksimalnom koncentracijom kiseonika. EKG monitoring pokazuje bradikardiju od oko 30/min, veoma niske voltaže. Puls na karotidi je veoma slabo punjen, TA nemerljiv. Otvorena je i.v. linija i dat Atropin 1 mg kao i bolus Glukoze 50%, 40 ml. Tada dobijamo podatak da je bolesnica operisana zbog oboljenja štitne žlezde i da verovatno bez kontrole ne uzima redovno lekove.

Pošto u međuvremenu dolazi do uspostavljanja spontanih disajnih pokreta, transportujemo bolesnicu do bolnice, gde na prijemu uspevamo postaviti endotrahealni tubus na slepo. Po prijemu na odeljenje intenzivne terapije i dalje postoji potreba za mehaničkom ventilacijom. I pored svih preduzetih terapijskih mera, u toku iste noći nastupa smrt.

Zaključak: Slučaj prikazujemo kao izuzetno retko stanje nastalo zbog loših uslova života i prekida supstitucione terapije, kao i zbog neblagovremenog prepoznavanja pretećih znakova kome. Hitna medicinska pomoć može se naći u situaciji da bez anamnestičkih podataka ne prepozna uzrok respiratornog aresta, ali primenjujući mere kardiopulmonalne reanimacije i simptomatsku terapiju, može učiniti mnogo u prvom kontaktu sa bolesnikom. Supstituciona terapija rezervisana je za bolničke uslove. Prema navodima iz literature, smrtnost kod miksedomskome je i do 80%, tako da je prepoznavanje pretećih simptoma od najveće važnosti za sprečavanje fatalnog ishoda.

SHEEHAN-ov SINDROM KAO URGENTNO STANJE

B. Nikolić, J. Zeković

Hitna medicinska pomoć - Sombor

Uvod: Postoje različita mišljenja o mehanizmu nastanka postpartalnog hipopituitarizma. Sheehan, po kome je ovaj sindrom dobio ime, smatra da je hipofiza na kraju graviditeta hiperplastična i vulnerabilna,

zbog čega je veoma osetljiva na ishemiju. Zbog toga dolazi do spazama krvnih sudova i tromboza, što vodi nekrozi. Drugi autori smatraju da nakon teške postpartalne hemoragije dolazi do difuzne intravaskularne koagulopatije, što se ogleda i u nekrozi hipofize. U najvećem broju slučajeva tok bolesti je polagan i podmukao, a znaci teškog hipopituitarizma javljaju se tek kada je razoreno 95% funkcionalnog tkiva.

Odmah nakon porođaja dolazi do izostanka dojenja i izostanka pojave menstrualnog ciklusa. Dijagnoza se obično postavlja pre nastanka teških poremećaja, na osnovu anamneze o teškim krvarenjima kod multipara, kliničke slike i niskih vrednosti hormona hipofize i podređenih endokrinih žlezda.

Prikaz slučaja: Bolesnica je dovežena u našu službu u veoma teškom opštem stanju. Veoma teško se kreće, žali se na nesvesticu, veoma usporenog misaonog toka, teško odgovara i na najjednostavnija pitanja. Heteroanamnestički saznajemo da se već duže vremena loše oseća ali pošto stanuje na salašu udaljenom nekoliko kilometara od grada nije se javljala lekaru. Žali se na bolove u levoj polovini grudnog koša i bolove u trbuhu. Od osoba koje su je dovele saznajemo da je imala određene tegobe nakon poslednjeg od tri porođaja, koji su svi završeni carskim rezom pre desetak godina. Radi se o osobi staroj 36 godina blede, suve i perutave kože, adinamična, podbulog lica. Srčana akcija bradikardična, na EKG monitoru frekvenca 35-40/min, srčani tonovi tihi, TA 95/60 mmHg. Pošto je iz poljoprivrednog domaćinstva, pomišljamo na trovanje nekim od preparata za biljnu zaštitu i nemajući siguran podatak dajemo Atropin 1 mg. i.v. te pokušavamo sa laganom nadoknadom tečnosti intravenskim putem. Na učinjenom EKG snimku vidljiva sinusna bradikardija, aplatirani T talasi u standardnim i negativni u prekordijalnim odvodima. Pošto ne dolazi do bitnije promene stanja bolesnicu transportujemo na Interno odeljenje bolnice. U laboratorijskim nalazima ŠUK 4,2 mmol/l, K³, 6 mmol/l. Kada je postavljena sumnja na moguć Sheehan-ov sindrom urađene analize T3-0,67(1,23-3,07), T4-9(64-148), TSH-1,20(0,5-5,0). Na primenjenu supstitucionu terapiju koju dobro podnosi, stanje se poboljšava i bolesnica se otpušta sa preporukom da se nastavi dalje ispitivanje na endokrinološkoj klinici, što ona do danas nije učinila.

Zaključak: Radeći u urgentnoj medicini, retko imamo prilike da pomislimo na endokrinološke uzroke teškog stanja bolesnika sa izuzetkom hipoglikemijske kome, koja nam je najčešća ali i lako prepoznatljiva. U ovom slučaju dijagnoza nije postavljena u našoj službi, ali smo pratili pacijenta i tako saznali moguću dijagnozu, dobili korisne informacije za naš dalji rad kao i saznanje da u diferencijalnoj dijagnozi ovako teških stanja treba voditi računa i o endokrinim poremećajima. Na sreću, primenjujući simptomatsku terapiju nismo pogrešili a bolesnica je hospitalizovana i time je sprečen mogući nastanak kome i smrti.

TIREOTOKSIČNA KRIZA

R. Samardžija, M. Jančev, S. Ristić, S. Rafajlović,

B. Đorđević, V. Mandrapa

Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć - Beograd

Štitna žlezda (glandula thureoidea) je endokrina žlezda koja luči hormone koji utiču na mnogobrojne metaboličke procese u organizmu.

Najalarmantniji vid disfunkcije iste je tireotoksična kriza.

Karakteristiše je hiperpireksija (temperatura do 41°), tahikardija, slabljenje pulsa, pad TA, dehidratacija, povraćanje, tečne stolice, vlažna, topla, mekana koža. Pacijent je uplašen u psihotičnom stanju.

Cilj rada je kako prepoznati taj slom metabolizma (hipermetabolizam), To postizemo ciljanim fizikalnim pregledom što nam omogućava i diferencijalnu dijagnozu.

Terapija se daje prema kliničkoj slici:

1. Uključivanjem infuzije fiziološkog rastvora sa vitaminom C i B kompleksom,

2. U infuziji jedna ampula Presolola,

3. Deksametazon se daje u bolusu 2 ampule,

4. Ako smo u mogućnosti obavezno jod (kombinacija joda, propiltiouracila (PTI) i deksazona vraća T3; T4 koncentraciju u normalu za 24 časa).

5. Inderal ako nema kontraindikacija,

6. Rashladiti pacijenta (hladne obloge, hladne prostorije),

7. Dati kiseonik (02)

Zaključak: Ova stanja su posebno interesantna i značajna u hitnoj službi, jer njihovo rano prepoznavanje spasava život ugroženog pacijenta.

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI DIJABETIČNE KETO ACIDOZE U TERENSKIM USLOVIMA - prikaz pacijenta

D. Manić, Lj. Radomirović, S. Tošić

Zavod za hitnu medicinsku pomoć - Niš

Dijabetična keto acidoza kao akutna komplikacija dijabetesa težak je oblik poremećenog metaboličkog stanja organizma. Nastaje zbog grešaka ili propusta u uzimanju odgovarajućih količina insulina, ili kao prva manifestacija dijabetesa kod pacijenata bez ranije postavljene dijagnoze. Takođe nastaje u stanjima koja iziskuju povećane potrebe za insulinom (infekcija, trauma), kao i kod neadekvatnog odgovora u pacijenata sa dijabetesom tip II. U dijagnozi dijabetične keto acidoze, pored anamneze, heteroanamneze i objektivnog nalaza, ključnu ulogu imaju laboratorijski nalazi. Kod takvih pacijenata se nalazi hiperglikemija, ketonemija, acidoza, glikozurija, ketonurija.

CILJ rada je da ukaže na dijagnostičke probleme kod ovih pacijenata, kada su u terenskim uslovima nedostupni laboratorijski nalazi. Diferencijalna dijagnoza je u takvim slučajevima jako široka, jer u obzir dolaze sva stanja sa poremećenim senzorijskom, dehidratacijom i dispnejom.

U radu je dat prikaz pacijentkinje koja boluje od dijabetesa tip II, kada je na osnovu heteroanamnestičkih podataka i objektivnog nalaza postavljena dijagnoza keto acidoze. Dijagnoza je i laboratorijski potvrđena na Klinici za endokrinologiju, gde je pacijentkinja i hospitalizovana. Korišćen je protokol terenskih intervencija Zavoda za hitnu medicinsku pomoć u Nišu i Klinike za endokrinologiju.

U zaključku treba istaći neophodnost terenskog određivanja glikemije i ketona plazme. U tu svrhu korisne su papirne trake visidex, detrostix i ketostix.

EKG PROMJENE U DIJABETESNIH BOLESNIKA KOJI SU ZATRAŽILI POMOĆ HITNE MEDICINSKE POMOĆI

M. Tošković

HMP Dom zdravlja - Podgorica

Ispitivana je grupa od 237 bolesnika sa teritorije opštine Podgorica, koji su se obratili za pomoć Hitnoj medicinskoj pomoći, u periodu od maja 1999. do aprila 2000. godine.

Prvu pomoć ovim bolesnicima ukazali su specijalisti opšte i urgentne medicine, koji su bolesnike i obradili (anamneza, fizikalni pregled, određivanje glikemije, glikozurije i acetonurije, EKG).

Prosječna starost bolesnika bila je 62,78 12,23 god., a od šećerne bolesti bolovali su u prosjeku 8,28 6,92 god. Akutne ishemične promjene verifikovane su u 9,64%, a znaci opterećenja srca u 9,73% ispitanika. U strukturi ritmičkih promjena, najviše su registrovane promjene, karakteristične za apsolutnu aritmiju 30,67%, sinusnu tahikardiju 29,98%, ventrikularne prematurne kontrakcije u 17,66%, sinusnu bradikardiju imalo je 9,65%, supraventrikularne poremećaje ritma 5,78%, fibrilacije komora 1,38% bolesnika.

U zaključku možemo reći da je trajanje šećerne bolesti od oko osam godina dovoljno dug period za razvoj hroničnih degenerativnih komplikacija, posebno na kardiovaskularnom aparatu. Zbog toga su i najčešći razlozi za obraćanje HMP tegobe od strane kardiovaskularnog aparata, odnosno klinički objektivizirane promjene u smislu poremećaja srčanog ritma, ataka angine pectoris, akutnog infarkta miokarda, postojanja srčane insuficijencije, koji su i potvrđeni elektrokardiografskim snimanjem.

TERAPIJSKI TRETMAN URGENTNIH STANJA U DIJABETESNOJ POPULACIJI

M. Tošković

HMP Dom zdravlja - Podgorica

Analizirana je grupa od 237 bolesnika sa teritorije opštine Podgorica, koji su se obratili Hitnoj medicinskoj službi u periodu od maja

1999. do aprila 2000. godine. Pacijentima su pomoć ukazale ekipe, obučene i opremljene za zbrinjavanje vitalno ugroženih bolesnika.

Nakon uzete anamneze, fizikalnog pregleda, EKG i semikvantitativnog određivanja glikemije, glikozurije i acetonurije, bolesnicima je pružena ljekarska pomoć, Srednja vrijednost glikemije iznosila je 18,87% 5,34 mmol/L, glikozurija je ustanovljena u 4,35%, acetonurija u 2,30%, a hipoglikemija u 11,97% ispitanika. Glikoza je parateralno primijenjena u 14,89% bolesnika, insulin i oralni hipoglikemici u svega 1,73%, infuziona terapija u 88,92%, a analgetsku terapiju primilo je 84,53%. Od kardiološke terapije, nitroglicerina je dat u 19,49%, kardiotonici u 16,15%, antagonisti kalcijuma u 5,09%, antiaritmici u 4,68%, simpatikomimetici u 2,45%, oksigenoterapija u 84,62%, dok je kardiopulmonalno-cerebralnu reanimaciju trebalo sprovesti u 7,38% dijabetesnih bolesnika.

Nakon pružene medicinske pomoći, 45,98% bolesnika nastavilo je liječenje kod kuće, dok je 52,96% transportovano u KBC - Podgorica, od čega na Internu kliniku 41,15%, dok je u toku transporta umrlo 1,06% ispitanika.

Kao što se vidi iz vrste primijenjene terapije, dominirale su manifestacije kardiovaskularnih komplikacija. Posmatrana grupa bila je metabolički neregulisana, ali uz relativno malu učestalost akutnih komplikacija šećerne bolesti.

ANALIZA URGENTNIH ENDOKRINOLOŠKIH STANJA U SLUŽBI ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ - SUBOTICA ZA PERIOD 1998-2000. GODINE

K. Jakšić Horvat, A. Ivošević

Služba za hitnu medicinsku pomoć - Subotica

Struktura morbiditeta pokazuje zastupljenost oboljenja na određenom području. U radu SHMP Subotica dominiraju oboljenja kardiovaskularnog sistema, neurološki poremećaji i trauma.

Cilj rada je analiza lekarskih protokola SHMP Subotica za vremenski period od 1998-2000. godine sa posebnim osvrtom na urgentna endokrinološka stanja.

Endokrinološki poremećaji uopšte čine neznatan deo patologije, 332 (2,1%) od ukupno 15.684 pregledanih bolesnika na terenu. Urgentnih endokrinoloških stanja je bilo svega 140 (0,8%). Najveći broj slučajeva se odnosi na Diabetes mellitus 325 (97,8%) poremećaji funkcije štitne žlezde 6 (1,8%) i Adisonova bolest 1 (0,3%).

Od 325 diabetičara 184 (55,4%) su se javili zbog komplikacija diabetičara, registrovano je 128 hipoglikemija (39,3%), od toga hipoglikemijskih koma 37 (11,3%) i 12 diabetičnih koma (3,6%).

Na teritoriji Opštine Subotica registrovano je 9.966 diabetičara (ukupan broj stanovnika 150.000).

U odnosu na ukupan broj evidentiranih diabetičara i malog broja urgentnih endokrinoloških stanja na terenu smatra se da je Diabetes mellitus na teritoriji naše opštine veoma dobro regulisan.

VITALNA UGROŽENOST PACIJENATA U HIPOGLIKEMIJU SA KOJOM SE SREĆU LEKARI HITNE POMOĆI NA TERENU

Lj. Radomirović, D. Manić

Zavod za hitnu medninisku pomoć - Niš

Lekari hitne pomoći u svom radu često se sreću sa pacijentima koji boluju od šećerne bolesti i njenih komplikacija. Vitalna ugroženost pacijenata sreće se kada dođe do akutnog povećanja ili pada glikemije, što je najčešće i razlog pozivanja pacijenata koji boluju od šećerne bolesti. Uzroci nastanka hipoglikemije su brojni. Hipoglikemije se najčešće dele na funkcionalne i organske (tumori pankreasni, vanpankreasni tumori, bolesti jetre, kongenitalni enzimski deficiti, miksedom, adisonova bolest, hipopituitarizam, jatrogene hipoglikemije).

Cilj rada je da se analiziraju prehospitalne intervencije kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti.

Metod: Analizom protokola intervencija u ZHMP u Nišu nađeno je desetostruko više hipoglikemijskih koma od hiperglikemijskih koma. Najčešći razlog hipoglikemijskih stanja je ekscisivnost u terapiji hiperglikemije.

Zaključak: Za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu na terenu važni su anamnestički podaci. Nedostatak anamnestičkih i heteroanamnes-

tičkih podataka, kao i nemogućnost određivanja glikemije, zbog neposeđivanja glukometara, predstavlja ozbiljan dijagnostički problem. Opremanjem svih ekipa hitne pomoći glukometrima, izbegla bi se mogućnost ordiniranja hipertone glukoze u slučajevima kada je ona kontraindikovana (trauma, cerebrovaskularni insult). U radu je prikazana pacijentkinja u hipoglikemičnoj komi zbog predoziranja tbl. Glorala, i egzitus pacijentkinje u hipoglikemiji, koja je bila na insulinskoj terapiji.

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PRISTUP VEGETATIVNIM KRIZAMA

S. Tošić, S. Ilić-Tasić, S. Živić, D. Manić

Zavod za hitnu medicinsku pomoć - Niš

Dečja klinika KC - Niš

Značajan broj poziva hitnoj službi dolazi zbog kriza svesti. Lekar hitne pomoći je prvi odgovoran za diferencijalno dijagnostički pristup kod kriza svesti u terenskoj službi. Nekada nije jednostavno diferencirati sinkopalna stanja, posebno komplikovana epileptičkim napadima, i vegetativne krize. Naime, vegetativne krize bi trebalo diferencirati u smislu migrenskih i epileptičnih ekvivalenata, odnosno napada (epilepsija temporalnog režnja) od vegetativnih kriza koje u pozadini imaju endokrinološke razloge (npr. hipoglikemiju). Diferenciranje vegetativnih kriza zbrinjavamo u saradnji sa dečjim neurolozima i endokrinolozima (laboratorijska obrada sa posebnim osvrtom na nivo glikemije - profil, neurološki pregled, EEG, ponekad čak i 24-satni EEG monitoring).

Cilj rada je sagledavanje diferencijalno dijagnostičkog pristupa vegetativnim krizama.

Štampanje zbornika pomogli su:

SAVEZNO MINISTARSTVO ZA RAD,
ZDRAVSTVO I SOCIJALNU POLITIKU

REPUBLIČKO MINISTARSTVO ZA NAUKU
I TEHNOLOGIJU

SAVEZNO MINISTARSTVO ZA FINANSIJE
REPUBLIČKO MINISTARSTVO ZA ZDRAVLJE

SAVEZNO MINISTARSTVO ZA RAZVOJ,
NAUKU I ŽIVOTNU SREDINU

JUGOPETROL - Beograd

MEDONT - obuća - Beograd

REKORD - Rakovica

ENERGOGAS - Beograd

KINOLOŠKI SAVEZ - Beograd

INTERFILTER - Zemun

FABRIKA KARTONA - Umka

HEMOFARM - Beograd

GALENICA - Beograd

ADA CIGANLIJA - Beograd

GRO "RAD" - Beograd

APOTEKARSKA USTANOVA - Beograd

SAVA CENTAR - Beograd

NOVOSADSKI SAJAM - Novi Sad

RESTORAN "VOJVODA" - Beograd

OMLADINSKI SAVEZ - Beograd

SLUŽBENI LIST SRJ - Beograd

UPUTSTVO SARADNICIMA

ABC časopis urgentne medicine objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz oblasti medicine koja se odvija na na prehospitalnom i inicijalno hospitalnom nivou kao i onih oblasti medicine koje mogu biti od interesa za lekara koji radi u službi hitne pomoći. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi slučajeva, pregledni članci i članci iz istorije medicine, koji nisu do sada objavljivani, kao i da radovi koji nisu podneti za objavljivanje u drugom časopisu.

Vrste radova koje se objavljuju u časopisu:

1. Originalni naučni (stručni) rad ili prikaz slučaja. Pod originalnim naučnim radom se podrazumeva rad u kome se prvi put objavljuju rezultati sopstvenih istraživanja.
2. Pregledni rad koji sadrži originalan, detaljan i kritički prikaz istraživačkog problema ili područja u kome je autor već ostvario određeni doprinos, prikazan u vidu autocitata.
3. Kratko ili prethodno saopštenje što podrazumeva originalni naučni rad punog formata ali manjeg obima.
4. Naučna kritika, odnosno polemika na određenu naučnu temu zasnovana na naučnoj argumentaciji.
5. Izuzetno: monografske studije, istorijsko-arhivske, leksikografske, bibliografske studije ili preglede podataka, za koje važi pravilo da su u pitanju sumirani podaci koji ranije nisu bili dostupni javnosti.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa "Vankuverskim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.) Rukopise u elektronskoj verziji slati na adresu E-pošte: abc.casopis@gmail.com

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu. Uredništvo daje sve radove na stručnu recenziju. U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže

rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku. Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Tekst fajlovi pripremite u Microsoft Office Word programu font Times New Roman, veličine 12 ppt. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasus (Indentation). Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Svaki naslov u tekstu rada: uvod, metodologija, ciljevi, rezultati, diskusija, zaključak i ključne reči postaviti na sredinu, tj. centrirati.

Grafikone izrađivati u programu Excel. Koristiti font veličine 10pt i priložiti u originalnom programu - fajlu sa tabelom iz koje se konstruiše grafikon (ne uvoziti i ne linkovati iz drugih programa). Sheme raditi u programu Corel DrawH3 ili ranijoj verziji (ne uvoziti i ne linkovati u Corel Draw iz drugih programa), ili gotovu shemu snimiti ili skenirati u rezoluciji 300dpi u jpg format i označiti ih arapskim brojevima po redosledu pojavljivanja u tekstu i navesti naziv.

Svi podaci kucaju se u fontu Times New Roman 12. I grafikone i sheme dostaviti uz rad u elektronskom obliku i navedenom formatu, a u radu naznačiti mesto gde grafikonu ili sheme treba da budu postavljeni (npr. Grafikon 1..., Shema 1... crvenim slovima). Korišćene skraćenice objasniti u legendi ispod grafikona ili sheme na srpskom i engleskom jeziku. Sve tabele raditi u programu Word (ne uvoziti i ne linkovati u Word iz drugih programa), sa proredom 1 (single). Sa natpisom tabela br. 1 iznad same tabele. I tabele dostaviti uz rad u navedenom formatu, a u radu naznačiti mesto gde tabele treba da budu (npr. Tabela 1) crvenim slovima. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.

Slike: Označavaju se arapskim brojevima redosledom navođenja u tekstu (Slika 1) i sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Fotografije snimati digitalnim fotoaparatom u jpg formatu ili skenirati sa rezolucijom 300 dpi, u dovoljnoj veličini ne manjoj od 6 cm x 8 cm i priložiti uz rad kao poseban fajl, a u radu naznačiti mesto gde slika- fotografija treba da bude (npr. Slika 1) fotografija... crvenim slovima). Ukoliko je slika ili fotografija već negde objavljena, citirati izvor.

Dužina teksta može biti do 5000 reči. Prikaz slučaja rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu. Tekst se ograničava na 3000 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci. Člancima iz istorije medicine i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči.

Uvod, Cilj rada, Metod, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči.

PRIPREMA RUKOPISA:

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, kraću verziju naslova, imena autora, instituciju za koju rade, predlog kategorije rukopisa i autora za korespondenciju. Naslov treba da što vernije opiše sadržaj članka. U interesu je časopisa i autora da se koriste reči prikladne za indeksiranje i pretraživanje (koristiti MESH). Kraća verzija naslova treba da bude do 70 slovnih mesta. Na prvoj strani treba da bude ime, srednje slovo i prezime svih autora kao i naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora). Takođe na prvoj strani navesti i eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada i predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz slučaja i dr). Na dnu strane navesti ime i prezime i srednje slovo, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i e-pošta autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

Ključne reči su termini ili fraze koje najbolje opisuju sadržaj članka za potrebe indeksiranja i pretraživanja. Treba ih dodeljivati s osloncem na neki međunarodni izvor (popis, rečnik ili tezaurus) koji je najšire prihvaćen ili unutar date naučne oblasti, npr. u oblasti medicine Medical Subject Headings, ili u nauci uopšte, npr. lista ključnih reči Web of Science. Ako je jezik rada srpski, veoma je poželjno je da se sažetak na stranom jeziku daje u proširenom obliku, kao tzv. rezime. Posebno je poželjno da rezime bude u strukturiranom obliku. Dužina rezimea može

biti do 1/10 dužine članka. Rezime se daje na kraju članka, nakon odeljka.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words).

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi omogućili identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju upoređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju.

PRILOZI UZ TEKST Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku.

ZAHVALNICA. Navesti sve saradnike koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijsku i materijalnu podršku u vidu sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, takođe treba navesti. Proravno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije

istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje onih koji su doprineli izradi rada.

REFERENCE: Sastavni delovi referenci (autorska imena, naslov rada, izvor itd.) navode se u svim člancima objavljenim u časopisu na isti način, u skladu sa usvojenom formom navođenja. Veoma je preporučljiva upotreba punih formata referenci koje podržavaju vodeće međunarodne baze namenjene vrednovanju, kao i Srpski citatni indeks, a propisani su uputstvima: APA - Publication Manual of the American Psychological Association se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način: Članak u časopisu: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3. Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojsavljević N et al. Eponimi i epilepsija. Srp Arh Celok Lek 1996;124:217-221. Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275- Knjige i druge monografije: Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996. Poglavlje iz knjige: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78. Doktorska disertacija ili magistarski rad: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995. Đorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989. Članak objavljen elektronski pre štampane verzije: Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood.

2002 Nov 15;100 (10):3828-31. Epub 2002 Jul 5. Članak u časopisu na internetu: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/JN/2002/june/Wawatch.htm> Monografija na internetu: Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html> Web lokacija: Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>. Deo web lokacije: American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>. Najbolje je koristiti Zotero ili Mendeley. Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da učestvuje dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak. Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Adresa uredništva: ABC časopis urgentne medicine.

Džordža Vašingtona 19

11000 Beograd

E-pošta: abc.casopis@gmail.com

INSTRUCTION TO THE AUTHORS:

ABC journal of emergency medicine publishes scientific articles related to the medicine practiced in pre-hospital environment and on initial hospital level, but strictly those articles that haven't already been printed or submitted for publishing elsewhere.

Types of articles published in this journal:

Original article or case report. The original article stands for reports which present results of one's original research for the first time.

Case report reveals individual cases from medical practice and it usually describes one to three patients or a family.

Review article - represents individual, well focused and critical review of the research topic or field of expertise in which the author has already made contribution, documented through auto-citations

Short announcement should be full original article in a short format

Scientific review - systematic and critical assessment of a certain scientific topic based on scientific arguments

Exceptionally with editor's approval-monographic, historical, bibliographic or lexicographic study, or information review (these are supposed to summarize data previously unavailable to public).

If the article is a part of a master's theses or a part of a dissertation, or it is made through a scientific project, it should be emphasized in a reference at the end of the text. Likewise, if an article has been presented at scientific convention, precise information of the time, place and title of the event should be noted. Manuscripts should be prepared according to the Vancouver Recommendations "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS" recommended by ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.) With the manuscript a certificate of authorship should be attached. Editorial staff forwards all the articles to the expert peer reviewers. Publisher doesn't return manuscripts and doesn't provide fees.

TECHNICAL DEMANDS

Complete text, references, titles of the charts and picture legends should be in one document. Text files should be typed in Microsoft Office Word program (extension.doc), using font Times New Roman size 12, with left alignment and no indentation. The words should not be cut at the end of the row, and after punctuation one

character spacing should be made. Every title and subtitle (introduction, methodology etc.) should be centered. If the text contains special characters (symbols), Symbol font should be used. Do not use commercial names of drugs and other medicaments. Instruments (equipment) should be referred to by their trade names, producer's name and address, typed in parenthesis. Abbreviations should not be used unless absolutely necessary. Full term should be given in first appearance in the text for each abbreviation used, except for standard units of measurement. Numbers should be rounded to one decimal whenever possible. For decimal numbers comma should be used as a decimal separator in Serbian text, but period in English text as well as in tables, graphs and other illustrations. Measure units should be given according to International System of Units SI, Temperature should be specified in degrees Celsius (°C), the amount of substance in moles (mole), and blood pressure in millimeters of mercury (mm Hg).

Charts, diagrams and pictures

Charts should be made in Microsoft Office Excel program, using font size 10, and attached to the original file, along with the table from which the chart is constructed (do not import and insert links from other programs). They should be marked with Arabic numerals in order of appearance and titled in both Serbian and English. All the data within charts should be typed with Times New Roman size 12 in both Serbian and English. Abbreviations used in graphs should be explained in a legend below it in both languages.

Diagrams should be made by Corel Draw H3 program or earlier version (do not import or insert links from other programs into Corel Draw), or previously prepared diagram could be recorded and scanned with resolution 300 dpi in .jpeg format, marked with Arabic numerals in order of appearance and titled. All the data should be typed with Times New Roman size 12, in both Serbian and English. Abbreviations used in graphs should be explained in a legend below it in both languages. Charts and diagrams should be submitted with the manuscript in electronic form (specified format), with the indication of their exact place in the text (e.g. Chart 1, Diagram 1... written in red). Abbreviations used in the text should be explained in the legends beneath the charts and diagrams in Serbian and in English.

Tables should be prepared in Microsoft Word (do not import or insert links into Word document from

INSTRUCTION TO THE AUTHORS*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1*

other programs) with single line spacing. Titled tables should be submitted along with the manuscript in electronic form and specified format with indication of their exact place in the text (e.g. Table 1 written in red).

Pictures and photographs should be marked with Arabic numerals in order of appearance with titles in both Serbian and in English. Photographs should be taken by digital camera formatted as .jpg file or scanned in resolution 300 dpi, sized adequately (at least 6-8cm) and submitted with manuscript as a separate file, with indication of their exact place in the text (e.g. Picture 1, Photo 2... written in red). If the photograph has already been published elsewhere, reference of the source should be documented. Every chart or illustration should be self-explanatory, i.e. understandable even without reading the text of the article. Legends should be in the footnotes beneath, with explanation of all nonstandard abbreviations. Number of graphs and illustrations should be limited to 4 or 5 necessary. Note that all charts, schemes and pictures can be inserted directly onto their position in the text

VOLUME OF THE MANUSCRIPT

Original articles consisting of Title Page, Abstract, Article text, References, all illustrations including legends (tables, photographs, charts, diagrams), Title page and Abstract in English – total volume should not exceed 5,000 words.

Short announcement - 1200

Case report -text should consist of max 2500 words, 3 tables and up to 25 references.

Systematic review, articles on history of medicine and health education shed light on certain aspects of past medical practice. They should consist of up to 3500 words.

MANUSCRIPT PREPARATIONS

FIRST PAGE should be the title page of your manuscript file. The title should be short, clear and informative, corresponding to the content of the paper and it should not contain abbreviations. Subtitles should be avoided. It is best to use words appropriate for searching and indexing, in best interest of the journal and the author. Best is to use MESH. If the title doesn't have such words, it would be advisable to add a subtitle – shorter version of the title (up to 70 characters). First page also contains full names of all authors, names and addresses of institutions where they work (use numbers in brackets to link them with names of authors), gratitude note possibly for the help in article realization, suggestion of the article type

(original article, casereport, review ...) and e-mail of the corresponding author.

SECOND PAGE should contain a structured abstract (including again the title of the article, names of authors and coauthors and names of institutions in which each of them works) written in both Serbian and English. If the original article is in Serbian language, it is desirable to provide the expanded translation of the abstract, a kind of a summary. Summary should have the same structured form and it shouldn't be longer than 1/10 of the article length. It states the introduction, objective of the work, basic methods of research and analysis, used materials, important results (statistic relevance) and main conclusion. The abstract cannot contain footnotes, figures, pictures or references. Statements that do not exist in the article text should be avoided, as well as general known facts. Abstracts of original articles should have 250 words and following subtitles: Introduction, Aim, Method, Results and Conclusion. Each of these parts should be written as a separate paragraph that begins with a bolded word. Three to six keywords or short phrases which summarize the content of the paper should be given under „Keywords” below the Abstract. A structured abstract for case reports should not exceed 150 words, with following subtitles: Introduction, Case Study and Conclusion. **KEY WORDS** are terms or phrases that describe adequately the contents of the article for the purpose of indexing and searching. They should be appointed relying on an international source (index, vocabulary or thesaurus) accepted within specific scientific field, e.g. in medical circles Medical Subject Headings, or generally (e.g. key words index Web of science). The text should be paginated from one onwards, commencing with the Title Page within bottom margin. **SUBSEQUENT PAGES** should contain the remaining sections. Every section should be on a separate page. An original work should have the following subtitles: Introduction, Aim, Method, Results, Discussion, Conclusion, References.

INTRODUCTION should be concise, with a brief argumentation of the reasons for the study or research clearly stating the objective and a brief literature overview of the theme. A hypothesis, if there is one, and the aims of the work deriving from that hypothesis should be noted.

METHOD AND MATERIALS section must contain enough information for other researchers to repeat the investigation. All the details that could enable recognition of the

patient should be avoided. Identify methods, apparatus (producer's name and place in parenthesis) as well as procedures, statistical methods and software in order to enable other authors to repeat the results. When reporting on experiments on humans, it should be emphasized that the procedure was done in accordance with the Declaration of Helsinki and Recommendation for Conduct of Clinical Research from 1975, revised in 1983. The compliance of the authorized ethics committee is also obligatory. Names, initials or patients' card numbers should never be published, especially if the material is illustrated. If there is a possibility of recognizing the patient, all details that can provide identification should be excluded, unless written consent for publishing is acquired from the patient or his relatives, which should be emphasized in the manuscript. You should also state if the principles of animal protection according to laws and regulations were followed in experiments. A detailed account of statistical methods used should be given in order to enable that a well-informed reader can check the results. Whenever possible, quantify the results and also state the corresponding statistical flaw index (e.g. SD, SE or credibility borders). Avoid relying only on statistical testing of the hypothesis, such as r value, which does not provide relevant quantitative data. Always discuss the plausibility.

RESULTS should be presented clearly and concisely. Do not repeat all the data from the tables or illustrations in the text, emphasize or summarize only significant observations. The results and discussion can be presented in the same section.

DISCUSSION should contain interpretation of the results according to assumed hypothesis, their significance in relation to other similar researches. Do not repeat results that have already been presented. Do not repeat in detail the data and material previously disclosed in Introduction or Results. Implications of findings and their restrictions, including those of relevance for future research, should be included in Discussion. Observations should be connected to other relevant studies, in particular those done within the last three-year period, and only in special cases older than these.

CONCLUSIONS can be given at the end of the discussion or in a separate section. Relate the conclusions to the aims of the paper. When appropriate, recommendations can be included.

ACKNOWLEDGMENTS

All other persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (e.g. data collection, analysis, and writing or editing assistance) but who do not fulfill the authorship criteria should be named with their specific contributions, with written permission of course. Sources and funding, sponsorships, scholarships, gifts, equipment and medicines should also be listed.

COVER LETTER

Along with the manuscript a cover letter should be submitted, signed by all qualified authors. It should contain a statement that the article hasn't been previously published or submitted for publishing in another journal. The letter should also include a statement that all those designated as authors (who meet the authorship criteria) have read and approved the article.

REFERENCES

Regular components of references (authors' names, article title, source etc.) are noted in the same way in every article published in the journal, according to accepted form of referencing. The use of format supported by leading international bases of referencing, and Serbian Citation Index, following in fact the instructions of APA (Publication Manual of the American Psychological Association), is highly recommended. References should be listed in order of appearance. Identify references in text, tables and legends using ordinal numbers in square brackets [1]. If the number of authors exceeds six then six should be named and the rest should be referred to as "et al".

Names of the journals can be abbreviated only according to Index Medicus. Abbreviations can be found at <http://www.nlm.nih.gov/>. Full title of the journal should be written if the abbreviation is unknown.

References should be listed in order of appearance in the text. The number of references should not exceed 30, except in reference overview where there could be up to 50. Most of the cited works should not be older than 5 years. All data on cited literature must be correct. All works, regardless of their original language, are to be cited in English, with reference to the source language in parenthesis after the title (e.g. in Serbian, in Russian, in French, etc.). The style of citing should be the same as in Index Medicus (see the examples below). Citations from abstracts, secondary publications, oral announcements, unpublished papers and certified and classified documents are not accepted.

INSTRUCTION TO THE AUTHORS*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXV, godina 2025., broj 1*

References to papers accepted but not yet published are acceptable, but should be designated as „in press” and with the name of journal.

EXAMPLES OF CORRECT REFERENCE FORMS

Standard journal article (name all the authors, but if their number exceeds six, name six and add et al. Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, TrajkovD, Efinska- Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al. Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

Book or monography: Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Book chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Dissertation: Knežević D. The importance of decontamination as an element of complex therapy of poisoning with organophosphorous compounds[dissertation]. Belgrade: School of Veterinary Medicine; 1988 (In Serbian). (19)

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

Dictionaries and similar references Kostić AĐ. *Multilingual Medical Dictionary*. 4th Edition. Beograd: Nolit; 1976. Erythrophobia; p. 173–4. Inpress: PantovićV, JarebinskiM, Pekmezović T, Knežević A, KisićD.

Mortality caused by endometrial cancer in female population of Belgrade. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61 (2): in press. (In Serbian)

Article in electronic form: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from : <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monograph in electronic form: Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from : <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>

Web location: Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Part of web location: American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995- 2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>. Best is to use Zotero or Mendeley.

AUTHORSHIP

All individuals listed as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the article content and presented results. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based on substantial contributions to conception or design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; and drafting of the work or revising it critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published. Gathering of the data or just supervision of the research team is not enough to justify authorship. All other persons who have made substantial contributions to the work reported in this manuscript (e.g., data collection, analysis, or writing or editing assistance) but who do not fulfill the authorship criteria should be named with their specific contributions and affiliations in an acknowledgment of the manuscript, with written permission of course. If the article is a part of master's theses or dissertation, or it came out from a certain scientific project, it should be noted at the end of the text. Likewise, if the article has already been presented at a scientific convention, precise name of the event, as well as time and place where it happened should be noted.

SUBMISSION OF MANUSCRIPT

The manuscript, together with all illustrations, could be sent by registered mail, by email or submitted in person in the Editorial office.

Address: ABC journal of emergency
medicine
Džordža Vašingtona Str. 19, 11000 Beograd
e-mail: abc.casopis@gmail.com

