

SERBIAN JOURNAL OF ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY

Časopis Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije
Godište 35; April-Jun 2013; Broj 3-4

SRPSKI ČASOPIS ANESTEZIJA I INTENZIVNA TERAPIJA

Official Journal of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists
Volume 35; April-June 2013; Issue 3-4

Glavni i odgovorni urednik

Editor in Chief

Nevena Kalezić

Zamenik urednika

Accessory Chief Editor

Radmilo Janković

Sekretar

Secretary

Miodrag Milenović

Uređivački odbor/Editorial Board

Dragan Vučović

Predrag Romić

Zoran Slavković

Ljiljana Gvozdenović

Aleksandar Pavlović

Branko Milaković

Milić Veljović

Dušica Simić

Nebojša Lađević

Jasna Jevđić

Vesna Malenković

Vojislava Nešković

Ivana Budić

Ivan Palibrk

Gabriel Gurman, Izrael

Neil Soni, Engleska

Ehrenfried Schindler, Nemačka

Massimiliano Sorbello, Italija

Peter Biro, Švajcarska

Dorel Sandesc, Rumunija

Lektor za srpski jezik
Serbian language editor

Ivana Živić

Lektor za engleski jezik
English language editor

Nikola Slijepčević

Tehnički urednik

Technical Editor

Ksenija Stevanović

Izvršni izdavač/Executive Publisher

“La pressing“, Cara Dušana 17, 14224 Lajkovac
tel. 014/72069 e-mail: lapressing@hotmail.com

Tiraž 1000

Adresa uredništva/Editorial Office

Centar za endokrinu hirurgiju KCS, 11000 Beograd, Pasterova 2,
Vojnomedicinska akademija, 11000 Beograd, Crnotravska 17,
Tel. +381 11 366 32 61 Fax +381 11 361 57 88 e-mail: casopis.anestezija@gmail.com

SADRŽAJ

Godište: 35 III-IV 2013. Broj: 3-4

Pismo glavnog urednika 119

**Odabrane teme sa trećeg kursa
Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji
(CEEa), "Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija",
Kopaonik, 09-11.03.2013.**

1. Septični šok

Ljiljana Gvozdrenović, Radmilo Janković, Dejan Marković,
Vera Sabljak, Vesna Antonijević, Nebojša Lađević..... 121

2. Evaluacija i interpretacija različitih biomarkera kod kritično obolelih pacijenata

Radmilo Janković, Nenad Savić, Dušan Sokolović,
Ivana Budić, Vera Sabljak, Dejan Marković..... 127

3. Kateterizacija centralnih vena i sistemi za brzu nadoknadu tečnosti

Dejan Marković, Željko Bradić, Sonja Grković,
Vladimir Tutuš, Marina Stojanović, Vera Sabljak 135

4. Nutritivna potpora u Jedinici intenzivnog lečenja

Ivan Palibrk, Vesna Pantić Palibrk, Marija Đukanović,
Tjaša Ivošević, Ljubomir Đurašić, Nebojša Lađević..... 141

5. Endokrini disbalans u Jedinici intenzivnog lečenja

Nevena Kalezić..... 153

6. Patofiziologija traume

Dragan Vučović..... 159

7. Hemodinamski monitoring u sepsi i traumi

Vojislava Nešković..... 167

8. Nadoknada i izbor tečnosti kod opekotina

Nada Popović, Marko Marković, Vera Sabljak, Ana Mandraš,
Ivana Petrov Bojičić, Branko Milošević..... 175

9. Farmakološke i mehaničke mere profilakse venskog tromboembolizma u Jedinicama intenzivnog lečenja

Nebojša Antonijević, Ljubica Jovanović, Ivana Živković,
Milan Apostolović, Miodrag Vukčević, Vladimir Kanjuh 181

Revijalni članak

10. Hronični postoperativni bol

Dušica Stamenković, Katarina Mladenović,
Radmilo Janković 189

11. Održavanje potencijalnih donora organa

Aleksandra Ristanović, Milić Veljović, Ivo Udovičić,
Ivana Krstić Lečić, Aleksandar Vranjanac,
Miodrag Stevović..... 195

CONTENTS

Volume: 35 III-IV 2013. Issue: 3-4

Letter from the chief editor 119

**Selected issues from the third course of the
European Committee for Education in Anesthesia
(CEEa), "Intensive care, trauma and transfusion",
Kopaonik, 09-11.03.2013.**

1. Septic shock

Ljiljana Gvozdrenović, Radmilo Janković, Dejan Marković,
Vera Sabljak, Vesna Antonijević, Nebojša Lađević..... 121

2. Evaluation and interpretation of different biomarkers at critically ill patients

Radmilo Janković, Nenad Savić, Dušan Sokolović,
Ivana Budić, Vera Sabljak, Dejan Marković..... 127

3. Central venous catheterisation and rapid infusion systems

Dejan Marković, Željko Bradić, Sonja Grković,
Vladimir Tutuš, Marina Stojanović, Vera Sabljak 135

4. Nutrition support in intensive care unit

Ivan Palibrk, Vesna Pantić Palibrk, Marija Đukanović,
Tjaša Ivošević, Ljubomir Đurašić, Nebojša Lađević..... 141

5. Endocrine imbalance in the ICU

Nevena Kalezić..... 153

6. Pathophysiological aspect of traumatized

Dragan Vučović..... 159

7. Haemodynamic monitoring in sepsis and trauma

Vojislava Nešković..... 167

8. Fluid management and choice of fluids in burns

Nada Popović, Marko Marković, Vera Sabljak, Ana Mandraš,
Ivana Petrov Bojičić, Branko Milošević..... 175

9. Pharmacological and mechanical prophylactic measures of venous thromboembolism in intensive care units

Nebojša Antonijević, Ljubica Jovanović, Ivana Živković,
Milan Apostolović, Miodrag Vukčević, Vladimir Kanjuh 181

Critical review

10. Persistent postoperative pain

Dušica Stamenković, Katarina Mladenović,
Radmilo Janković 189

11. Maintenance of potential organ donors

Aleksandra Ristanović, Milić Veljović, Ivo Udovičić,
Ivana Krstić Lečić, Aleksandar Vranjanac,
Miodrag Stevović..... 195

Izveštaj sa kongresa Euroanestezija 2013.

Miodrag Milenović 201

**Obaveštenja o stručnom usavršavanju - školovanju
medicinskih sestara/tehničara**

**Specijalističke strukovne studije na Medicinskom fakultetu u
Beogradu: u korak sa vremenom**

Božo Trbojević 203

**Specijalizacija iz intenzivne medicine za medicinske sestre u
Vojnomedicinskoj akademiji Beograd**

Predrag Romić 207

Vodič za autore 209

Guide to Authors 215

Pismo glavnog i odgovornog urednika

Poštovane kolegice i kolege,

Podsećamo vas da je od ove godine, periodičnost našeg časopisa povećana sa dva na četiri puta godišnje i da je uvedena (simbolična) godišnja pretplata na časopis, u iznosu od 1.000 dinara. Vaš odgovor na ovu inicijativu je bio jako dobar, ali se nadamo još boljem. Onim kolegama koji se kasnije pretplate, biće takođe omogućeno (retro-aktivno) da dobiju sve brojeve koji su izašli u toku te godine (na koju su se pretplatili). Broj računa na koji se mogu vršiti uplate (pretplate) za časopis je: **205-187081-87**. Za bliže informacije možete se obratiti na adresu Uredništva (videti u „Impresum“-u). Takođe se možete obratiti lično (ili telefonom) bilo kom članu Uređivačkog odbora, glavnom uredniku, zameniku glavnog urednika ili sekretaru časopisa.

Uredništvo će se i dalje truditi da poboljša i unapredi kvalitet objavljenih članaka, kako bi smo se, zasluženo, „plasirali“ u višu kategorizaciju, tj. M51 (pub-med). U skladu sa tim, trudimo se da objavimo radove in extenso koji su saopštavani na značajnijim stručnim skupovima. Sa poslednjeg sastanka tradicionalnih „Anglo-srpskih dana,“ u prošlom broju je objavljeno nekoliko zapaženih saopštenja, a u ovom broju još dva saopštenja, sa istog skupa, čije su recenzije naknadno stigle.

Početkom godine, od 09-11.3.2013, na Kopaoniku je održan Treći stručni sastanak pod okrinjem CEEA (Committe for European Education in Anaesthesia) sa temom “Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija” na kome su najeminentniji stručnjaci iz ovih oblasti izložili aktuelne teme. U ovom broju časopisa, objavljujemo većinu predavanja, pretočenih u radove in extenso, koji su izloženi na tom skupu.

Koristimo priliku da najavimo još jedan značajan dvodnevni stručni skup, koji će se održati sredinom oktobra 2013.g. u Beogradu, pod nazivom “Mehanička ventilacija pluća”, čiji je organizator Sekcija za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva, a rukovodilac ass. dr Dejan Marković (kome se možete obratiti za bliže informacije). Ujedno, to će biti tematski broj narednog dvobroja (5-6) našeg časopisa, a gost-urednik će biti ass. dr D. Marković.

Pozivamo kolege koji imaju neku ideju za buduće tematske brojeve časopisa da iznesu predloge Uredništvu. To se naročito odnosi na organizatore i rukovodioce značajnijih stručnih skupova, sa inovativnim temama, koji bi trebalo da ohrabre predavače da svoja predavanja pripreme i u formi koja je prikladna za štampanje u našem časopisu.

U prilogu ovog pisma, predstavljamo vam preliminarni program i raspored stručnih sastanaka koji su planirani za drugi deo tekuće godine. Većina stručnih sastanaka je u organizaciji/suorganizaciji Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola, koja organizuje najveći broj akreditovanih stručnih sastanaka u našoj zemlji u toku godine. Pozivamo i druga strukovna udruženja da nam dostave planove i programe svojih stručnih sastanak i drugih aktivnosti, kako bi smo mogli da ih predstavimo stručnoj javnosti.

Srdačan pozdrav
Prof. dr Nevena Kalezić

Preliminarni program stručnih sastanaka, planiranih za period jun-decembar 2013.g.

1. 21.06.2013. - Beograd, Specijalna bolnica „Sveti Sava“, ponavlja se kurs **“Urgentna stanja u medicini”** (kurs prve kategorije, akreditovan za lekare i stomatologe sa 6 bodova za učesnike i 12 bodova za predavače). Rukovodioci: prof. dr Nevena Kalezić i prof. dr Aleksandar Pavlović.

2. 24.06.2013. - Čačak, Zdravstveni centar Čačak, ponavlja se kurs **“Urgentna stanja u medicini”**, (kurs prve kategorije, akreditovan za lekare i stomatologe sa 6 bodova za učesnike i 12 bodova za predavače). Rukovodioci: prof. dr Nevena Kalezić i prof. dr Aleksandar Pavlović.

3. 30.08.2013. - Leskovac, **„Specifični problemi svakodnevnih anesteziološke prakse“** (akreditacija je u toku). Rukovodilac: doc. dr Radmilo Janković.

4. 14. i 15.09.2013. Novi Sad - **Obstetrička anestezija** (praktičan rad za mali broj polaznika; predviđeno učešće stručnjaka iz inostranstva), Anesteziološka sekcija Društva lekara Vojvodine, Srpsko lekarsko društvo (akreditacija u toku). Rukovodilac: prim. dr Borislava Pujić, dr sci.

5. 20.09.2013. Novi Sad (Andrejvlje)- **“Odabrane teme iz specijalne anesteziologije”**. Rukovodilac: prof. dr Ljiljana Gvozdenović.

6. 21-22.09.2013. Novi Sad **„Ultrazvučno vođena regionalna anestezija“**, očekuje se učešće predavača iz inostranstva. Organizator Medicinski fakultet Novi Sad, uz podršku Evropskog udruženja za regionalnu anesteziju i SLD (akreditacija u toku). Rukovodilac: prof. dr Biljana Drašković.

7. 27.09.2013. GAK KCS Beograd - **Treći stručni sastanak Aktiva akušerskih anesteziologa SLD** (akreditovano sa 2 boda za polaznike i 3 boda za predavače). Rukovodilac: prof. dr Tatjana Ilić-Mostić.

8. 14-15.10.2013. - **„Mehanička ventilacija pluća“** - dvodnevni (i dvodelni) simpozijum, i to: Prvi dan: Osnove mehaničke ventilacije pluća; Drugi dan: Mehanička ventilacija pluća u posebnim subpopulacijama bolesnika + radionice (akreditacija je u toku, a oba dela će biti posebno akreditovana, pa se očekuje 6+6 bodova za polaznike) Organizator: Predsedništvo Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola, Rukovodilac: ass. dr Dejan Marković.

9. 25.10.2013. Beograd, **IV kurs CEEA „Pedijatrijska i akušerska anestezija“** (akreditacija u toku, očekuje se 6 bodova za polaznike). Rukovodoci: doc. dr Nebojša Lađević i doc. dr Dušica Simić.

10. 22.11.2013. Beograd, Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić“ **Peti Simpozijum iz pedijatrijske anestezije** (tema: **Perioperativna nadoknada tečnosti u pedijatrijskih bolesnika**, akreditacija je u toku, očekuje se 5-6 bodova). Rukovodioci: dr Mladen Erceg i dr Vesna Stevanović.

11. Decembar - Tradicionalni sastanak Sekcije koji se održava na VMA, ove godine će, verovatno, biti posvećen **primeni ultra-zvuka u anesteziji**, a očekuje se i učešće inostranih predavača. Moguće je da će se ove godine, izuzetno, sastanak održati nešto ranije (29.11.2013.), u zavisnosti od mogućnosti stranih predavača (akreditacija je u toku). Rukovodioci: prof. dr Zoran Slavković i dr sci. Vojislava Nešković.

12. Decembar - (verovatno polovinom) - stručni sastanak Vojvođanske anesteziološke sekcije, koji će se održati u Novom Sadu ili u Vršcu, a akreditacija će biti u oktobru (detalji su još uvek nepoznati). Rukovodilac: prim. dr Borislava Pujić, dr sci.

13. Decembar (datum će se naknadno znati)- stručni sastanak iz oblasti pedijatrijske anestezije, Novi Sad, organizatori: Medicinski fakultet Novi Sad i SLD (akreditacija u oktobru). Rukovodilac: prof. dr Biljana Drašković.

Osim navedenih domaćih stručnih sastanaka, svakako ne bi trebalo propustiti ni Jesenje ESA - sastanak, koji se ove godine održava u našem susedstvu, u Rumuniji, 07-09.11.2013.g. u Temišvaru.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

SEPTIČNI ŠOK

Ljiljana Gvozdrenović^{1,2}, Radmilo Janković^{3,4},
Dejan Marković^{5,6}, Vera Sabljak⁵,
Vesna Antonijević⁵, Nebojša Lađević^{5,6}

¹ Medicinski fakultet, Univerziteta u Novom Sadu

² Klinika za anesteziju i reanimaciju, Kliničkog Centra Vojvodine, Novi Sad

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

⁴ Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog Centra, Niš

⁵ Centar za anesteziju i reanimaciju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

⁶ Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu,

SEPTIC SHOCK

Ljiljana Gvozdrenović^{1,2}, Radmilo Janković^{3,4},
Dejan Marković^{5,6}, Vera Sabljak⁵,
Vesna Antonijević⁵, Nebojša Lađević^{5,6}

¹ School of Medicine, University of Novi Sad

² Clinic for anesthesia and intensive care, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

³ School of Medicine, University of Niš

⁴ Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Niš

⁵ Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia, Belgrade

⁶ School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. Septični šok je klinički sindrom, razvijenog oblika, sistemskog inflamatornog odgovora na bakterijsku invaziju. Osim bakterija, mogu da ga izazovu i virusi, paraziti, gljive i riketcije. Prema literaturnim podacima, smrtnost u ovih pacijenata se kreće i do 70%. Patofiziološke promene u septičkom šoku podrazumevaju složenu interakciju patogena i imunog sistema domaćina.

Značajnu ulogu u nastanku septičnog šoka, imaju medijatori sepse. Najčešće pominjani su: tumor-nekrozis faktor (TNF) ili kahektin, interleukini (IL1, IL2, IL6, IL8), sistem komplementa (C3a, C4a, C5a, C5b), metaboliti arahidonske kiseline: prostaglandini (PG), tromboksani (TX) i leukotrijeni (LT), faktor aktivacije trombocita (PAF), miokard-depresivni faktor (MDF), azot-monoksid (NO), βendorfini, histamin, serotonin, bradikinin, slobodni kiseonični radikali, itd.

Po definiciji, bolesnik sa septičnim šokom mora imati: dokazan izvor infekcije, hipotenziju (ili da zahteva vazopresore kako bi sistolni pritisak bio bar 90 mmHg), prisustvo bar dva znaka sistemske inflamacije (tahikardija, tahipnea, hipo/hipertermija, leukocitoza/leukopenija) i disfunkciju najmanje jednog velikog značajnog organa. Ciljevi terapije septičnog šoka su: otkloniti osnovni uzrok i optimizirati perfuziju, oksigenaciju, energetski balans i funk-

Summary. Septic shock is a clinical syndrome that is a result of systemic inflammatory response to bacterial invasion. Besides bacteria, viruses, parasites, fungi, and rickettsia can cause septic shock. According to the literature, the mortality rate in these patients is up to 70%. Pathophysiologic changes in septic shock involve a complex interaction between the pathogen and the host immune system.

Mediators of sepsis play a significant role in the development of septic shock. The most common are: tumor-necrosis factor (TNF) or cachectin, interleukins (IL1, IL2, IL6, IL8), the complement system (C3a, C4a, C5a, C5b), metabolites of arachidonic acid: prostaglandins (PG), thromboxanes (TX) and leukotriene (LT), platelet activation factor (PAF), myocardial-depressing factor (MDF), nitric oxide (NO), endorphins, histamine, serotonin, bradykinin, oxygen free radicals, and so on.

By definition, patients with septic shock must have: a proven source of infection, hypotension (or require vasopressors to bring up the systolic pressure to at least 90 mmHg), presence of at least two signs of systemic inflammation (tachycardia, tachypnea, hypo / hyperthermia, leukocytosis / leukopenia), and dysfunction of at least one large major organ. Goals of treatment for septic shock are: removal of the underlying cause and optimizing perfusion, oxygen-

cionalni kapacitet ćelije tj, tkiva. Savremene terapijske intervencije podrazumevaju: I. Sprečavanje aktivacije ćelija domaćina (anti-endotoksin antitela i LPS neutrališući proteini (rastvorljivi rekombinanti CD14) . II. Inhibiciju medijatora (TNF inhibitori, anti-TNF antitela, rastvorljivi TNF receptor , antagonisti IL-1 receptora, inhibitori ciklooksigenaze , PAF inhibitori, inhibitori NO sintaze , kortikosteroidi (blokatori PLA2).

Ključne reči: septični šok, medijatori sepse

ation, energy balance and functional capacity of the cells, i.e., tissues. Modern therapeutic interventions include: I. Prevention of activating the host cells (anti-LPS antibodies and endotoxin neutralizing protein (recombinant soluble CD14). II. Inhibition of mediators (TNF inhibitors, anti-TNF antibodies, soluble TNF receptor antagonist IL-1 receptor, cyclooxygenase inhibitors, PAF inhibitors, inhibitors of NO synthase, corticosteroids (PLA2 blockers).

Key words: septic shock, sepsis mediators

Uvod

Angažovanje stručnih i materijalnih potencijala, kod nastanka septičnog šoka, u humanoj medicini, spada u najskuplja lečenja. Dijagnostika septičnog šoka, predstavlja glavno polje suočavanja medicine sa najopasnijim uzročnicima sepse. Trend promena bakterijske ekologije u savremenim bolnicama, zastrašujuće ukazuje na dominaciju novih, rezistentnih mikroorganizama, koji se teško dijagnostikuju i mogu da ugroze dosadašnji napredak u anesteziološko-hirurškom lečenju septičnih stanja.

Septični šok je klinički sindrom, razvijenog oblika, sistemskog inflamatornog odgovora na bakterijsku invaziju. Osim bakterija, mogu da izazovu i virusi, paraziti, gljive i rikcije. Pacijenti u stanju septičnog šoka, imaju lošu prognozu, i po literaturnim podacima smrtnost u ovih pacijenata se kreće i do 70%. Šok koji nastaje za vreme sepse može biti rezultat deficita intravaskularnog volumena, poremećaja u distribuiranju krvnog protoka i oslabljene srčane funkcije.^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Patofiziologija

Patofiziološke promene u septičkom šoku podrazumevaju složenu interakciju patogena i imunog sistema domaćina. Normalan fiziološki odgovor na lokalizovane infekcije obuhvata aktiviranje mehanizama odbrane domaćina, koje dovode do aktiviranja neutrofila i monocita, oslobađanje inflamatornih medijatora, lokalnu vazodilataciju, povećanu propustljivost endotela i aktiviranje koagulacije. Septični šok rezultira prenaplašenim sistemskim inflamatornim odgovorom, uslovljen medijatorima sepse.^{1, 2, 5, 6}

Medijatori sepse

Značajnu ulogu u nastanku septičnog šoka, imaju supstance koje se nazivaju medijatori sepse. U literaturi su najčešće pominjani: tomor-nekrozis faktor (TNF) ili kahektin, interleukini (IL1, IL2, IL6, IL8), sistem komplemenata (C3a, C4a, C5a, C5b), metaboliti arahidonske kiseline: prostaglandini (PG), tromboksani (TX) i leukotrijeni (LT), faktor aktivacije trombocita (PAF), miokard-depresivni faktor (MDF), azot-monoksid (NO), β endorfini, histamin, serotonin, bradikinin, slobodni kiseonični radikali itd.⁷

Pod uticajem medijatora dolazi do oštećenja ćelijske membrane i povećane permeabilnosti. Svi ovi poremećaji se dešavaju u različitim fazama septičkog šoka i zato septički šok ima očigledne sličnosti sa hipovolemijskim i kardiogenim šokom. U ovim formama šoka, cirkulatorna insuficijencija prethodi poremećajima ćelijskog metabolizma, dok se u septičkom šoku poremećaji ćelijskog metabolizma rano javljaju i mogu da prethode insuficijenciji. Odbrambeni imunološki mehanizmi koji se uvek aktiviraju kod pacijenata izloženih infekciji, mogu se svrstati u lokalne i sistemske. Lokalni odbrambeni mehanizmi sadržani u koži i sluznicama, reaguju sekretornim, trepljastim i fagocitnim ćelijama.^{7, 8}

Sistemski odbrambeni mehanizmi obuhvataju humoralni i celularni imunitet. Humoralni imunitet zasniva se na stvaranju odgovarajućih klasa imunoglobulina, IgM i IgG, koji se nalaze u telesnim tečnostima i IgA na površinama sluznica. Celularni imunitet odnosi se na određene supstance, zvane medijatori, koje se produkuju u određenim ćelijama. Medijatori koji su odgovorni za nastanak brojnih kliničkih manifestacija sepse, se produkuju u

makrofagima, polimorfonuklearnim leukocitima i T limfocitima.^{5,7}

Istraživanja, čiji je cilj bio pronalazak cirkulišućih medijatora septičkog šoka, datiraju od kraja 19. veka. Otkrivanje proinflammatoryh citokina IL-1, IL-6, TNF kao i drugih endogenih medijatora pokazalo je, da ćelije monocitno/makrofagnoga sistema ne služe samo kao kao skupljači bakterija, kako bi se smanjilo oštećenje tkiva. Bio je potreban skoro ceo vek da se shvati i dokaže da je uzrok uginuća životinja usled akutne bakterijske infekcije, nekontrolisano stvaranje medijatora koje započinje u ćelijama domaćina. Inflamacija je sredstvo kojim se održava zdravlje, ali je i potencijalni prouzročivač ireverzibilnih tkivnih oštećenja. Kao i drugi fiziološki sistemi i inflamatorni odgovor mora da bude strogo kontrolisan.^{6,8}

TNF pojačava ekspimiranje athezivnih molekula na endotelnim ćelijama, a pojačava i afinitet $\beta 2$ integrina prema ligandima na endotelu. Istovremeno aktivira neutrofile, dovodeći do oksidativnog praska, koji je praćen generisanjem slobodnih radikala kiseonika. Oni direktno oštećuju endotelne ćelije dovodeći do "curenja" u okolno tkivo.^{5,6,7}

U krvi se lipopolisaharidi (LPS), vezuju za LPS, Gr- bakterija, vezujući se za proteine (LBP), obrazujući kompleks, koji se pripaja CD14, površinskim molekulima monocita. Ovo vezivanje dovodi do aktivacije monocita. U toku nastanka sepse, koncentracija LBP poraste od 0.5 $\mu\text{g/ml}$ na 50 $\mu\text{g/ml}$. LPS može da aktivira i endotelne ćelije uz prisustvo LBP i CD14, kao i endotelne i epitelne ćelije, mada one nemaju CD14 u svojoj membrani. To se verovatno postiže rastvorljivim CD14 molekulima, koji su prisutni u cirkulaciji. Velika koncentracija rastvorljivih CD14 molekula sprečava stimulaciju monocita, lipopolisaharidom.

Peptidoglikani uglavnom poreklom iz Gr+ bakterija, deluju kao superantigeni, što znači da mogu da izvrše aktivaciju T ćelija bez prethodne obrade u makrofagima.

Bakterijski uzročnici, aktiviraju XII faktor koagulacije, koji započinje kogulacionu kaskadu (unutrašnji put), aktivaciju komplemента, aktivaciju kalikrein-kinin sistema kao i aktivaciju plazminogena. Oslobađanje bradikinina iz visokomolekulskih kininogena dovodi do vazodilatacije i pojačane propustljivosti krvnih sudova.^{7,8,9}

Komplement aktiviranog komplemента C5a, ima najvažniju ulogu u nastanku sepse i septičnog

šoka. Vezivanje C5a za polimorfonukleare, stimuliše oksidativni prasak (stvaranje slobodnih radikala kiseonika), degranulaciju i pojačava njihovo vezivanje za endotel krvnih sudova. Ovim putem dolazi do oštećenja krvnih sudova, slobodnim radikalima i proteazama iz neutrofilnih granulocita. Ovakav vid oštećenja krvnih sudova je izražen posebno u plućima u ranoj fazi respiratornog distres sindroma, kod odraslih (ARDS), koji je česta komplikacija septičkog šoka, a praćen je edemom pluća.^{10,11}

Obzirom da je C5a, anafilatoksin, može da se veže za mastocite, bazofile i trombocite, dovodeći do pražnjenja njihovih granula uz otpuštanje supstanci kao što su histamin, serotonin i sintezu prostaglandina, leukotrijena i drugih lipida. Svi ovi medijatori izazivaju vazodilataciju i oštećenje. C5a je i moćan stimulator TNF, interleukon 1 i 8 (IL-1, IL-8). Njih sekretuju aktivirani makrofagi i endotelne ćelije. Aktivacija komplemента može da indukuje sepsu bez učešća neutrofilnih granulocita i tada, pacijenti sa teškom neutropenijom, mogu da razviju ARDS.^{5,6,12}

U toku sepse i septičnog šoka, sintetiše se velika količina hemotoksina. IL-8 privlači i aktivira polimorfonukleare, što uključuje respiratorni prasak, degranulaciju, ateziju i transendotelnu migraciju. Privučeni polimorfonuklearnim leukocitima (PMN) se dalje aktiviraju mikrobskim proizvodima, TNF-om, IL-1 i trombocitni aktivirajući faktor (PAF), oslobađajući IL-8. Kako je IL-8 dobar aktivator neutrofila, on sada ima autokrino i parakrino dejstvo na njih. Sličnu reakciju započinje i monocitni hemoatraktantni protein (MCP-1). Ovi procesi mogu da se odigravaju u krvi i u okolnom tkivu. U tom slučaju epitelne ćelije, fibroblasti i makrofagi se aktiviraju i sekretuju IL-8 i MCP-1, privlačeći iz cirkulacije polimorfonuklearni leukociti (PMN) i monocite, što dovodi do tkivnih oštećenja.

Oslobađanje proteaza iz PMN i monocita oštećuje krvne sudove, ali u tom procesu učestvuju i različiti lipidi. Centralnu ulogu u tom procesu ima fosfolipaza A2 (PLA2). PLA2 je vrlo rasprostranjena i nadjena u skoro svim ćelijskim tipovima, ili kao vezana za ćelije ili kao slobodna. Cirkulišuću fosfolipazu sekretuju različiti tipovi ćelija u visokoj koncentraciji za vreme šoka, kao odgovor na bakterijske proizvode, TNF, IL-1, IL-8, aktivirani komplement, trombin, histamin, PAF, bradikinin. PLA2 iz fosfolipida plazmine membrane oslobađa ara-

hidonsku kiselinu i PAF. Od arahidonske kiseline se sintetiziraju prostaglandini i leukotrieni. Oni imaju snažan efekat na tkiva i inflamatorne ćelije. Tromboksan A₂ izaziva agregaciju trombocita, atherenciju PMN i pojačava vaskularnu propustljivost. Leukotrien B₄ (LTB₄) je hemoatraktant za neutrofile, dok LTC₄, LTD₄, i LTE₄ izazivaju vaskularnu konstrikciju, konstrikciju glatke muskulature digestivnog trakta i respiratornih puteva, kao i pojačanu bronhijalnu sekreciju.^{5, 6, 13}

PAF je izuzetno moćan medijator septičkog šoka. Izaziva vazodilataciju i sistemsku hipotenziju. Povećava vaskularnu propustljivost, omogućavajući izlazak tečnosti iz krvnih sudova, agregaciju trombocita i leukocitnu aktivaciju. Stvara se i u bubrezima i u digestivnom traktu. Postoji bliska komunikacija između PAF i citokina. TNF i IL-1 stimuliraju stvaranje PAF-a, a on sa svoje strane indukuje sintezu citokina, što sve pojačava efekat.

Danas se zna da gas NO ima brojne funkcije od

kojih neke učestvuju u nastanku sepse. Azot oksid sintaza koja katalizuje reakciju sinteze NO, postoji kao konstitutivni i kao indusibilni enzim. LPS, citokini i skoro svi proinflamatorni medijatori, su moćni aktivatori indusibilnog oblika. Preterana proizvodnja NO, doprinosi razvoju septičkog šoka.^{5, 6, 14}

Klinička slika

Po definiciji, bolesnik sa septičnim šokom, mora imati:

1. dokazan izvor infekcije,
2. hipotenziju (ili da zahteva vazopresore kako bi sistolni pritisak, bio bar 90 mmHg),
3. prisustvo bar dva znaka sistemske inflamacije (tahikardija, tahipnea, hipo/hipertermija, leukocitoza/leukopenija) i
4. disfunkciju najmanje jednog velikog značajnog organa (Tabela 1).¹⁻¹⁵

Tabela 1.: Hemodinamske kaskade u toku septičnog šoka

	Pre-šokna faza	Topli septični šok	Hladni septični šok
Mentalni status	Normalni ili konfuzni	Obično konfuzni	Sopor ili koma
Koža	Topla	Topla/hladna	Hladna/cijanotična
Temperatura	Smanjena normalna ili povećana	Isto	Isto
Leukociti	Povišeni normalni ili malo sniženi	Isto	Obično povećani ali mogu biti i sniženi
Trombociti	Normalni ili sniženi	Normalni ili sniženi (retko reaktivna trombocitoza)	Mogu biti znatno sniženi (drugi stepen DIK-a)
MAP	Normalan ili neznatno snižen	Snižen	Snižen
CO	Normalan ili povišen	Povišen	Normalan ili snižen
SVR	Snižen	Znatno snižen	Normalan ili povišen
PO ₂	Obično normalan	Normalan ili snižen	Može ARDS
PCO ₂	Obično nizak (<30)	Normalan ili snižen	Normalan ili povišen
pH	7.4 (respiratorna alkalozija)	≤7.4 (mešana respiratorna acidoza)	≤7.4 (mešana respiratorna acidoza)
Volumenski odgovor	Snažan	Relativan	Minimalan

Legenda: MAP=srednji arterijski pritisak; CO= ugljen monoksid; SVR=sistemska vaskularna otpor; PO₂= parcijalni pritisak kiseonika; PCO₂= parcijalni pritisak ugljen-dioksida.

Terapija

Primarni ciljevi terapije septičnog šoka, se baziraju na činjenici eliminisanja osnovnog uzroka kao i optimiziranju: perfuzije, oksigenacije, energetskog balansa i funkcionalnog kapaciteta ćelija tj. tkiva.¹⁻¹⁵

1. Respiratorna potpora, oksigenoterapija, KPCR.
2. Nadoknada izgubljenog cirkulatornog volumena.
3. Medikamentozna potpora cirkulacije
4. Rana antibiotska terapija

Zaključak

Krucijalnu ulogu, savremene terapije septičnog šoka, imaju antiendotoksinska antitela (monoklonska antitela) kao i monoklonska antitela na monokine i njihovi specifični antagonisti. Svoju primenu su našli i drugi lekovi koji inhibišu aktivnost drugih medijatora, kao što su antioksidanti (superoksidna dizmutaza i vitamin E) koji inhibišu aktivnost kiseoničnih radikala, nesteroidni antiinflamatorni agensi, koji inhibišu citoooksigenaznu aktivnost i stvaranje prostanoida, kao i pentoxyfilline koji smanjuje agregaciju neutrofila.

Optimististički rezultati su dobijeni, terapijom polivalentnog seruma J5 (za E. Colli), zatim mišijim E5 monoklonskim imunoglobulin M antitelima, kao i humanim monoklonskim antitelima za endotoksine. U SAD se godinama vrši primarna preventivna imunizacija sa J5, posebno u pacijenata kod kojih je povećan rizik od Gram negativne infekcije. Naročito se potencira njegova uloga u imunizaciji vojnika.

Savremene terapeutske intervencije, podrazumevaju: 1. Sprečavanje aktivacije ćelija domaćina (anti-endotoksin antitela, LPS neutrališući proteini (rastvorljivi rekombinantni CD14), 2. Inhibiciju medijatora (TNF inhibitori, anti-TNF antitela, rastvorljivi TNF receptor, antagonisti IL-1 receptora, inhibitori ciklooksigenaze, PAF inhibitori, inhibitori NO sintaze, kortikosteroidi (blokatori PLA2).

Literatura

1. Schuetz P, Jones AE, Aird WC, Shapiro NI. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension. *Shock*.

Aug 2011;36(2):104-8.

2. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care*. Dec 2010;25(4):661.e1-6.

3. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection Rate and Acute Organ Dysfunction Risk as Explanations for Racial Differences in Severe Sepsis. *JAMA*. Jun 2010;303(24):2495-2503.

4. Andrew B. Peitzman, Brian G. Harbrecht, and Timothy R. Billiar: *Shock, Shwartz's Principles of Surgery, Night Edition, 2010: 56-78.*

5. Gvozdenović Lj: Šok. "Informatika" i "Zora", Novi Sad, 1999.

6. Gvozdenović Lj, Gavrilović S: Shock update, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, 2000.

7. Atefi G, Zetoune FS, Herron TJ, Jalife J, Bosmann M, Al-Aref R, Sarma JV, Ward PA. Complement dependency of cardiomyocyte release of mediators during sepsis. *FASEB J*. 2011 Jul;25(7):2500-8.

8. Zhi-Yong Peng, Hong-Zhi Wang, Melinda J Carter, Morgan V Dileo, Jeffery V Bishop, Fei-Hu Zhou, Xiao-Yan Wen, Thomas Rimmelé, Kai Singbartl, William J Federspiel, Gilles Clermont and John A Kellum. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis. *Kidney International* 2012; 81, 363-369.

9. Jung B, Nougaret S, Chanques G, et al. The Absence of Adrenal Gland Enlargement during Septic Shock Predicts Mortality: A Computed Tomography Study of 239 Patients. *Anesthesiology*. Aug 2011;115(2):334-343.

10. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. Dec 2010;25(4):656.e7-22.

11. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for non-invasive determination of low central venous pressure. *Ann Emerg Med*. Mar 2010;55(3):290-5.

12. Crowe CA, Mistry CD, Rzechula K, Kulstad CE. Evaluation of a modified early goal-directed therapy protocol. *Am J Emerg Med*. Jul 2010;28(6):689-93.

13. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. Feb 2010;38(2):367-74.

14. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 13 2011;4:CD004388.

15. Kalil AC, Sun J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies. *Intensive Care Med*. Mar 2011;37(3):420-9.

16. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* May-Jun 2012;27(3):172-8.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

EVALUACIJA I INTERPRETACIJA RAZLIČITIH BIOMARKERA KOD KRITIČNO OBOLELIH PACIJENATA

Radmilo Janković¹, Nenad Savić², Dušan Sokolović³, Ivana Budić⁴, Vera Sabljak⁵, Dejan Marković^{5,6}

¹ Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za opštu hirurgiju, Klinički centar Niš

³ Institut za biohemiju medicinskog fakulteta u Nišu, Univerzitet u Nišu

⁴ Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za dečiju hirurgiju i ortopediju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

⁵ Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Srbije

⁶ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EVALUATION AND INTERPRETATION OF DIFFERENT BIOMARKERS AT CRITICALLY ILL PATIENTS

Radmilo Janković¹, Nenad Savić², Dušan Sokolović³, Ivana Budić⁴, Vera Sabljak⁵, Dejan Marković^{5,6}

¹ Center for Anesthesiology and Critical Care, Department of Vascular Surgery, Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Nis

² Center for Anesthesiology and Critical Care, Department of General Surgery, Clinical Center Nis

³ Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Nis Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

⁴ Center for Anesthesiology and Intensive Care, Department of Pediatric Surgery, Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Nis

⁵ Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

⁶ School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. *Upotreba biomarkera omogućava novi pristup u tretmanu kritično obolelih pacijenata. Tokom poslednje decenije uloženo je mnogo napora u identifikaciju i kliničku primenu idealnih biomarkera. Zaista, danas su različiti biomarkeri moćno dijagnostičko i prognostičko sredstvo za tretman sepsa ili poremećaja funkcije određenih organa kao: akutni koronarni sindrom, srčana slabost, akutni respiratorni distres sindrom, akutna bubrežna slabost ili moždani udar. Ipak, za razumnu i sigurnu primenu biomarkera u kliničkoj praksi moraju da budu prepoznate kako snaga tako i slabosti svakog od njih. Od istraživačke metode, genomika se danas pretvorila u klinički primenljivu, donoseći novu eru u dijagnostikovanju različitih stanja kritično obolelih. Još uvek je otvoreno pitanje kako učiniti ove tehnologije komercijalno dostupnim i razumljivim kliničarima koji bi ih koristili.*

Ključne reči: *biomarkeri, sepsa, disfunkcija organa, genomika, savremene tehnologije*

Summary. *The use of biomarkers provides a novel approach in management of critically ill patients. During last decade much effort has been invested in the identification and clinical implementation of ideal biomarkers. Truly, today, different biomarkers represent a powerful diagnostic and prognostic tool in management of sepsis or targeted organ dysfunction including: acute coronary state, cardiac failure, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury or brain injury. Nevertheless, both strengths and weaknesses of biomarkers must be recognized for rational and safe use in clinical settings. Nowadays, genomics have moved from research tools to clinical applications bringing a new era in diagnostics of various states of critical illness. Questions still remain about how to make these technologies commercially available and interpretable by the many clinicians who might use them.*

Key words: *biomarkers, sepsis, organ insufficiency, genomics, modern technologies*

Uvod

Biomarker (biološki marker) je supstanca koja se koristi kao pokazatelj biološkog stanja. On može biti objektivno meren i procenjivan kao pokazatelj normalnih bioloških procesa, patoloških procesa ili (farmakoloških) odgovora na datu terapiju. U biomarkere spadaju: različiti tipovi molekula kao normalni metaboliti, proteini ili geni, fiziološki parametri (npr. krvni pritisak, srčana frekvencija) i podaci dobijeni korišćenjem „imidžing tehnika“, kao što su magnetna rezonanca, pozitronska emisiona tomografija i spiralna kompjuterizovana tomografija.

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (1993), biomarker je svaki parametar (hemijski, fizički ili biološki) koji se može koristiti za merenje interakcije bioloških sistema i agenasa iz okoline. Nacionalni institut zdravlja (2002) definiše biomarkere kao molekularne pokazatelje sa specifičnim biološkim i biohemijskim karakteristikama, koji mogu da se koriste za procenu progresije bolesti ili efekata lečenja. Biomarkeri se smatraju osnovom „Medicine zasnovane na dokazima“ zato što čine lečenje efikasnijim i to tako što pomažu u procesu donošenja odluka omogućavajući najbolji klinički ishod za svakog pacijenta.

Iako klinički pokazatelji značajno doprinose ranom prepoznavanju različitih stanja, njihove mogućnosti su ipak ograničene. Primena biomarkera omogućava novi pristup i ulaže se mnogo napora u istraživanje i prepoznavanje idealnih biomarkera koji bi pomogli u dijagnostikovanju i lečenju mnogih oboljenja. Dinamika nivoa biomarkera ima prognostički značaj pošto konstantno uvećane ili rastuće vrednosti mogu da budu udružene sa neželjenim ishodom. Naprotiv, opadajuće vrednosti biomarkera nekad ukazuju na oporavak pacijenta. Ipak, za razumnu i sigurnu primenu u kliničkim situacijama i pouzdanost i slabosti biomarkera moraju da budu prepoznate.

Kakav je idealni biomarker?

Idealni biomarker bi trebalo da: a) sa velikom preciznošću omogući razgraničenje između bolesne i zdrave osobe, b) je prisutan u ranoj fazi bolesti (kako bi omogućio efikasne terapijske mere), v) je prisutan u dovoljno velikoj meri u lako dostupnim tkivnim tečnostima i g) omogućava razvoj testova koji će na kraju dovesti do smanjenja mortaliteta.

Teško je pronaći idealni biomarker. Problem je u tome što je moguće uraditi preko 1000 različitih testova iz 35 vrsta uzoraka tkivnih tečnosti i drugog biološkog materijala u okviru biohemijske dijagnostike, ali samo mali broj njih ima zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost. To su organ specifičnih enzimi (arginaze, lipaze, glukoza-6-fosfataze), organ specifični izoenzimi (LDH, CPK, AP) i organ specifični substrati (urea, cTnI, cTnT). Ipak, samo u plazmi je identifikovano više od 500 različitih proteina, uključujući plazma proteine, proteine iz različitih tkiva, citokine i hemokine, kao mnoge druge.

Procena dijagnostičke pouzdanosti testa (senzitivnost, specifičnost i opšta preciznost)

Za procenjivanje dijagnostičke primenljivosti testa, potrebno je koristiti pouzdanu referentnu metodu i kod eksperimentalne i kod kontrolne grupe.

Indeksne vrednosti za procenu dijagnostičke preciznosti su:

1. Senzitivnost – mera preciznosti testa u odnosu na grupu obolelih od određene bolesti. Definiše se kao sposobnost identifikacije onih koji su zaista oboleli. Računa se kao odnos stvarno pozitivnih prema ukupnom broju ispitivanih:

$$Se = SP / (SP + LB)$$

2. Specifičnost – mera preciznosti testa u odnosu na grupu pacijenata koji su naizgled zdravi. Definiše se kao sposobnost da se utvrdi da nema bolesti. Računa se kao odnos stvarno negativnih prema ukupnom broju zdravih ispitanika:

$$Sp = SN / (SN + LZ)$$

3. Procenjena preciznost (dijagnostička preciznost, efikasnost testa) se računa kao odnos tačnog rezultata u dijagnostičkoj tablici prema ukupnom broju ispitanika:

$$(SP + SN) / Br$$

Test je idealan ako je pozitivan kod svih pacijenata (100% senzitivnan) i negativan kod svih zdravih ispitanika (100% specifičan). Vrlo malo testova ima stopostotnu specifičnost i senzitivnost. Kod njih su Gausove krive distribucije za zdrave i bolesne potpuno odvojene a granične vrednosti za ove dve grupe ispitanika sasvim različite.

Testovi visoke senzitivnosti su potrebni u situacijama kada su lažno negativni rezultati manje poželjni od lažno pozitivnih. Takva je situacija sa dijagnostičkim testovima u onkologiji gde lažno negativni rezultati odlažu početak lečenja.

Testovi visoke specifičnosti su potrebni u situacijama kada su lažno pozitivni rezultati manje poželjni od lažno negativnih. Ovakav je slučaj sa bolestima koje ne ugrožavaju život direktno niti značajno smanjuju njegov kvalitet, pa bi lažno pozitivni rezultati vodili visoko rizičnim terapijskim intervencijama (npr. operacijama).¹

Granična vrednost

Kada dijagnostikovanje značajno zavisi od interpretacije kliničkih nalaza (npr. interpretacija rentgenskih snimaka), onda primena strožih kriterijuma za dijagnostikovanje vodi smanjenju senzitivnosti i povećanju specifičnosti. Sa druge strane primena srednjih kriterijuma uslovljava povećanje senzitivnosti i smanjenje specifičnosti.

Kod parametara koji imaju ujednačene vrednosti ponekad je teško odrediti tačnu granicu između bolesti i zdravlja. U takvim slučajevima je prihvatljivije ispitati dijagnostičku preciznost za različite granične vrednosti. Granična vrednost je prva vrednost u redu koja se smatra pozitivnom. U otkrivanju bolesti, zavisno od tipa testa, neophodno je da rezultati testa budu bilo (a) jednaki graničnoj vrednosti ili viši od nje, ili (b) jednaki graničnoj vrednosti ili niži od nje. Promene granične vrednosti uzrokuju promenu senzitivnosti, specifičnosti, lažno pozitivne ili lažno negativne stope.

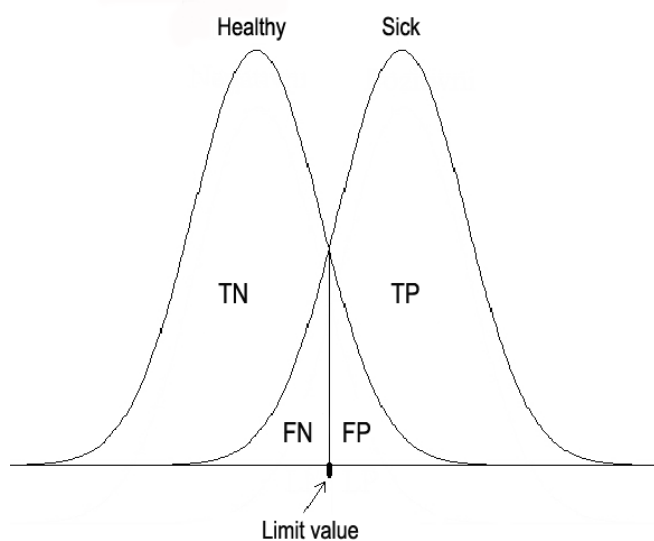
Strožiji kriterijumi testiranja dovode do (a) smanjene senzitivnosti i povećane specifičnosti i (b) smanjenja lažno pozitivnih i lažno negativnih stopa (grafik 1). Ublažavanje kriterijuma testa daje promenu u drugom pravcu. Kako senzitivnost raste tako specifičnost opada i obratno.

U osnovi, u ovom slučaju Gausove krive zdravih i bolesnih se preklapaju (grafik 1), a stepen preklapanja zavisi od ustanovljenih graničnih vrednosti. Ovo znači da su u izvesnom procentu zdravi lažno pozitivni, a bolesni u izvesnom procentu lažno negativni. Dijagnostička preciznost biomarkera je obrnuto proporcionalna površini preklapanja. Promena graničnih vrednosti uzrokuje promenu senzitivnosti i specifičnosti. Ako se postave više granične vrednosti raste specifičnost testa, ali pada senzitivnost. Naprotiv, niže granične vrednosti će povećati senzitivnost, ali će i smanjiti specifičnost testa ili biomarkera.¹

ROC krivulja

Dobar način za pokazivanje povezanosti između senzitivnosti i specifičnosti je ROC krivulja (Receiver Operating Characteristic curve). Mogućnost testa da razgraniči bolesne od zdravih se procenjuje na osnovu ROC krivulje, koje takođe može da se koristi za upoređivanje dva ili više laboratorijskih ili dijagnostičkih testova.

Grafik 1. Distribucija frekvencije u grupama zdravih i bolesnih. Odnos granične vrednosti i stopa stvarno negativnih (TN), stvarno pozitivnih (TP), lažno negativnih (FN) i lažno pozitivnih (LP)

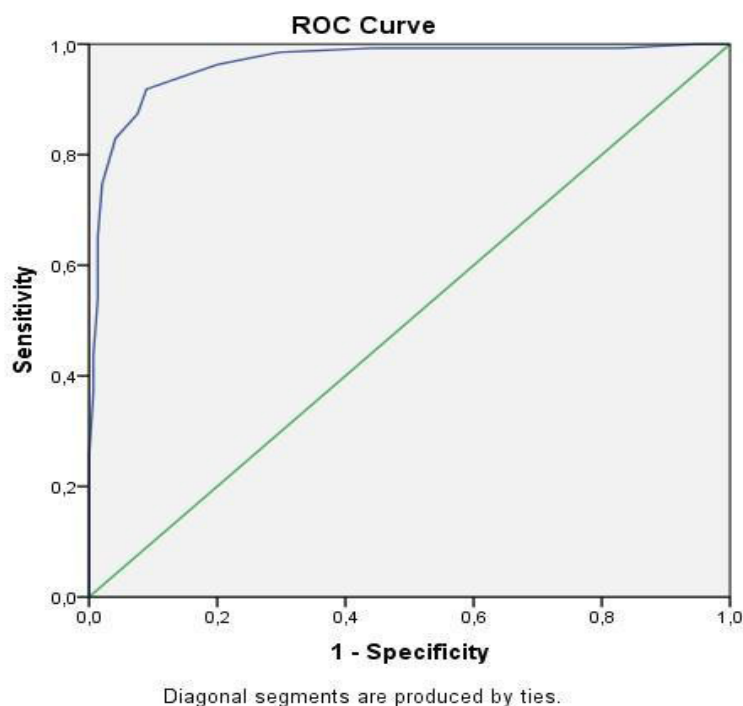


Kod primene ROC krivulje senzitivnost se predstavlja na vertikalnoj osi a lažno pozitivna stopa (1 – specifičnost) na horizontalnoj osi. Linija koja ide od donjeg levog ugla ka gornjem desnom uglu bi predstavljala test bez dijagnostičke koristi. Ako je linija bliža gornjem levom uglu test ima veću dijagnostičku preciznost; senzitivnost je bliža 1, a lažno pozitivna stopa je bliža nuli. Ako kriterijum postane strožiji test, kriva se pomera dole i levo (niža senzitivnost, viša specifičnost).

Površina ispod ROC krivulje (PIK – površina is-

pod krivulje) može da služi kao sveobuhvatna mera dijagnostičke korisnosti testa, uzimajući u obzir sve moguće granične vrednosti. Kada test nema dijagnostičku upotrebnu vrednost, ROC krivulja se poklapa sa dijagonalnom linijom, a površina ispod krive je jednaka 0,5. Sa rastom dijagnostičke primenljivosti, ROC krivulja se udaljava od dijagonalne linije, a površina ispod krivulje raste i približava se 1, što je najveća moguća PIK (grafik 2). Što je veća površina ispod ROC krivulje veća je i dijagnostička korisnost testa. Površina ispod ROC

Grafik 2. Primer ROC krivulje (površina ispod krive je bila PIK = 0,947)



krivulje može da se koristi za upoređivanje dva različita dijagnostička testa.

Predvidljiva(Prediktivna) vrednost

Na osnovu podataka dobijenih iz dijagnostičke tabele prediktivna vrednost se izračunava:

1. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) odnosi se na ispitanike sa pozitivnim rezultatima testa. Ova vrednost predstavlja verovatnoću da je ispitanik sa pozitivnim rezultatima testa zapravo bolestan. Ovako dobijamo odgovor o verovatnoći da pacijent koji je bolestan ima pozitivan test. Računato kao odnos bolesnih prema ukupnom broju ispitanika sa pozitivnim rezultatima testa:

$$PPV = UP / (UP + LP)$$

2. Negativna prediktivna vrednost (NPV) označava ispitanike sa pozitivnim rezultatima testa.

Ove vrednosti ukazuju na verovatnoću da bolest nije prisutna ili da je test negativan. Računa se kao odnos zdravih prema ukupnom broju ispitanika sa negativnim rezultatima testa:

$$NPV = UN / (LN + UN)$$

Oba pokazatelja izražavaju se u procentima. Prediktivna vrednost zavisi od prevalencije bolesti. Na primer, smanjenje prevalencije (recimo kod retnih bolesti) dovodi do porasta stopa lažno pozitivnih i pada pozitivne prediktivne vrednosti.¹

Biomarkeri oštećenja pluća kod kritično obolelih pacijenata

Akutno oštećenje pluća (acute lung injury-ALI), u teškoj formi poznato kao akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je po život opasno stanje sa stopom mortaliteta do 40%. Nije ga moguće uvek

prepoznati pa je i prevencija zato teška. Obično se smatra da su povišeni nivoi izvesnih proteina u bronhoalveolarnom lavatu mogući biomarkeri ALI/ ARDS, ali uzorkovanje bronhoalveolarnog lavata nije uvek izvodljivo i zahteva veštinu u bronhoskopiranju.² Sa druge strane pošto se ARDS karakteriše oštećenjem endotela i povećanom vaskularnom propustljivošću, smatra se da plućni proteini kod pacijenata sa ALI/ ARDS usled koncentracijskog gradijenta difunduju u cirkulaciju, pa tako njihovo prisustvo u krvi ukazuje na oštećenje pluća. U nekoliko studija je pokazano da je kod pacijenata sa ALI/ ARDS moguće dokazati sistemski povišene nivoe proteina koji se inače nalaze samo u plućnom tkivu. Tu spadaju: sufraktant- protein (SP-D), protein Klara ćelija (SS16), KL-6 i solubilni receptor za naprednu glikaciju krajnjih produkata (sRAGE).^{3,4} Povišeni nivoi SS16 ili sRAGE tokom ALI/ ARDS se pripisuju oštećenju epitela (tip 1 ćelije) sa posledično povećanom permeabilnošću alveolarnog epitela. Sa druge strane, porast SP-D i KL-6 u plazmi pacijenata sa ALI/ ARDS može da ukaže na progresiju u proliferativnu fazu i na pogoršanje bolesti.

Kombinovanje kliničkih i biohemijskih markera se takođe koristi za predviđanje rizika za pojavu bolesti. Jedna novija studija je pokazala da kombinovanje cirkulišućih biomarkera sa kliničkim faktorima rizika poboljšava predviđanje rizika.⁵ Od 528 pacijenata koji su učestvovali u NHLBI ARDS Clinical Trial Network multicentričnoj, randomizovanoj kontrolisanoj studiji, Ware et al. su takođe utvrdili da kombinacija bioloških markera i kliničkih znakova predstavlja jači prognostički indeks za pacijenta sa ranim ALI/ ARDS u poređenju sa bilo kojim pojedinačnim biološkim ili kliničkim markerom. Oni su utvrdili da su dva biomarkera iz plazme - IL-8 i SP-D, imala najveću prognostičku vrednost u kombinaciji sa kliničkim markerima, ukazujući na značaj akutne inflamacije i alveolarnog epitelnog oštećenja u patogenezi i oporavku od ALI. ROC krivulje su korišćene za procenu performansi modela. Čitav model koji je obuhvatao sve kliničke i biomarkerske prediktore je imao PIK od 0,85, dok je redukovani model, koji je sadržao APACHE III skor, starost, SP-D i IL-8 imao PIK od 0,834. Ali, kada je u pitanju predviđanje mortaliteta u ALI/ ARDS oba modela su nadmoćna prema bilo kom kliničkom prediktoru ili pojedinačnom biomarkeru.⁶

Biomarkeri akutnog bubrežnog oštećenja

Akutno bubrežno oštećenje (ABO), koje se danas javlja u 5% svih hospitalizacija, je uglavnom asimptomatsko. Postavljanje dijagnoze ovog, sve češćeg oboljenja, se trenutno bazira na funkcionalnim biomarkerima, kakav je serumski kreatinin. Na žalost, iz više razloga serumski kreatinin je kasni i nepouzdan pokazatelj AKI.^{7,8} Biomarkeri ABO koji su pogodni za ranu detekciju, stratifikaciju rizika i prognozu bi predstavljali ogroman napredak u tretmanu ovog stanja. U nove biomarkere ABO od kojih se najviše očekuje spadaju: neutrofilni želatin-povezani lipokalin (NGAL), molekul bubrežnog oštećenja-1 (KIM-1), jetreni tip proteina koji vezuje masti (L-FABP) i interleukin 18 (IL-18).⁹

Očigledno je da ne postoji pojedinačni savršeni ABO biomarker. Kombinacija biomarkera bi mogla da bude neophodna za pružanje najboljih dijagnostičkih i prognostičkih informacija. Buduće studije više biomarkera će pomoći da se utvrdi koje kombinacije najbolje predviđaju ABO i ishod bolesti.

Biomarkeri oštećenja centralnog nervnog sistema

Standardne metode za procenjivanje ozbiljnosti inicijalnog moždanog oštećenja i predviđanje pojave sekundarnog oštećenja podrazumevaju neurološko ispitivanje, neuroimidžing studije, praćenje intrakranijalnog pritiska, elektrodijagnostiku i transkranijalni dopler. Ovi testovi imaju ograničenu pouzdanost kod kritično obolelih pacijenata, kojima se često daju sedativi, analgetici i mišićni relaksanti ili nisu dovoljno stabilni da bi napustili intenzivnu negu zbog neuroimidžing ispitivanja. Teškoće u vezi sa markerima iz likvora vode istraživače u potragu za idealnim serumskim markerom koji bi bio visoki specifičan za moždano oštećenje. On bi trebalo da bude senzitivan i za mala oštećenja, da se rano pojavljuje u serumu i da se lako meri u laboratorijskim testovima čiji bi rezultati bili brzo dostupni. Utvrđeno je da su različiti glijalni i neuronalni proteini, kao S100B, glijani fibrilarni kiseli protein (GFAP) i neuron specifična enolaza (NSE), povišeni kod pacijenata nakon šloga, moždane traume i hipoksične encefalopatije.^{10,11}

Biomarkeri akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis (AP) je poznato oboljenje sa različitim kliničkim prezentacijama, od blage samoograničavajuće bolesti do teškog stanja koje može da da lokalne i sistemske komplikacije i da ozbiljno ugrozi život. Utvrđeno je postojanje nekoliko kliničkih i molekularnih pre-AP faktora rizika, na osnovu kojih je moguće prevideti verovatnoću za nastanak AP i eventualni rizik od komplikacija. Šta više, postoji čitav spektar reaktanata akutne faze, citokina, hemokina i drugih markera zapaljenskog odgovora koji se proučavaju kao prediktori teškog AP, kao i markeri razvoja specifičnih oštećenja određenog organskog sistema. Brojni citokini i hemokini bi mogli da se koriste kao prediktori teškog AP i razvoja specifičnih oštećenja organskih sistema udruženih sa AP. Tu spadaju: tumor nekroza faktor- α (TNF- α), solubilni TNF receptor (sTNF-R), interleukin (IL)-1, antagonist IL-1 receptora (IL1-RA), IL-6, IL-8, monocitni hemotoksični protein-1 (MCP-1) i makrofagni migracioni inhibitorni faktor (MIF).

Više od deceniju, serumski prokalcitonin (PCT) se koristi kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija, težine bolesti i organske slabosti pacijenata sa AP. Što je još važnije, nivoi PCT-a posle 12h i 24h od prijema su bili značajno viši kod pacijenata sa AP kod kojih se bolest kasnije iskomplikovala respiratornom slabošću sa ili bez bubrežne slabosti nego što je to bio slučaj kod onih koji su se oporavili bez dodatnih komplikacija. Ovo je novo saznanje koje ukazuje da PCT može da posluži za identifikovanje potencijalno težeg oblika bolesti i što je još važnije, ovaj marker ukazuje na rizik oštećenja i drugih organa kod ovih pacijenata. Iako ne postoji saglasnost o tome koja bi bila najadekvatnija granična vrednost za težak oblik akutnog pankreatitisa (TAP), senzitivne analize ukazuju da bi vrednost iznad 0,5 ng/ml mogla da služi kao tačan prediktor težine bolesti. Mikro RNK (miRNK) su nekodirajuće, male endogene RNK koje vrše represiju molekularne RNK. Kod ljudi je identifikovana lista od 721 različite miRNK. Nedavno je u nekoliko studija pokazano da su za određena tkiva visoko specifične određene miRNK. Njihovo prisustvo u cirkulaciji usled curenja iz oštećenih tkiva ih čini novim biomarkerima visoke specifičnosti. Pankreas-specifična miRNK (miR-216a) može da se pojavi u cirkulaciji usled prodora iz oštećenih ćelija pankreasa, pa bi ova miRNK mogla da posluži kao dobar biomarker oštećenja pankreasa. Kako je

miR-216a pankreas-specifična, a različita patološka stanja mogu da daju nespecifičnu hiperamilazemiju i hiperlipazemiju, logično je očekivati da miR-216a postane specifičnija od amilaza i lipaza u dijagnostikovanju pankreatitisa.¹²

Biomarkeri sepse i sistemske inflamacije

U razgraničavanju SIRS-a od sepse, serumski PCT ima bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na često korišćeni S-reaktivni protein (CRP). Sa druge strane, PCT je nesavršen u razlikovanju bakterijske infekcije od drugih procesa. Međutim, serijska merenja PCT-a mogu da otkriju početak infekcije kao i kvalitet odgovora na lečenje, prevaziležeći tako neke od ranijih teškoća. Interleukin 6 i interleukin 8 se detaljno ispituju kao markeri sepse. Sa opsegom senzitivnosi od 54 do 92% i opsegom specifičnosti od 54 do 100% oni nisu pokazali nikakav značajan napredak u odnosu na uobičajeno korišćene markere, kao što su CRP ili PCT.^{12,13} Markeri leukocitne aktivacije- CD43, CD44, CD50, CD62L, CD64 i Mas-1 se takođe ispituju u pokušaju da se unapredi razgraničenje bakterijske sepse i SIRS-a druge etiologije. Zbog senzitivnosti 88-96% i specifičnosti 71-97%, od CD64 se najviše očekuje.¹⁴ Nekoliko radova je već dokazalo da je HMGB-1 povezan sa otkazivanjem organa pacijenata u septičkom šoku.^{15,16} Među pacijentima sa sepsom, nivoi serumskog HMGB-1 su bili značajno viši kod preminulih u odnosu na one koji su preživeli. Takođe, nedavna istraživanja zagovaraju primenu HMGB-1 kao korisnog prognostičkog biomarkera u popuštanju funkcije organa pacijenata u sepsi, udruženim da jetrinom insuficijencijom. Novije studije su pokazale povišene nivoe troponina kod pacijenata u sepsi, septičkom šoku ili SIRS-u, u odsustvu akutnog koronarnog sindroma.^{17,18} Nivoi pro-atrijalnog natriuretskog peptida (pro-ANP) i pro-adrenomedulina (pro-ADM) su postepeno rasli sa pogoršanjem bolesti, pa zbog takve pozitivne korelacije sa tokom bolesti oni mogu da postanu novi biomarkeri za ranu dijagnozu sepse. Šta više, PIK za pro-ANP i pro-ADM kod preživelih bolesnika sa sepsom su bile slične PIK za PCT i APACHE II skorove.^{19,20} Ispituju se i brojni drugi biomarkeri sepse. U kliničkim ispitivanjima panela biomarkera, najveću dijagnostičku preciznost za dokazivanje teške sepse je imao skor sastavljen od neutrofil-želatineza-udruženog lipokalina (NGAL) u sprezi sa IL1-RA i proteinom S. Nivoi biomarkera gelozina, angiopoetina 2 i interalfa

inhibitora su povezani sa ozbiljnošću sepse.²¹

Zaključak

Različite nove tehnike poput: farmakogenetika, farmakogenomika, proteomika i imidžing tehnike se koriste za otkrivanje i razvoj novih biomarkera. Farmakogenetika pruža osnovno znanje o genetskim razlikama između pojedinih subpopulacija, koje je neophodno za predviđanje njihove reakcije na lek. Razvoj mas spektrometrije je omogućio ispitivanje promena ekspresije proteina u uzorcima biološkog materijala (npr. krv, likvor) koji koreliraju sa kliničkim ishodom, što je takođe veoma značajno.

Tipizacija humanog genoma i tehnološki razvoj pružaju mogućnost da se redefinišu otkrića biomarkera. Danas je genomika napredovala od istraživačke delatnosti do klinički primenljive, donoseći novu eru u dijagnostikovanju različitih stanja kritično obolelih. Ćelijska RNK izolovana iz pune krvi ili tkiva može uporedo da se koristi za definisanje relativne ekspresije svih poznatih gena, eksprimiranosti pojedinih sekvenci (gena) i otvorenih obrazaca čitanja u odgovoru na patogene. Uprkos obećavajućim i impresivnim rezultatima, sprovedene studije su bile male i potrebno ih je prospektivno valorizovati. Otvoreno je pitanje kako učiniti ove tehnologije komercijalno dostupnim i lakim za interpretaciju kliničarima koji bi ih koristili.^{22,23}

Literatura

1. Sokolovic D. Interpretation of biomarkers in routine practice. Proceeding, Fourth annual spring scientific symposium in anesthesiology and intensive care. Galaksija. Nis 2012: 146-51.
2. de Torre C, Ying SX, Munson PJ, et al. Proteomic analysis of inflammatory biomarkers in bronchoalveolar lavage. *Proteomics* 2006; 6: 3949-57.
3. Lesur O, Langevin S, Berthiaume Y et al. Critical Care Research Group of the Quebec Respiratory Health Network. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1167-74.
4. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58: 983-8.
5. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-39.
6. Ware LB, Koyama T, Billheimer D et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 2010; 137: 288-96.
7. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:864-8.
8. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20.
9. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127-32.
10. Ikeda Y, Hayashi M, Dohi K, et al. Biochemical markers for brain damage. *Neurosurg Quart* 2001;11:173-80.
11. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brism J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007; 6:121-138.
12. Janković R, Cvetanović V. Uloga prokalcitonina u dijagnozi i terapiji akutnog pankreatitisa. *Serb J Anest Inten Therapy* 2011; 33: 231-5.
13. Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock* 2000;14: 95-100.
14. Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, et al. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch PatholLab Med* 2006; 130: 654-61.
15. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33:1347-53.
16. Karlsson S, Pettila V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1046-56.
17. Fromm R. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Crit Care Med* 2007; 35: 584-8.
18. John J, Woodward DB, Wang Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care* 2010; 25: 270-5.
19. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, et al. Proatrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: 37-45.
20. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: 816-824.
21. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:96-104.
22. Janković R, Pavlović M, Stošić B, Stanković-Dorđević D, Bogičević A, Novaković D. Biomarkers and sepsis: what is new? *Anestezija i intenzivna terapija* 2011; 33: 85-9.
23. Tsaliq EL, Woods CW. Sepsis redefined: the search for surrogate markers. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: S16-20.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

KATETERIZACIJA CENTRALNIH VENA I SISTEMI ZA BRZU NADOKNADU TEČNOSTI

Dejan Marković^{1,2}, Željko Bradić¹, Sonja Grković¹, Vladimir Tutuš¹, Marina Stojanović¹, Vera Sabljak¹

¹ Centar za anesteziologiju i reanimaciju KCS – Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

CENTRAL VENOUS CATHETERISATION AND RAPID INFUSION SYSTEMS

Dejan Marković^{1,2}, Željko Bradić¹, Sonja Grković¹, Vladimir Tutuš¹, Marina Stojanović¹, Vera Sabljak¹

¹ Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

² School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. Veliki hirurški zahvati, lečenje kritično obolelih, tretman akutne bubrežne insuficijencije su nezamislivi bez prisustva centralnog venskog katetera, a kateterizacija centralnih vena je veština kojom vladaju ne samo anesteziolozi već i lekari drugih specijalnosti (kardiolozi, nefrolozi, infektolozi). Mesto uvođenja centralnog venskog katetera zavisi od kliničke situacije i veštine lekara koji izvodi kateterizaciju. Najčešće je to desna unutrašnja jugularna vena, pogodna zbog povoljne anatomske relacije sa desnom pretkomorom i dovoljnom udaljenošću od kupole desne pleure. Kateterizacija potključne vene nosi sa sobom nešto veći rizik od komplikacija, dok kateterizaciju femoralne vene treba vršiti samo kada su druge opcije iscrpljene. Plasiranje CVK se vrši u strogo aseptičnim uslovima, a održavanje katetera zahteva sve mere prevencije nastanka infekcije povezane sa centralnim venskim kateterom. Postoji nekoliko vrsta centralnih venskih katetera koji se razlikuju kako po širini lumena i broju lumena tako i po načinu plasiranja i vremenskom ograničenju njihove upotrebe. Kateteri najšireg lumena omogućavaju brzu nadoknadu volumena uz pomoć aparata za brzu administraciju i zagrevanje tečnosti čime se povećava bezbednost bolesnika kod operacija sa velikim intraoperativnim gubicima krvi.

Ključne reči: centralna vena, centralni venski kateter, brza nadoknada tečnosti

Summary. A big surgery, treatment of critical ill patients or treatment of acute kidney injury today are impossible without central venous catheter. Central venous catheterisation is skill which know anesthesiologists, cardiologists, nephrologists and infectologists. Catheter insertion site selection depends on clinical need and skills of practitioner. The most common site is right jugular vein because of it good relation with right atrium and sufficient distance from right cupola of pleura. Catheterisation of subclavian vein is related with greater incidence of pneumothorax than jugular vein catheterisation, while femoral vein catheterisation should be performed in case when all other options are exhausted. Placement of central venous catheter should be performed in aseptic conditions. There are several types of central venous catheters which differ in terms of internal diameter, number of lumens and duration of use. Large lumen central venous catheters allow rapid fluid infusion devices delivering a large amount of warmed solution in short time.

Key words: central venous, central venous catheter, rapid infusion system

Uvod

Centralni venski kateter (CVK) je intraven-ska linija koja najčešće služi za administraciju tečnosti, lekova, uzimanje krvi za analize i merenje centralnog venskog pritiska (CVP). Od kada je CVK prvi put plasiran 1969. godine, indikacije za njegovu primenu su sa vremenom postale sve brojnije. On se plasira kada je otežan ili nemoguć pristup venama na rukama ili je potrebna administracija nekih lekova ili nutrijenata koji ne mogu da se administriraju kroz manje vene na rukama (vazoaktivni ili lekovi koji iritiraju zid vene), kod operacija gde se očekuje veliki gubitak krvi, kod politraumatizovanih bolesnika, kod hemodinamski nestabilnih bolesnika, kod kritično obolelih u jedinicama intenzivnog lečenja, prilikom nekih neurohirurških operacija (zadnja lobanjska jama), a plasiranje centralnog venskog katetera je standardna procedura kod bolesnika u kardiovaskularnoj i torakalnoj hirurgiji. Kroz CVK širokog lumena moguća je i brza nadoknada volumena i korišćenje specijalnih uređaja za brzu nadoknadu volumena. Postoje i posebni setovi za punkciju centralne vene kroz koje se plasira sonda za privremeni pejsmejker, a preko specijalnih katetera širokog lumena mogu da se izvode hemodijaliza ili plazmafereza. Absolutna kontraindikacija za plasiranje CVK u jugularnu i potključnu venu je sindrom gornje šuplje vene, dok relativne kontraindikacije predstavljaju koagulopatije zbog mogućeg razvoja hematoma i krvavljenja, kao i skorašnja implantacija pejsmejкера ili unutrašnjeg defibrilatora. Preporučuje se da period između ugradnje pejsmejкера ili defibrilatora i plasiranja CVK treba da bude 4-6 nedelja kako ne bi došlo do dislokacije elektroda ovih uređaja.¹

Ukoliko je bolesnik budan (svestan) CVK se plasira u uslovima lokalne anestezije nakon što mu se detaljno objasni procedura, dok se kod bolesnika pre hirurške intervencije CVK plasira nakon uvođenja bolesnika u opštu anesteziju.

Izbor mesta plasiranja centralnog venskog katetera

Centralni venski kateter se uvodi u neku veliku venu - vena jugularis interna, vena subclavia ili vena femoralis - tako da se vrh uvedenog katetera nalazi u blizini desne pretkomore (u gornjoj šupljoj veni ako se kateter plasira preko jugularne ili potključne

vene) ili u ilijačnoj veni (ako se kateter plasira preko femoralne vene). Kod nekih bolesnika CVK može biti plasiran kroz vene kubitalne regije odakle se dalje uvodi u potključnu venu (v. subclavia). Ova vrsta katetera se naziva "Periferno uveden centralni kateter" (PICC - peripherally inserted central catheter).

Najčešća mesta uvođenja CVK su desna unutrašnja jugularna vena ili desna ili leva potključna vena, dok se leva unutrašnja jugularna vena nešto redje koristi zbog blizine ductusa thoracicus-a i mogućeg njegovog oštećenja. Rezultati jedne randomizovane studije su pokazali veću incidencu bakterijske kolonizacije, ali ne i veću incidencu sepse uzrokovane infekcijom katetera u femoralnoj veni u odnosu na CVK plasiran u potključnu venu.² Rezultati jedne druge studije su pokazali istu incidencu kolonizacije katetera i sepse uzrokovane infekcijom katetera kod CVK plasiranih u jugularnu i potključnu venu.³ Ipak, mišljenje ASA (American Society of anesthesiology) eksperata je da treba izbegavati plasiranje CVK u femoralnu venu kad god je to moguće, da je verovatnoća kolonizacije i infekcije katetera verovatno manja ako je on u potključnoj veni nego kad je u jugularnoj veni, a definitivni izbor mesta plasiranja katetera zavisi od kliničke prezentacije u svakom pojedinom slučaju (npr ako na mestu planiranom za plasiranje CVK (najčešće desna unutrašnja jugularna vena) postoji infekcija, kolizija sa operativnim poljem, opekotina, prethodna operacija na karotidnim arterijama ili bolesnik ima traheostomu, onda u obzir dolazi neko drugo mesto za plasiranje CVK).⁴

Priprema bolesnika i lekara

Plasiranje centralnog venskog katetera vrši lekar specijalista ili specijalizant pod nadzorom specijaliste u aseptičnim uslovima. Iako rezultati randomizovanih studija nisu pokazali značajnu razliku u nastanku kolonizacije CVK i infekcija povezanih sa CVK kada su primenjivane mere maksimalne barijere (maska, kapa, sterilne rukavice, sterilan mantil za lekara, veliki sterilni pokrivač za bolesnika) u odnosu na kontrolnu grupu (sterilne rukavice i parcijalno prekrivanje bolesnika sterilnom kompresom), ipak mišljenje ASA eksperata je da bi se u pripremi pre plasiranja CVK trebalo pridržavati sledećih aseptičnih mera: pranje ruku, prepokrivanje celog bolesnika sterilnim pokrivačem, oblačenje

sterilnog mantila, sterilne rukavice, kapa i maska koja pokriva usta i nos.⁵ Koža bolesnika (deca, adolescenti i odrasli) se priprema dezinficijansom - rastvorom hlorheksidina dok kod neonatusa upotreba hlorheksidina treba da bude u saglasnosti sa postojećim institucionalnim protokolom. Ukoliko postoji kontraindikacija za upotrebu hlorheksidina kao dezinficijens kože može da se koristi rastvor povidon-jodida ili alkohol. Kako bi se rizik od nastanka infekcije povezanih sa CVK smanjio, na tržištu postoje centralni venski kateteri koji su obloženi antibioticima ili kombinacijom hlorheksidina i srebra. Rezultati meta analiza randomizovanih studija su pokazali da je i pored manje incidence bakterijske kolonizacije obloženih katetera incidenca sepsi povezanih sa CVK slična kao i kod običnih centralnih venskih katetera.^{6,7} Prema preporukama ASA eksperata katetere obložene antibiotikom ili kombinacijom hlorheksidina i srebro-sulfadiazina trebalo bi koristiti samo za određene bolesnike a odluka se bazira na osnovu rizika od infekcije, cene katetera i vremena potrebnog da se centralni venski kateter koristi.

Nakon plasiranja centralnog venskog katetera ne preporučuje se rutinska primena antibiotika, izuzev za imunokompromitovane bolesnike i visokorizične neonatuse kada se preporučuje u pojedinim slučajevima.⁸

Tehnika plasiranja CVK

Kako u centralnim venama iznad nivoa srca vlada negativni pritisak, u uspravnom i sedećem položaju vene su kolabirane pa je prilikom punkcije jugularne ili potključne vene potrebno da se bolesnik postavi u horizontalni ili u Trendelenburgov položaj kako bi se vene napunile krvlju i olakšala njihova punkcija. Treba voditi računa da teški srčani bolesnici kao i gojazne osobe teško podnose Trendelenburgov položaj kada se CVK plasira dok su budni, pa je njima neophodno dodavanje kiseonika preko nazalnog katetera. Identifikacija centralne vene se vrši aspiracijom uz pomoć šprica i igle - slepom metodom prema orjentacionim tačkama ili uz pomoć ultrazvuka kada je identifikacija vene olakšana, a procenat uspešnosti punkcije značajno veći. Najčešće mesto punkcije potključne vene se nalazi na sredini ključne kosti u infraklavikularnoj regiji. Za punkciju unutrašnje jugularne vene postoji više pristupa (npr. srednji pristup - između dve

glave sternokleidomastoidnog mišića; prednji pristup – u visini laringealne hrskavice lateralno od pulzacija karotidne arterije; zadnji pristup – na preseku spoljašnje jugularne vene i zadnje ivice sternokleidomastoidnog mišića). Od krucijalnog značaja je identifikacija krvnog suda u kome se igla nalazi prilikom punkcije zbog bliskog odnosa karotidne odnosno subklavijalne arterije sa centralnim venama. Nije dovoljno osloniti se samo na boju krvi i mlaz koji se dobija po dekonekciji šprica od igle koja se nalazi u lumenu krvnog suda. Preporučuje se da se po dobijanju krvi aspiracijom dekonektuje špic od igle i da se u aseptičnim uslovima igla poveže sa transdjuserom kako bi se videla kriva pritiska i izmerio pritisak. Alternativno rešenje je, u slučaju da ne postoji transdjuser i monitoring za invazivno merenje pritiska, da se na iglu konektuje sterilna cevčica (ili deo sistema za infuziju) i podigne uvis kako bi se odredilo do koje visine (odgovarajućeg pritiska) će retrogradno doći nivo krvi. Ukoliko je u opsegu očekivanog centralnog venskog pritiska može se nastaviti sa daljim radnjama za uvođenje katetera. Još jedna mogućnost provere pozicije igle je da se urade gasne analize iz krvi koja se uzima kroz iglu u krvnom sudu. I pored svih primenjenih mera predostrožnosti moguće je nenamerno plasiranje katetera u karotidnu arteriju. U tom slučaju obavezna je konsultacija vaskularnog hirurga ili opšteg hirurga i vadenje katetera hirurškim putem uz suturu karotidne arterije.

CVK se plasira najčešće Seldinger-ovom tehnikom kada se koristi žičani vodič koji se uvođi kroz iglu nakon identifikacije lumena vene, nakon toga se uklanja igla, a dilatator se navlači preko žičanog vodiča kako bi se izdilatirala koža i potkožno tkivo i olakšao prolaz katetera koji se zatim preko žičanog vodiča uvodi po uklanjanju dilatatora. Kod odraslih CVK se plasira do dubine od oko 15 cm od kože, tada je vrh katetera na ulazu u desnu pretkomoru. Zatim se izvlači žičani vodič iz katetera i vrši aspiracija svih lumena CVK i njihovo propiranje fiziološkim rastvorom (3-5 ml), zatvaranje sterilnim kapama i fiksiranje CVK za kožu. Fiksiranje CVK može da se izvrši koncem (ušivanjem) ili lepljenjem flasterom. Ne postoje randomizovane studije koje pored načina fiksiranja katetera i učestalost infekcije, a ASA eksperti preporučuju fiksiranje koncem.⁴ Nakon fiksiranja katetera mesto ulaska katetera kroz kožu se pre pokriva sterilnom bio-okluzivnom providnom fo-

lijom koja može da ostane na mestu do 72h i lako dozvoljava svakodnevno praćenje mesta insercije katetera. U nedostatku ove folije može da se koristi sterilni tupfer od gaze natopljen u hlorheksidinu ili povidon-jodidu koji se prelepi flasterom. Ove tufere od gaze potrebno je menjati svaka 24h kada se ujedno vrši i inspekcija mesta ulaska katetera. Nakon plasiranja CVK potrebna je opservacija bolesnika i rentgenski snimak pluća kako bi se proverila pozicija katetera i eventualno videla neka od mogućih komplikacija.

Održavanje katetera i dužina upotrebe

Ukoliko govorimo o "običnom" centralnom venskom kateteru, on ostaje na mestu insercije onoliko dugo koliko to zahteva i dozvoljava kliničko stanje bolesnika. CVK treba ukloniti onog trenutka kad prestane potreba za njim. U svakodnevnom radu sa CVK treba voditi računa o higijeni ruku osoblja koje dolazi u kontakt sa kateterom, nošenju i zameni rukavica nakon administrirane terapije kod jednog bolesnika a pre ordiniranja terapije drugom bolesniku. Ukoliko se neki krak CVK ne koristi u toku dana potrebno je da se na svaka 4h propere sa 5ml fiziološkog rastvora a nakon toga da se lumen kraka zatvori. Takođe svaki krak katetera treba proprati sa 5ml fiziološkog rastvora nakon svake administracije leka. Kraci CVK kao i krajevi trokrakih slavinica na njima moraju da budu zatvoreni sterilnim kapama kada se ne koriste. Kod bolesnika kod kojih je potrebno duže prisustvo CVK neophodna je brižljiva svakodnevna inspekcija kože na mestu ulaska katetera kao i svakodnevno praćenje stanja bolesnika (u potrazi za eventualnim znacima infekcije koja bi mogla da se poveže sa prisustvom CVK). Ako postoji crvenilo, otok ili purulentni sekret na mestu ulaska katetera u kožu ili postoje znaci sistemske infekcije za koju ne može da se pronadje drugi izvor potrebno je bez odlaganja ukloniti CVK i plasirati novi CVK. Zamena katetera može da se izvrši preko žičanog vodiča na istom mestu gde je bio prethodni kateter ili na drugom mestu novom punkcijom. Iako su rezultati jedne studije pokazali da je incidenca kolonizacije katetera ista kada se novi kateter postavi na drugo mesto u odnosu na kolonizaciju novog katetera koji je preko žičanog vodiča plasiran na mesto prethodnog, mišljenje ASA eksperata je da je ipak bolje novi CVK plasirati na novom mestu.⁴

Ukoliko stanje bolesnika zahteva prisustvo CVK duže vreme, a ne postoje znaci ni lokalne ni sistemske infekcije postavlja se pitanje posle koliko vremena treba zameniti CVK? Za sada ne postoji jasna preporuka o tome. Verovatnoća nastanka infekcije CVK proporcionalna je vremenu proteklom od momenta njegovog plasiranja. Medjutim rezultati randomizovanih studija su pokazali podjednaku kolonizaciju vrha katetera kada se kateter menja na 3 dana i kada se kateter menja nakon 7 dana.^{9,10} Rukovodeći se time ASA eksperti preporučuju svakodnevno razmatranje potrebe za centralnim venskim kateterom kao i svakodnevnu brižljivu inspekciju kože oko katetera i traženje znakova infekcije.

Postoje i specijalne vrste centralnih venskih katetera koje zahtevaju hirurško implantiranje nakon tunelizacije kroz kožu i mogu da ostanu nekoliko meseci na mestu insercije (npr Hickmanov kateter). Ovi kateteri su značajno skuplji od običnih CVK i služe za hemodijalizu ili hroničnu terapiju kod nekih malignih oboljenja.

Komplikacije plasiranja CVK

Plasiranje CVK prate i određeni rizici i mogućnost nastanka komplikacija kao što su:

- Infekcija
- Krvavljenje
- Poremećaji srčanog ritma
- Povreda vene ili limfnog duktusa u blizini vene
- Inflamacija vene (Phlebitis)
- Pneumotoraks
- Hematoraks
- Vazдушna embolija
- Oštećenje nerava
- Perforacija desne pretkomore ili komore
- Nenamerno plasiranje katetera u arteriju

Incidenca komplikacija (hematoraks, pneumotoraks) je veća prilikom plasiranja CVK u potključnu venu u odnosu na plasiranje katetera u unutrašnju jugularnu venu.

Sistemi za brzu nadoknadu tečnosti

Sistemi za brzu nadoknadu tečnosti su nastali kao posledica potrebe za brzom intraoperativnom nadoknadom volumena (kristaloida, koloida ili krvi). Oni mogu biti različiti, od najjednostavnih priručno napravljenih od opreme koja već postoji u operacionoj sali (špric i igla kojom se ubacuje vaz-

duh kroz gumeni čep na flaši za brzu nadoknadu rastvora HES-a iz staklene boce na primer, zatim manuelna kompresija na plastičnu bocu, ili špric i trokraka slavina postavljena na braunilu ili na krak CVK). Nešto složeniji je sistem manometra i manžetne u koju se može postaviti kesa sa krvlju ili komponentama krvi ili koloidima i kristaloidima ako su pakovani u kesama (dostupni u Evropi i Americi). Za napred pomenute sisteme i tehnike brze nadoknade tečnosti mogu da se koriste periferne venske linije ili centralni venski kateter. Međutim za najsloženije, najefikasnije ali i najskuplje aparate za brzu nadoknadu volumena poželjan je centralni venski kateter širokog lumena kada se njihova efikasnost vidi u punoj meri. Ovi uređaji su automatski sa brojnim sensorima i imaju mogućnost zagrevanja administrirane tečnosti (krvi) na temperaturi od 37°C, imaju automatsku zaštitu od nastanka vazdušne embolije i mogu da isporuče od 500 do 1500 ml tečnosti za jedan minut. Maksimalni pritisak u njima je od 300 do 400 mmHg, a ako nastane okluzija i pritisak nadmaši ovu vrednost pumpa se automatski isključuje. Sistemi za brzu nadoknadu tečnosti prvenstveno se koriste intraoperativno u mnogim granama hirurgije: dinamične promene hemodinamike u vaskularnoj i kardiohirurgiji, velika abdominalna hirurgija i sve dugotrajne operacije (duže od 2 sata) kada je potrebno zagrevanje administrirane tečnosti kako ne bi došlo do nastanka hipotermije. Od nekoliko prisutnih modela na tržištu tri su najčešće u upotrebi, to su FMS 2000 (Belmont Instrument Corp., Billerica, MA), Level 1 rapid infusion (SIMS Level 1, Inc., Rockland, MA) i Rapid Infusion System (RIS) (Haemonetics Corp., Braintree, MA). Medjusobno se razlikuju prema različitim tehničkim rešenjima (npr za zagrevanje tečnosti koja se administrira kod FMS 2000 koristi se elektromagnetna indukcija, dok se kod Level 1 modela koristi voda zagrejana na 41,5°C; količina tečnosti koju mogu da isporuče ova dva uređaja je oko 500 ml/min dok model Rapid Infusion System (RIS) može da isporuči 1500 ml za jedan minut). Kada se porede sva tri modela najbolju kontrolu temperature administrirane tečnosti na višim protocima ima FMS 2000, najlošiju kontrolu temperature na višim protocima ima model Level 1 (niža od 36°C), dok model Rapid Infusion System (RIS) ima zadovoljavajuću kontrolu temperature i može da isporuči najveću količinu tečnosti u jednom minutu.^{11, 12} Njihova efikasnost se značajno smanjuje ako

se tečnost administrira preko periferne venske linije (14G i 16G), a postoji opasnost od ekstraplacije i paravenske administracije pod povišenim pritiskom. Maksimalna efikasnost se vidi ako se tečnost administrira putem širokolumenskih CVK od 8,5F i većih.

Iako se pojedine velike operacije danas u razvijenim zemljama ne mogu zamisliti bez sistema za brzu nadoknadu tečnosti, ipak visoka cena limitira njihovo prisustvo i upotrebu u našoj sredini.

Zaključak

Plasiranje centralnih venskih katetera je svakodnevica u radu anesteziologa. Prilikom njihovog plasiranja moraju se poštovati principi asepse, a eventualne komplikacije kanulacija centralnih vena moraju se brzo zbrinuti. Kateteri širokog lumena omogućavaju rad uređajima za brzu administraciju tečnosti, mada visoka cena ovih uređaja limitira njihovu upotrebu.

Literatura

1. Reich D, Alexander C, Mittnacht M, Manecke G, Kaplan J. Monitoring of the heart and vascular system. In Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era. 6th ed. Elsevier Inc. 416-451.
2. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. French Catheter Study Group in Intensive Care: Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: A randomized controlled trial. JAMA 2001; 286:700-7.
3. Gowardman R, Robertson K, Parkes S, Rickard M: Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. Intensive Care Med 2008; 34:1038-45.
4. Practice Guidelines for Central Venous Access. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. Anesthesiology 2012; 116:539-73.
5. Raad I, Hohn C, Gilbreath J, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15:231-8.
6. Bong J, Kite P, Wilco H, McMahon J. Prevention of catheter related bloodstream infection by silver iontophoretic central venous catheters: A randomised controlled trial. J Clin Pathol 2003; 56:731-8.
7. Boswald M, Lugauer S, Regenfus A, et al. Reduced rates of catheter-associated infection by use of a new silver-impregnated central venous catheter. Infection 1999; 27:56-60.
8. Spafford S, Sinkin A, Cox C, Reubens L, Powell R:

Prevention of central venous catheter-related coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994; 125:259 – 63.

9. Kowalewska-Grochowska K, Richards R, Moysa GL, Lam K, Costerton JW, King EG. Guidewire catheter change in central venous catheter biofilm formation in a burn population. *Chest* 1991; 100:1090 –5.

10. Cobb K, High P, Sawyer G, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992; 327:1062–8.

11. Comunale E. M. A laboratory evaluation of the Level 1 Rapid Infuser (H1025) and the Belmont Instrument Fluid Management System (FMS 2000) for rapid transfusion. *Anesth Analg* 2003;97:1064 –9.

12. Barcelona S, Vilich F, Cote C. A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion System with various-size intravenous catheters. *Anesth Analg* 2003;97:358 –63.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

NUTRITIVNA POTPORA U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA

Ivan Palibrk^{1,2}, Vesna Pantić Palibrk³,
Marija Đukanović¹, Tjaša Ivošević¹,
Ljubomir Đurašić⁴, Nebojša Lađević^{1,2}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³ Jedinica za unapređenje ishrane, Gradski zavod za javno zdravlje Beograd

⁴ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički Centar Srbije, Beograd

NUTRITION SUPPORT IN INTENSIVE CARE UNIT

Ivan Palibrk^{1,2}, Vesna Pantić Palibrk³,
Marija Đukanović¹, Tjaša Ivošević¹,
Ljubomir Đurašić⁴, Nebojša Lađević^{1,2}

¹ Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

² School of Medicine, University of Belgrade

³ Unit for nutrition improvement, Institute of Public Health of Belgrade

⁴ Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Sažetak. Nutritivna potpora bolesnika u Jedinici intenzivne terapije je neophodan deo terapijskih procedura. Dokazano je da malnutricija utiče na produženu hospitalizaciju, povećanje morbiditeta i mortaliteta.

Pravilna procena nutritivnih potreba, puta kojim se pacijenti hrane, monitoring i sastav rastvora i emulzija za nutritivnu potporu su osnova za uspeh primene ovog dela terapije.

Enteralna ishrana kod kritično obolelih ima prednost u odnosu na parenteralnu ishranu pa i po cenu da se nutritivni cilj ne ispuni.

Ključne reči: nutritivna potpora, kritično oboleli, enteralna ishrana, parenteralna ishrana

Summary. Nutritional support for patients in the Intensive Care Unit is essential part of the therapeutic procedures. It has been shown that malnutrition influence on the extended hospitalization, increased morbidity and mortality.

The proper assessment of nutritional needs, times that feed patients, monitoring and composition of the solution and the emulsion for nutritional support are the basis for the success of this part of the therapy.

Enteral nutrition in critically ill patients has the advantage over parenteral nutrition, even at the cost of that the nutritional goal is not met.

Key words: nutrition support, critically ill patient, enteral nutrition, parenteral nutrition

Uvod

U jedinici intenzivnog lečenja (JIL) nalaze se kritično oboleli. Ishrana, nutritivna potpora, je neophodan deo terapije ovih bolesnika. Bolesnici u JIL zahtevaju stalan (monitoring, antibiotska th, nutritivna podrška,...) i povremni tretman (dijaliza, mehanička ventilacija). Nutritivna potpora spada u stalan tretman bolesnika u JIL.

Ko su kritično oboleli? To su bolesnici koji imaju potrebu za intenzivnom negom i terapijom duže od 5 dana i 20%- tni rizik za umiranje. Prema tome to su^{1,2}:

- Bolesnici sa nestabilnim fiziološkim parametrima, odnosno vitalnim parametrima.
- Bolesnici kod kojih male promene u radu organa mogu voditi ka ozbiljnim pogoršanjima funkcionisanja celog organizma, ireverzibilnom oštećenju organskih sistema, ili smrti.
- Bolesnici kojima je neophodan stalni monitoring vitalnih parametara.
- Bolesnici kojima je potrebno rano otkrivanje najmanjih promena u vrednostima fizioloških parametara.

Njihove karakteristike su:

- Akutno, životno ugrožavajuće oboljenje

- Hemodinamska nestabilnost
- Izražen, snažan, inflamatorni odgovor (SIRS)
- Jak oksidativni stres
- Oštećenje više organa (MOF)
- Izražen katabolizam, hipermetabolizam.

Za ove bolesnike su karakteristične sledeće abnormalnosti: gubitak mišićnog tkiva, hiperglikemija, hipoalbuminemija i sniženje glutamina.

Glavni ciljevi nutritivne potpore kritično obolelog su sledeći:

- U prvim danima bolesti metabolička podrška je usmerena u pravcu da se umanje posledice sepse, šoka i oštećenja vitalnih organa

- Kasnije, prelazak u anaboličku fazu vodi ka uspostavljanju pozitivnog azotnog bilansa

Malnutricija

Poslednjih decenija je problem malnutricije obolelih pa i kritično obolelih, prepoznat kao značajan faktor za ishod medicinskog tretmana. Postoje različite definicije malnutricije. Malnutricija je subakutno ili hronično stanje uhranjenosti sa kombinacijom različitog stepena gojaznosti ili pothranjenosti i inflamatorne aktivnosti, što vodi ka promeni u telesnom sastavu i smanjenoj funkcionalnoj sposobnosti³. Ili, malnutricija je neravnoteža unosa i potreba, što rezultuje izmenjenim metabolizmom, pogoršanom funkcijom i gubitkom telesne mase ili inbalans u energiji, proteinima i drugim nutrijentima što uzrokuje merljive neželjene efekte na tkiva i/ili telo⁴.

Postoje dve kategorije malnutricije - gojaznost i pothranjenost. Kod kritično obolelih problem pothranjenosti (undernutrition), koji se često poistovećuje sa malnutricijom, je od većeg značaja. Pothranjenost je, uglavnom, izazvana bolešću.

Međutim, i gojaznost (overnutrition) takođe dovodi do brojnih poremećaja kako funkcionalnih tako i inflamatornih³ (Slika 1). Na izvestan način su gojazni "diskriminirani" po pitanju nutritivne procene i potpore jer se pažnja u slučaju kritično obolelih poklanja obično pothranjenim⁴. Kako i gojazni i pothranjeni kritično oboleli gladuju, obe kategorije zahtevaju nutritivnu procenu i potporu.

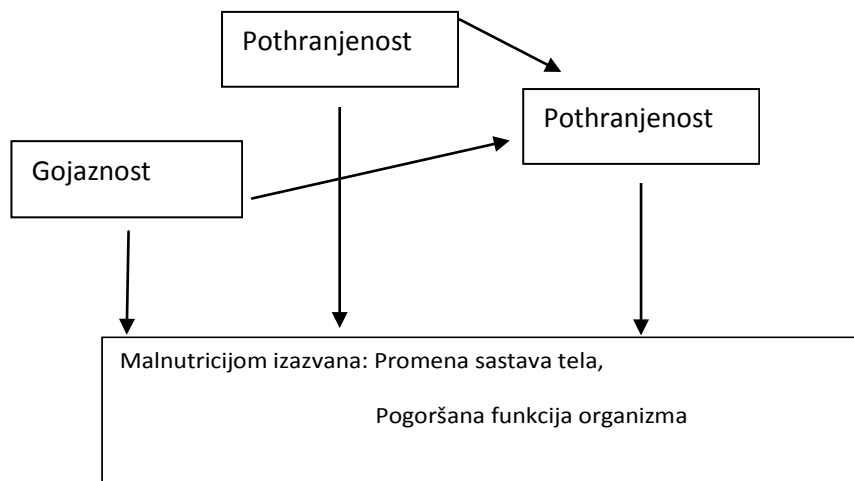
Naziv, nutritivna potpora ili nutritivna terapija za rešavanje problema malnutricije, je dilema koja se dugi niz godina postavljala kliničarima. Danas je, uglavnom, usvojen pojam nutritivna potpora kao deo lečenja kritično obolelih jer nutritivna potpora nije specifičan tretman oboljenja. Njome preveniramo štetne posledice gladovanja, a osnovno oboljenje se leči prirodnim putem ili odgovarajućom terapijom⁵.

Primena nutritivne potpore kod kritično obolelog bolesnika nije jednostavna. Potrebno je odlično poznavanje osnovnog oboljenja. Osnovu njenog započinjanja čine ispravna i pravovremena odluka o potrebi za nutritivnom potporom (indikovana ili ne), kao i određivanje odgovarajućeg puta (načina davanja) potpore. Od izuzetnog značaja su pravilna procena nutritivnih potreba obolelog odnosno sastav nutritivne potpore, kao i vrsta i učestalost monitoringa.

Metabolički poremećaji izazvani stresom i razlozi za nutritivnu potporu

Metabolički odgovor organizma na traumu, sepsu je kompleksan. Usmeren je ka održavanju homeostaze i brzog oporavka. Taj cilj se najčešće i postiže. Kod izvesnog broja bolesnika, metabolički poremećaji su takvi da zahtevaju intenzivnu negu i terapiju, odnosno našu intervenciju kako bi se

Slika 1. Uticaj malnutricije (pothranjenosti i gojaznosti) na funkcionisanje organizma



metabolička i druga oštećenja sanirala.

Metabolički odgovor na traumu/sepsu može konvencionalno biti podeljen na dve faze. Prva je "ebb" faza (faza oživljavanja) a druga je "flow" faza ili faza oporavka. Njihove karakteristike su prikazane na Tabeli 1. Tokom "ebb" faze organizam se bori da se izvuče iz stanja opšteg slabljenja. Ovaj period opšte hemodinamske nestabilnosti traje oko 3 dana⁶. Metaboličke promene u "ebb" fazi možemo razumeti kao refleksni luk odgovora na traumu gde su citokini aferentne grane, centralni nervni sistem koordinator, a regulatorni hormoni eferentne grane (neuroendokrini osovina). Neuroendokrini odgovor se karakteriše aktivacijom simpatiko-adrenalnog sistema, hipotalamo-pituitarne osovine i drugih endokrinih žlezda. Kao rezultat dolazi do povećanja koncentracije adrenalina, noradrenalina, kortizola, hormona rasta, vazopresina, glukagona, (hormona stresa)^{6,7}.

Odgovor citokina na jaku traumu i sepsu je brži. Koncentracija IL-1 β brzo pada u toku prva 24 sata. Vrednosti TNF α , IL-6, IL-8 i IL-10 posle brzog porasta padaju u narednih 24 do 48 sati. Potom se njihov dalji pad usporava i traje danima⁸.

Iako je sve to poznato godinama unazad, borba

protiv metaboličkih poremećaja još uvek traje. Svi dobro poznati fenomeni i problemi vezani za hipermetabolizam, zadržavanje tečnosti i elektrolita, kao i masivna proteoliza i dalje postoje. Dobro ih poznajemo ali još uvek ne postoje dovoljno efikasni načini da se ovi fenomeni uvek okrenu u pravom smeru.

U osnovi nutritivne potpore kritično obolelih je zadovoljenje njihovih energetske potrebe za osnovne metaboličke procese. Potrošnja energije u miru (REE- Resting Energy Expenditure) kod bolesnika u Jedinici intenzivnog lečenja (JIL), neposredno posle traume i/ili u sepsi je bliska ukupnoj potrošnji energije (TEE - total energy expenditure) tokom prve nedelje kada su bolesnici sedirani i na mehaničkoj ventilaciji. Zahtevi za energijom rastu tokom prve nedelje za oko 1,5 put. Ta povišena potrošnja se beleži i tokom naredne tri nedelje (Tabela 2). Veoma je teško zadovoljiti potrebe bolesnika za energijom u ovom periodu⁹.

Kalorijski zahtevi, nadoknada azota (u cilju korekcije proteolize) se moraju prilagoditi svakom bolesniku ponaosob. Zadržavanje tečnosti u tkivima (pogotovo ekstraćelijske) je jedna od karakteristika za bolesnike u prvoj, "ebb" fazi.

Tabela 1. Karakteristike "ebb" i "flow" faze⁶

"Ebb" faza	"Flow" faza
Hipometabolizam	Hipermetabolizam
Niska telesna temperatura	Porast telesne temperature
Smanjena potreba za energijom	Povećana potreba za energijom
Normalno stvaranje glukoze	Povećano stvaranje glukoze
Blag katabolizam proteina	Pojačan katabolizam proteina
Hiperglikemija	Normo ili hiperglikemija
Porast vrednosti kateholamina u krvi	Normalna ili povećana vrednost kateholamina
Porast glukokortikoida	Normalna ili povećana vrednost glukokortikoida
Niska vrednost insulina	Porast vrednosti insulina
Porast glukagona	Normalna ili povećana vrednost glukagona
Nizak kardiak output	Povećan kardiak output
Loša tkivna perfuzija	Normalna tkivna perfuzija
Hladna i lepljiva koža	Bolesnik je topao i ljubičast
Nalazi se pred reanimacijom	Faza oporavka

Tabela 2: Porast osnovnih energetske zahteva kod bolesnika u JIL

	Prva nedelja	Druga nedelja
Trauma	2380 \pm 422 kcal/dan	4123 \pm 518 kcal/dan
Sepsa	1927 \pm 370 kcal/dan	3257 \pm 370 kcal/dan

Nutritivna procena i potrebe

Poslednjih godina se mnogo pažnje posvećuje skriningu i proceni nutritivnog statusa bolesnika. I pored toga nije usaglašen optimalni način skrininga i procene stepena uhranjenosti bolesnika. Koriste se različita oprema, instrumenti, mere i formule.

Glavni ciljevi nutritivne procene kod kritično obolelog su otkrivanje bolesnika kod koga postoji potreba za primenom nutritivne potpore, odnosno bolesnika koji je u proteinsko – kalorijskom deficitu, kao i monitoring oporavka i adekvatnosti nutritivne potpore. Monitoring nutritivne potpore je od izuzetnog značaja, jer omogućava blagovremeno preveniranje teških metaboličkih komplikacija. Pored toga pomaže u pronalaženju adekvatne nutritivne potpore menjanjem odnosa sastojaka u rastvorima i emulzijama za parenteralnu ili korišćenjem različitih formulacija za enteralnu ishranu.

Veoma retko se primenjuju svi načini procene nutritivnog statusa. Obično se koristi nekoliko markera koji su jeftini, brzi za orijentaciju,

specifični i reproducibilni. Postoje četiri grupe markera za procenu nutritivnog statusa (Tabela 3). Nijedan od navedenih markera nije u potpunosti pouzdan za primenu i dosta je diskutabilna njihova specifičnost³.

Pojedini markeri, iako jednostavni, u pojedinim situacijama su ili nepouzđani ili nedostupni. Na primer, merenje telesne težine i debljine kožnih nabora nisu pouzđani kod bolesnika u JIL, jer se kod ovih bolesnika svakodnevno menja količina tečnosti u telu. Zbog prisustva edema i problema sa diurezom, koriste se i diuretici. Merenje bioimpedance nije uvek dostupno i nije takođe pouzđano kod bolesnika kod kojih se svakodnevno menja količina tečnosti u organizmu kao i elektrolitni status.

Korišćenje inflamatornih parametara kao markera nutricije povećava specifičnost i senzitivnost prognostičkih nutritivnih indeksa, pogotovo kada su u pitanju infektivne komplikacije. Kod korišćenja inflamatornih markera treba biti obazriv kod hroničnih oboljenja, pogotovo reumatoidne etiologije. Ti markeri mogu biti i

Tabela 3. Četiri grupe markera za procenu nutritivnog statusa³

I Merenje nutritivnog balansa

Istorija ishrane

Gubitak hranljivih materija putem izlučevina

Energetske potrebe:

Indirektna kalorimetrija

Merenjem aktivnosti

Azotni balans

II Merenje sastava tela

Antropometrija

Telesna težina

Visina

BMI (body mass index, ili indeks telesne mase) (kg/m²)

Obim sredine nadlaktice

Debljina kožnog nabora nad tricepsom

Bioimpedansna aktivnost/bioimpedansna spektroskopija

III Merenje inflamatorne aktivnosti

Nivo albumina

Hemoglobin

CRP

Citokini

IV Funkcionalna merenja

Mišićna funkcija

Jačina stiska ruke

Imuna funkcija

Kognitivna funkcija

Mini-mental status

preoperativno povišeni^{3,4}.

Merenje telesne težine i visine su najjednostavniji parametri koje možemo koristiti. Ima, međutim, situacija kada nam ovi podaci nisu dostupni i tada koristimo procenjene vrednosti (greške se kreću i do 20%). Ovi parametri su nam neophodni radi izračunavanja indeksa telesne mase (BMI- body mass index), Tabela 4. BMI je parametar koji i pored niza nedostataka (neprilagođen polu, godinama, rasi...) predstavlja prvi orijentir o stepenu

uhranjenosti bolesnika. Promenom njegovih vrednosti mogu se pratiti i stepen uhranjenosti i nutritivne promene¹⁰.

Korišćenje drugih antropometrijskih parametara je potrebno i korisno u proceni nutritivnog rizika i monitoringu. Pokazano je da u nedostatku drugih scoring sistema, ako se oni iz nekog razloga ne mogu koristiti, imaju prediktivnu vrednost kao i druge metode za procenu nutritivnog statusa. Procena nutritivnog statusa zahteva multidimenzioni pri-

Tabela 4. Indeks telesne mase (BMI-Body mass index)

BMI = Telesna težina (kg)/ (Telesna visina ² (m ²))
>30 kg/m ² – gojazni
25 – 30 kg/m ² - prekomerna težina
18,5 – 25 kg/m ² – normalna težina
< 18,5 kg/m ² – pothranjenost

stup u koji su uključeni različiti klinički pokazatelji i različiti pokazatelji uhranjenosti^{11,12}.

Bioelektrična impedanca (BIA) se poslednje dve decenije koristi u različitim studijama. Korisna je u proceni sastava tela kod zdravih i euvolemičnih. Postoje izvesna opšteprihvaćena ograničenja u njenoj primeni. Rezultati nisu prihvatljivi kod dehidriranih, kod različitih etičkih grupa gde su evidentne razlike u sastavu tela. Zato je ne treba koristiti u epidemiološkim studijama, ali je korisna u kliničkim uz obazrivost tamo gde postoje velika odstupanja u balansu tečnosti i sastavu tela¹³.

Kratkoživeći proteini: prealbumin (transtiretin) (poluživot 48h), retinol vezujući protein (poluživot 12 h) i insulinu sličan faktor rasta (poluživot 24h) se koriste kao pokazatelji nutritivnog statusa. Međutim, najbolju korelaciju sa azotnim balansom u postoperativnom toku je pokazao samo insulinu sličan faktor rasta, pa se on preporučuje za procenu adekvatnosti nutritivne podrške¹⁴.

Što se tiče albumina (poluživot 18 dana) i transferina (sa poluživotom od 7 dana), oni više pokazuju težinu hirurškog oboljenja, korelaciju sa morbiditetom i mortalitetom nego što su pokazatelji nutritivnog statusa. Na vrednost serumskog albumina utiče veliki broj faktora, pored ostalih i intenzitet nutritivne podrške. Njegova vrednost nije pokazatelj uspešnosti nutritivne podrške¹⁵.

Azotni bilans (ili balans) je odličan pokazatelj adekvatnosti nutritivne podrške, ali ne i njene uspešnosti¹⁴. Kao rezultat katabolizma proteina,

azot se u jetri pretvara u ureju, koja se potom izlučuje urinom. Pored ovoga, azot se iz organizma gubi i stolicom, znojem, drenovima, preko opečenih površina, dijalizom... Ako se azot ne nadoknađuje adekvatno onda će njegov dnevni gubitak biti veći od unosa. Formula za izračunavanje azotnog bilansa glasi:

$$\text{azotni bilans (gN/dan)} = \text{unos azota (gN/dan)} \\ - \text{gubici azota (gN/dan)}$$

Podatak o unosu azota se lako dobija. Jednostavno količinu datih proteina podelimo sa 6,25 ili količinu datih amino kiselina podelimo sa 6. Na većini deklaracija rastvora amino kiselina ili rastvora za parenteralnu ili enteralnu ishranu, pored količine amino kiselina, stoji i količina azota u određenoj zapremini.

Gubitak azota je malo teže izračunati. Potrebno je prikupiti 24-satni urin u kome treba odrediti količinu ureje izlučene tokom 24 sata. Treba upamtiti da je molekulska masa ureje 60g (1mol=60g) i da u 60 g (1 mol) ureje ima 28 g azota. Gubitku azota urinom se uvek dodaju 2 g, za gubitak azota putem stolice, kože., a u slučajevima postojanja i drugih gubitaka (dijareja, nazogastrična sonda, dren...) treba dodati po 1g gubitka azota na svakih 500 ml eventualno prisutnih drugih gubitaka. Uz pomoć navedenih podataka, azotni bilans računamo na sledeći način:

Za bolesnika NN koji je za 24 sata urinom

izgubio 369,6 mmol ureje, računom dobijemo podatak da je, katabolizmom, izgubio 10,34g N za 24 sata. Dodajemo mu 2 g gubitka N za gubitke stolicom, kožom... Poželjno je da se svi ostali gubici prikupe i pošalju na biohemijsku analizu radi tačnog određivanja gubitaka azota¹⁶. Naš bolesnik je izgubio putem drenova 500 ml. Tokom dana je dobio 500 ml, 15% rastvora amino kiselina u kome se nalazi 12,5 g azota. Formula azotnog bilansa bi izgledala ovako za našeg bolesnika iz primera:

$$\begin{aligned} \text{azotni bilans (gn/dan)} &= \text{unos nutrit. potpor.} - \\ &(\text{gubitak urinom} + \text{kožom, stolicom...} + \text{drenovima}) \\ \text{azotni bilans (gn/dan)} &= 12,5g - (10,34g + 2g + 1g) \\ &= 12,5g - 13,34g \\ \text{azotni bilans (gn/dan)} &= -0,84gn/dan \end{aligned}$$

Ovaj rezultat pokazuje da su potrebe za energijom i azotom kod ovog bolesnika skoro potpuno pokrivena, odnosno naš bolesnik je u blagom katabolizmu. Optimum je 0 kod zdravih osoba. U našem primeru, treba povećati energetske unos i unos azota kako bi se smanjila razgradnja amino kiselina iz tkiva. Naravno, sve promene uvek treba prilagoditi stanju bolesnika (npr. kod pacijenta sa bubrežnom insuficijencijom treba dodati više energije, a manje azota).

Inače kod kritično obolelih, kod onih kod kojih rane treba da zarastaju, dece u razvoju, azotni bilans treba da bude pozitivan.

Azotni bilans, kao izuzetno koristan pokazatelj adekvatnosti nutritivne potpore, treba raditi bar jednom nedeljno, obično na tri do četiri dana stabilne nutritivne potpore.

Za procenu nutritivnog statusa, koristi se više markera, koji tek objedinjeni daju instrument za nutritivni skrining. Najčešće se koristi nekoliko najjednostavnijih i najpristupačnijih. Jedan od njih je Skrining nutritivnog rizika (Nutrition Risk Screening (2002)) koji je prikazan na Tabeli 5¹⁷. Njegova svrha je brzo prepoznavanje osoba kojima je potrebna nutritivna potpora. Četiri pitanja su ovde od izuzetnog značaja za donošenje odluke o započinjanju nutritivne potpore: evidentan gubitak telesne težine poslednja tri meseca, smanjen unos hrane poslednje nedelje, vrednost BMI manja od 20,5 i prisutno teško oboljenje (teško oboleo, kritično oboleo,..). Ako je na bilo koje od ovih

pitanja odgovor pozitivan, na primer bolesnik daje podatak da je izgubio u telesnoj težini poslednja tri meseca ili postoji podatak o smanjenom unosu hrane poslednje nedelje, ili se merenjem utvrdi da je BMI manji od 20,5, ili pripada grupi teško ili kritično obolelih, za nas je to bolesnik sa nutritivnim rizikom kod koga je indikovano uraditi skrining nutritivnog rizika. Ovakvim pristupom se izbegava "diskriminacija" kritično obolelih gojaznih pacijenata, jer se i oni, pri postojanju nekog od osnova, uključuju u nutritivni skrining.

Primer: Bolesnik je u poslednja dva meseca izgubio više od 5% svoje telesne težine (skor 2). Primljen je u bolnicu zbog pogoršanja svog hroničnog oboljenja, npr. srčana slabost (skor 1). Ukupni skor je 3 (nalazi se na granici), pa nije potrebno primeniti nutritivnu potporu. Ako je bolesnik stariji od 70 godina na ukupni skor dodajemo jedan tako da je ukupni skor sada 4, pa je u ovom slučaju potrebna primena nutritivne potpore.

Odluka o potrebi i započinjanju nutritivne potpore se uvek donosi individualno, prema svakom bolesniku.

Nutritivnu podršku kod bolesnika sa akutnom bolešću, događajem (operacija, trauma, ...) treba započeti što ranije kada je indikovana. Enteralnu ishranu (EI) kod kritično obolelih treba započeti kod onih osoba kod kojih neće biti moguće započeti oralni unos unutar tri dana. Ranu EI (unutar 24 sata od operacije traume,...), treba započeti kod hemodinamski stabilne osobe sa funkcionalnim gastrointestinalnim traktom (Tabela 6). U studijama su pokazane brojne prednosti enteralnog unosa u odnosu na parenteralnu ishranu. Parenteralna ishrana (PI) je indikovana samo onda kada nije moguće koristiti gastro-intestinalni trakt za ishranu ili kada se enteralnim putem ne može uneti više od 60% dnevnih kalorijskih potreba (moguća je kombinovana enteralna i parenteralna ishrana). Kod svih bolesnika kod kojih se EI ne može dostići zadati nutritivni cilj tokom 2 dana, treba razmotriti uvođenje dodatne PI. PI treba započeti u roku od 24 do 48 časova kod bolesnika kod kojih ne očekujemo normalnu ishranu unutar 3 dana (EI je kontraindikovana ili je bolesnici ne tolerišu.)¹⁸⁻²². Nutritivnu potporu ne treba započinjati u slučajevima postojanja kontraindikacija (Tabela 6)

Tabela 5: Skrining nutritivnog rizika:

Pogoršanje nutritivnog statusa		Intenzitet oboljenja (metabolizam u stanju stresa)	
Odsutno Skor 0	Normalan nutritivni status	Odsutan Skor 0	Normalne nutritivne potrebe
Blago Skor 1	Gubitak u TT>5% u poslednja 3 meseca ili Unos hrane ispod 50-75% od normalnih potreba u prethodnoj nedelji	Blag Skor 1	Prelom kuka, hronični bolesnici, posebno oni sa akutnim komplikacijama: ciroza, hronična opstruktivna bolest pluća, bolesnici na programu hemodijalize, dijabetičari, onkološki bolesnici
Umeren Skor 2	Gubitak u TT>5% u poslednja 2 meseca ili BMI 18,5-20,5 + pogoršano opšte stanje ili Unos hrane 25-50% od normalnih potreba u prethodnoj nedelji	Umeren Skor 2	Velika abdominalna hirurgija, vaskularni insult, jaka pneumonija, hematološki malignitet
Ozbiljan Skor 3	Gubitak u TT>5% u poslednjem mesecu (oko 15% u poslednja 3 meseca) ili BMI<18,55 + pogoršano opšte stanje ili Unos hrane 25% od normalnih potreba u prethodnoj nedelji	Ozbiljan Skor 3	Povrede glave, Transplantacija koštane srži, Bolesnici u jedinici intenzivne terapije, proptotip takvog bolesnika su oni na mehaničkoj ventilaciji, na inotropnim lekovima,.. (APACHE 10)
SKOR:		+	=UKUPNI SKOR
Izračunavanje ukupnog skora:			
1. Odrediti samo jednu vrednost skora (0-3) za pogoršan nutritivni status i njoj dodati samo jednu vrednost skora za intenzitet oboljenja (metabolizam u stanju stresa), tako dobijamo ukupni skor			
2. Za starost veću od 70 godina, ukupnom skorom dodati 1 za staračku slabost			
3. Ako je ukupni skor (posle korekcije za godine) veći od 3, potrebno je započeti nutritivnu potporu			

Tabela 6. Kontraindikacije za nutritivnu potporu¹⁸

-	inicijalna faza bolesti, pre stabilizacije, neposredno posle traume ili hirurške intervencije, (tokom „ebb“ faze), (izuzev rane enteralne ishrane)
-	bolesnici u šoku (hipovolemijskom, septičnom,...)
-	vrednost serumskog laktata > 3mmol/l
-	hipoksija; $paO_2 < 50\text{mmHg}$
-	izražena acidoza - $pH < 7,2$
-	hiperkapnija $pCO_2 > 75\text{ mmHg}$ (izuzev „permissivne hiperkapnije“)
-	etički razlozi, kada je bolest takva da nutritivna potpora neće doneti poboljšanje bolesniku, tj neće mu podići kvalitet života niti ga produžiti

Nutritivne potrebe kod bolesnika u JIL

Procena energetske potrebe kod bolesnika u JIL je veoma važna. Osnovne energetske potrebe (Basal energy expenditure, BEE) se mogu izračunati Haris-Benediktovom jednačinom koja glasi:

$BEE \text{ (kcal/dan)} = 13,8W + 5H - 6,8A + 66,5$ (za muškarce) i

$BEE \text{ (kcal/dan)} = 9,6W + 1,8H - 4,7A + 655$ (za žene)

gde su W- težina u kg, H-visina u cm i A – starost u godinama

BEE i REE (Resting energy expenditure, Potrebe za energijom u miru) se često smatraju za sinonime.

Sa svakim stepenom povišene telesne temperature, potrošnja energije raste za 11%. I drugi faktori mogu povećati energetske zahteve kod kritično obolelih i to infuzija glukagona, kateholamina, hormona rasta, kortizola. Svaki od njih može povećati vrednost REE za 10 do 15% iznad osnovne. Takođe, i nutritivna potpora povećava REE za 11% a ako se izbegne preterana ishrana tada je ovaj procenat manji. Ipak, kada se isključe bolesnici sa opekotinama, zatvorenim povredama glave i povišenom temperaturom, nutritivna potpora je energetske zadovoljavajuća ako zadovoljava 100 do 120% procenjenih BEE prema Haris- Benediktovoj jednačini²³.

U metaanalizi koju je sprovedla Simpson²¹, zabeleženo je da je REE uglavnom određivana prema Haris Benediktovoj jednačini, uz korekciju stres faktorom 1,5 ili uz procenjenju energetske potrebu od 25 do 30 kcal/kg/dan. Nutritivnom potporom bolesnici su dobijali 15 – 30 kcal/kg/dan, uz unos proteina od 0,4 do 0,9 g/kg/dan. Teoretski njihove dnevne energetske i nutritivne potrebe su zadovoljene. Međutim, u praksi, ovi bolesnici su uspevali da dobiju samo do 60% energetske i proteinske potrebe. Što je bio manji kalorijski deficit i deficit u proteinima, bili su bolji rezultati lečenja²².

Putevi nutritivne potpore

Enteralna ishrana putem nazogastrične sonde, gastrične ili jejunostome ima prednost u odnosu na parenteralnu, iz sledećih razloga^{24,25}:

- obezbeđena je ishrana enterocita i tako sprečena njihova atrofija
- sprečavanjem atrofije enterocita smanjena

je mogućnost translokacije bakterija i endotoksina, jer su veze između enterocita čvrste

c) prevencijom crevne translokacije smanjena je mogućnost sistemskog inflamatornog odgovora i multiorganskog oštećenja

d) crevna funkcija je mehanički stimulirana

e) očuvane su imunološka i hormonalna funkcija creva

f) jeftinija je

Enteralna ishrana je kontraindikovana kada postoji usporeno pražnjenje želuca (NGS), crevna opstrukcija, izražena malapsorpcija, krvarenje iz delova digestivnog trakta i izražena dijareja.

Enteralna ishrana (EI) kritično obolelog putem nazogastrične, gastrične ili jejunostome je značajno sredstvo za ublažavanje kataboličkih poremećaja izazvanih teškom bolešću. EI treba da se započne kod svih kritično obolelih bolesnika u JIL kod kojih ne očekujemo pun peroralni unos u naredna tri dana, a hemodinamski i metabolički su stabilni. EI treba da započne unutar 24 časa od prijema u JIL.

Drugi put nutritivne potpore je parenteralni, putem periferne ili centralne vene. Parenteralna nutritivna potpora predstavlja alternativni, dodatni put, kada enteralna ishrana nije moguća. Parenteralnim putem (najčešće centralnim venskim kateterom) se daju rastvori i emulzije za parenteralnu nutritivnu potporu koji pokrivaju nutritivne potrebe bolesnika uz izbegavanje mogućih komplikacija. Prema tome indikacija za PI kod kritično obolelih postoji kada normalna ishrana nije moguća unutar tri dana, a EI je kontraindikovana ili se ne može tolerisati. Sa PI, ukoliko nema kontraindikacija, treba početi unutar 24 do 48 časova od prijema u JIL. Bolesnik treba da dobije kompletnu formulaciju u okviru svojih potreba i mogućnosti²⁶. Energetski deficit treba da je što manji.

Manje od 30% bolesnika dobije 90% nutritivnih potreba do trećeg četvrtog dana ako se koristi EI. Više od 70 % bolesnika je u energetske i proteinske deficitu. Ako se kombinuju EI i PI, nutritivni cilj od 100% se postiže 4.og dana od započinjanja nutritivne potpore. Radi dostizanja nutritivnog cilja je preporučeno kombinovanje EI i PI²⁷.

Prema ESPEN-ovom vodiču, u neposrednom periodu, u akutnoj, inicijalnoj fazi kritične bolesti treba izbegavati preteran unos hrane. Preporuka

je unos 20-25 kcal/kg/dan. U fazi oporavka obezbediti unos od 25 do 30 kcal/kg/dan. Potrebe za proteinima iznose do 1,5 gr/kg/dan. Ako je indikovana PI, rastvor treba da sadrži i 0,2 do 0,4 g/kg/dan L-glutamina ili 0,3-0,6g/kg/dan dipetida allanil-glutamin. U slučaju kada se EI ne može dostići nutritivni cilj, ili bolesnik toleriše do 700 ml enteralnog unosa, treba uvesti i PI^{26,28,29}.

Danas se sve više prihvata stav da PI treba odložiti koliko je moguće u korist EI, čak i po cenu da se ne dosegne nutritivni cilj. Razlog tome je da rano započinjanje EI i što kasnije uključivanje PI ima za rezultat skraćen boravak u JIL i smanjen broj komplikacija. Objašnjenje leži u tome što PI dovodi do supresije autofaga sa neadekvatnim odstranjivanjem oštećenih ćelija i mikroorganizama. Gladovanje i smanjenje nutritienta su najsnažniji poznati stimulanzi za indukciju stvaranja autofaga^{30,31,32}.

Minimalni unos glukoze treba da bude 2 g/kg/dan, uz održavanje glikemije manje od 10 mmol/l. Čvrsta kontrola glikemije je pokazala svoje prednosti, ali zbog moguće veze sa nizom problema, treba biti oprezan. Njen glavni nedostatak i opasnost za kritično obolele bolesnike je hipoglikemija²⁶.

Lipidi su integralni deo parenteralne ishrane, a i nutritivne potpore, pogotovo kod bolesnika koji se dugo vremena nalaze u JIL. Intravenske emulzije masnih kiselina se daju u količini od 0,7 do 1,5 g/kg za 24 časa²⁶.

Enteralna primena omega-3 masnih kiselina, gama linoleinske kiseline i antioksidanasa nije smanjila komplikacije i povećala preživljavanje kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji sa akutnim oštećenjem pluća³³.

Za kritično obolele, septične bolesnike (APACHE>15), imuno modulatorna ishrana (arginin, glutamin, omega 3 masne kiseline) se ne preporučuje. Glutamin treba dodati bolesnicima sa opekotinom i sa traumom³². Imunomodulatorne formule kod kritično obolelih treba da se primenjuju krajnje oprezno.

Pored makronutrijenata, preskripcija treba da sadrži i potrebne količine makrominerala, mikroelemenata i vitamina. Potrebe u elektrolitima treba da pokrivaju dnevne potrebe i gubitke (preko kože, drenova, krvi, dijareja,...)³⁴. Potrebe u elektrolitima su veoma varijabilne. Njihovo dnevno doziranje je potrebno prilagoditi vrednostima elektrolita u plazmi. Potreban je svakodnevni monitoring kod bolesnika u JIL.

Nema podataka da izbor načina primene EI (gastrostoma ili jejunostoma) utiče na toleranciju.

Nutritivna potpora parenteralnim putem se može vršiti preko perifernih ili centralnih venskih katetera. Dugotrajna ishrana može oštetiti periferne krvne sudove a često na taj način nije moguće ostvariti nutritivni cilj. Jedan od uslova za PI preko periferne vene do najduže 15 dana je da rastvori imaju osmolalnost od 600 mosm/l. Zato je preporuka da se za parenteralnu (posebno za dužu) nutritivnu potporu koriste centralni venski kateteri i najbolje je koristiti kese u kojima se nalaze sve potrebne hranljive materije³⁵.

Monitoring

Nutritivna potpora nije izolovana od drugih kliničkih događanja vezanih za kritično obolelog. Kompletan monitoring takvog bolesnika je u stvari i monitoring nutritivne potpore. Prvih tri do pet dana od uvođenje nutritivne potpore, pogotovo parenteralne, treba uzimati široku paletu biohemijskih analiza uz gasne analize arterijske krvi³⁶. U okviru svakodnevnih aktivnosti kod bolesnika na nutritivnoj potpori, potrebno je pratiti, beležiti i tumačiti sve vezano za tehniku ishrane i moguće komplikacije, npr. prolivi kod EI ili povišena temperatura kod PI...

Što se tiče laboratorijskih analiza, frekvencija njihovog uzimanja je diktirana osnovnim oboljenjem, odnosno kliničkom situacijom. Za najveći broj bolesnika na PI koji nisu kritično oboleli, hematološke i uobičajene biohemijske analize se rade dva puta nedeljno. Ako su u pitanju poremećaji na nivou digestivnog sistema, uzimaju se i mikronutrienti³⁷.

Postoje i posebni biohemijski parametri kojim se prati uspeh nutritivne potpore i kratkotrajne i dugotrajne (azotni bilans, transferitin, transtiretin (stari naziv prealbumin), IGF-1,3-Metilhistidin, imunološki markeri, mikronutrienti,...). Neki su korisni za klinička istraživanja, a manji broj za svakodnevni rad (transtiretin i azotni bilans). Mogu se tumačiti samostalno ili zajedno sa drugim praćenim parametrima³⁸.

Komplikacije

Komplikacije vezane za primenu nutritivne potpore su moguće i ozbiljne. One mogu biti³⁴:

a) komplikacije nastale kao posledica neadekvatne primene nutritivne podrške (neadekvatna nadoknada nutrijenata, loše izabran način primene, nedovoljna ili prekomerna

ishrana,...)

b) mehaničke komplikacije (komplikacije vezane za sonde, katetere,...)

c) metaboličke komplikacije

d) infektivne komplikacije

Metaboličke komplikacije su od izuzetnog značaja za kritično obolele i njihovo neprepoznavanje može da ugrozi već teško stanje ovih bolesnika. Komplikacije su posledica neadekvatne procene i plana nutritivne podrške i lošeg monitoringa. Nutritivnu potporu treba uvoditi postepeno, pogotovo makronutrijente. Laboratorijski i klinički pratiti njihovu toleranciju od strane bolesnika.

Metaboličke komplikacije mogu nastati^{34,36}.

I Vrlo kratko po započinjanju nutritivne podrške i u njih spadaju:

a) elektrolitni disbalans

b) glukoza tolerancija

c) respiratorna pogoršanja

d) "refeeding" sindrom, akutna komplikacija

koja se često viđa kod jako pothranjenih bolesnika

II Posle dugotrajne nutritivne podrške

a) jetrina disfunkcija

b) porast triglicerida

c) deficit esencijalnih masnih kiselina

d) promene na kostima

Nutritivna potpora kritično obolelih je veoma kompleksna. Zahteva razumevanje patofizioloških procesa u organizmu, njihovu povezanost i uticaj na metabolizam i ishranu. Pored opštih principa vezanih za ishranu kritično obolelog, posebna patološka stanja kao insuficijencija jetre, bubrega, opekotine i dr, imaju svoje specifičnosti. U osnovi nutritivne potpore kritično obolelog je dobra procena bolesnika pre započinjanja nutritivne potpore, dobar plan rada, postepeno uvođenje uz klinički i laboratorijski monitoring.

Zaključak

Nutritivna potpora kritično obolelih je neophodan deo njihovog lečenja. Enteralna ishrana je put ishrane koji ima prednost u odnosu na perenteralnu.

Literatura

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Enteral insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.

2. Hoyt JW, Harvey AM, Axon CD. The Critical Care Unit: Design Recommendations and Standards. In:

Textbook of Critical Care. Shoemaker CW et al. Third edition. 7-15. W.B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, 1995.

3. Soeters PB, Reijnen PLM, Van Bokhorst-de van der Schueren PLM, Schols JMGA. A rational approach to nutritional assessment. *Clinical Nutrition* 2008;27:706-716.

4. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease - related malnutrition. *Clin Nutrition* 2008;27:5-15.

5. Lochs H, Pichard C, Allison SP. Evidence supports nutritional support. *Clinical Nutrition* 2006; 25:177-179.

6. Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. *British Journal of Surgery*. 1998;85:884-890.

7. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of Severe Burn Injury on Substrate Cycling by Glucose and Fatty Acids. *N Engl J Med* 1987;317:403-408.

8. Plank LD, Hill GL. Sequential Metabolic Changes following Induction of Systemic Inflammatory Response in Patients with Severe Sepsis or Major Blunt Trauma. *World J. Surg* 2000;24: 630-638.

9. Streat SJ, Plank LD, Hill GL. Overview of Modern Management of Patient with Critical Injury and Severe Sepsis. *World J. Surg* 2000;24: 655-663.

10. Noda M. BMI normogram. *Clin Nutr* 2008;27:168-9.

11. Filipović BF, Gajić M, Milinić N, Milovanović B, Filipović BR, Cvetković M, Šibalić N. Comparison of two nutritional assessment methods in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol* 2010; 28: 1999-2004.

12. Leandro-Merhi VA, Braga de Aquino JL. Anthropometric parameters of nutritional assessment as predictive factors of the mini nutritional assessment (MNA) of hospitalized elderly patients. *The Journal of Nutrition, Health&Aging* 2011;15:181-6.

13. Merchant AT, Dehghan M. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition Journal* 2008, 7:26 This article is available from: <http://www.nutritionj.com/content/7/1/26>.

14. Lopez-Hellin J, Baena-Fustegueras JA, Schwartz-Riera A, Garcia-Arumil E. Usefulness of short-lived proteins as nutritional indicators surgical patients. *Clin Nutr* 2002;21:119-125.

15. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic Proteins and Nutritional Assessment. *Journal of the American Dietetic Association* 2004;104:1258-1264.

16. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimated protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr*;77:109-27.

17. Kondrup J, Rasmussen HJ, Hamberg O, Stanga Z, and an de hoc ESPEN working group. Nutrition risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition* 2003;22:321-336.

18. Austrian Society of Clinical Nutrition. AKE recommendations for enteral and parenteral nutrition in adults. Version 2008-2010. AKE;2008.

19. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM,

Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 224–244.

20. Barlow R, Price P, Reid TD, Hunt S, Clark GWB, Havard TJ, Puntis MCA, Lewis WG. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clinical Nutrition* 2011;30:560-565.

21. Simpson F. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Int Care Med* 2005;31:12-23.

22. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland D. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Int Care Med* 2009;35:1728-1737.

23. Miles JM. Energy Expenditure in Hospitalized Patients: Implications for Nutritional Support. *Mayo Clin Proc* 2006;81:809-816.

24. Stocker R, Haberthur C, Burgi U. Early enteral nutrition in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000;3:145-148.

25. Schmidt H, Martindale R. The gastrointestinal tract in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001;4:547-51.

26. Singer P, Berger MM, Van de Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition* 2009;28:387-400.

27. Heidegger CP, Rumand JA, Treggiari MM, Pichard C. It is now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient? *Int Care Med* 2007;33:963-969.

28. Krakau K, Omne-Ponten M, Karlsson T, Borg J. Metabolism and nutrition in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Injury* 2006;20:345-367.

29. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2006;25:210-223.

30. Casaer MP, Hermans H, Wilmer A, Van den Berghe G. Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Trials* 2011, 12:21.

31. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *NEJM* 2011;365:6.

32. Kroemer G, Marino G, Levine B, et al. Autophagy and the Integrated Stress Response. *Mol Cell* 2010;40:280-93.

33. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BT, Steingrub J, Rock P. Enteral Omega -3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury. *JAMA* 2011;306:1574-1581.

34. Palibrk I. Komplikacije: poremećaji serumskih elektrolita i glukoze. U: Peško P, Stevanović P, Jović M,

Bumbaširević V. Onovi kliničke nutricije - Beograd: Društvo Anesteziologa Srbije;2007.p.343-380.

35. Anderson ADG, Palmer D, MacFie J. Peripheral parenteral nutrition. *British Journal of Surgery* 2003;90:1048-1054.

36. Sobotka L, Camilo ME. Basics in clinical nutrition: Metabolic complications of parenteral nutrition. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009; 4: e120–e122.

37. Allison S. Basic in clinical nutrition: Monitoring of nutritional support, clinical monitoring. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009;4: e229–e230.

38. Cynober L. Basics in clinical nutrition: Some laboratory measures of response to nutrition in research and clinical studies. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009;4: e226–e228.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

ENDOKRINI DISBALANS U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA

Nevena Kalezić^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

ENDOCRINE IMBALANCE IN THE ICU

Nevena Kalezić^{1,2}

¹School of Medicine, University of Belgrade

²Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Sažetak. Endokrini disbalans u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) se javlja u sklopu odgovora neuro-endokrinog sistema na stres. Taj odgovor je u korelaciji sa stepenom stresa, odnosno težinom bolesti. Različit je kod prethodno zdravih osoba i kod onih sa prisutnim komorbiditetima, naročito endokrinim i metaboličkim. Hiperglikemija je najčešći endokrino-metabolički poremećaj u JIL i predstavlja važan marker ishoda lečenja. Najteži endokrini poremećaj je akutna adrenalna insuficijencija, koja je udružena sa najvećom stopom mortaliteta kritično obolelih. Nivo kortizola je nezavistan prediktor ishoda lečenja u JIL. U radu su prikazani najnoviji stavovi u prevenciji i lečenju ova dva poremećaja, bazirani na preporukama Američke dijabetične asocijacije i Američkog koledža Intenzivne medicine.

Ključne reči: jedinica intenzivnog lečenja, hiperglikemija, akutna adrenalna insuficijencija, prevencija, lečenje

Uvod

Poremećaji funkcije endokrinih žlezda su česti u Jedinicama intenzivnog lečenja. Postoji pozitivna korelacija između veličine stresa i neuro-endokrinog odgovora. Operacija, trauma, sepsa, septični šok i uopšte kritična bolest predstavljaju veliki stres za organizam, pa samim tim je i hormoski odgovor u skladu sa veličinom stresa.^{1,2} Generalno, dolazi do povišenog lučenja hormona, naročito onih koji su poznati kao stres-hormoni

Summary. Endocrine imbalance in the intensive care unit (ICU) occurs during response of neuro-endocrine system to stress. This response is correlated with the degree of stress or severity of the disease. It varies in previously healthy individuals and those with comorbidities, especially endocrine and metabolic. Hyperglycemia is the most common endocrine-metabolic disorder in the ICU and is an important marker of treatment outcome. The most severe endocrine disorder is acute adrenal insufficiency, which is associated with the highest mortality rate of critically ill patients. Cortisol levels is an independent predictor of treatment outcome in the ICU. This article presents the latest methods of prevention and treatment of these two disorders, based on the recommendations of the American Diabetic Association and American College of Critical Care Medicine.

Key words: intensive care unit, hyperglycemia, acute adrenal insufficiency, prevention, treatment

(kateholamini, kortizol, vazopresin, glukagon). Ti hormoni su, ujedno i kontra-regulatorni, odnosno kontra-insulini, što ima za posledicu smanjenu produkciju insulina i hiperglikemiju.³

U zavisnosti od vrste i težine bolesti i/ili operacije koji su doveli do prijema bolesnika u JIL, kao i u zavisnosti od komorbiditeta bolesnika (naročito endokrinog i metaboličkog), u JIL se mogu ispoljiti gotovo sve vrste endokrinih i metaboličkih poremećaja, kako u smislu hiperfunkcije, tako i hipofunkcije pojedinih žlezda ili kompletne

hormonske insuficijencije i teške dekompenzacije, sa teškim i neizvesnim ishodom lečenja.^{4,5}

U daljem tekstu biće reči o dva najčešća endokrina/metabolička poremećaja u JIL: hiperglikemiji i akutnoj adrenalnoj insuficijenciji.

Hiperglikemija u Jedinici intenzivnog lečenja

U pogledu *incidence* hiperglikemije, smatra se da na prijemu u JIL preko 90% bolesnika ima vrednost glikemije veću od gornje granice referentnih vrednosti (6,1 mmol/L). Tešku hipoglikemiju (> 11,0 mmol/L) ima najmanje 10% bolesnika na prijemu u JIL, a često i preko 40% bolesnika. Imajući u vidu porast broja obolelih od dijabetesa i pretpostavku da će do kraja 2030. godine broj obolelih biti blizu 8% (što je znatno više u odnosu na sadašnjih 6,4% populacije), to će problem hiperglikemije u JIL, takođe biti značajniji i veći, pa je potrebno posvetiti pažnju prevenciji i lečenju ove bolesti i njenih komplikacija.⁶

Najvažniji *patogenetski činioci* za nastanak hiperglikemijskih kriza su povećanje koncentracije kontraregulatornih hormona i posledično smanjenje efektivne vrednosti insulina. Hiperglikemija nastaje kao rezultat zbirnog delovanja tri procesa: povišene glukoneogeneze, smanjene glikogenolize i smanjenog iskorišćavanja glukoze od strane perifernih tkiva.⁷

Faktori rizika za nastanak hiperglikemije u JIL su: sepsa, ciroza jetre, renalna insuficijencija, pankreatitis, gojaznost, starije životno doba, neki lekovi (kortikosteroidi, inotropi), parenteralna nutricija (previše ugljenih hidrata).⁸ Ipak, poremećaji glikoregulacije najčešće se javljaju kod kritično obolelih koji su već imali DM kao prateće oboljenje, a koji je bio loše kontrolisan. To je dokazano brojnim studijama. Velika, retrospektivna studija, koja je obuhvatila preko miloin bolesnika podvrgnutih ortopedskim operacijama, je pokazala da je mnogo veća učestalost pojave različitih komplikacija i veći mortalitet kod bolesnika sa loše kontrolisanim DM (u odnosu na bolesnike sa dobrom preoperativnom kontrolom DM).⁹ U studiji Nordzija i sar., gde su praćeni ishodi hirurškog lečenja preko 100.000 bolesnika, takođe je pokazano da je preoperativna hiperglikemija prediktor lošijeg ishoda lečenja.¹⁰ Umperez i sar. su poredili mortalitet tri grupe bolesnika u JIL: normoglikemičnih, dijabetičara i bolesnika sa novo-nastalom hiperglikemijom

(u sklopu kritične bolesti). Smrtnost je bila po grupama: 1,7%: 3%: 16%, na osnovu čega su autori došli do zaključka da je hiperglikemija nezavistan prediktor mortaliteta kod kritično obolelih.¹¹ Zbog toga je važno održavati dobru glikoregulaciju kod bolesnika u JIL.

Međutim, pred lekarima-intenzivistima je nekoliko pitanja i dilema. Koje su ciljne vrednosti glikemije kod bolesnika u JIL?⁸ Da li je neophodno postići striktnu normoglikemiju i održavati je u uskim granicama referentnih vrednosti ili je dozvoljena umerena hiperglikemija (i koje su to granice „umerenosti“)?^{12,13,14} Kako postići ciljne vrednosti? Da li je korisna primena intenzivnih insulinskih infuzija? Da li su bolji izbor klizne skale insulina ili kombinacija infuzija i frakcioniranih doza insulina? Kako odrediti adekvatnu dozu insulina? Za koje vreme je optimalno postići efekte insulinske terapije?^{15,16,17}

Odgovori na ova pitanja leže u brojnim studijama i zavise od čvrstine dokaza, baziranim na dizajnu studija. Na osnovu analiza tih studija donete su preporuke Američke dijabetične asocijacije (ADA) 2009. godine, koje su još uvek na snazi.¹⁸ Prema ovim preporukama, *ciljne vrednosti glikemije za kritično obolele hirurške bolesnike* su, generalno, što je moguće bliže vrednosti 6.1 mmol/L, ali glikemija mora biti niža od 7.8 mmol/L. Kada su u pitanju bolesnici u JIL koji nisu kritično oboleli (a primaju insulinsku terapiju), tada treba težiti vrednosti glikemije < 7.8 mmol/L, ali je prihvatljiva svaka vrednost manja od 10 mmol/L.¹⁸

Za kupiranje hiperglikemije u JIL preporuka je da se primenjuju *insulinske infuzije*, kao najbolji izbor, i to po protokolu. U tu svrhu kreirani su različiti protokoli, namenjeni posebnim populacijama bolesnika. Tako, postoje sledeći protokoli: DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction, namenjen bolesnicima sa akutnim infarktomiokarda), Portland-protokol (Portland Protocol, za hirurške bolesnike), Markovic-protokol (Markovitz, za postoperativni period bolesnika podvrgnutim kardio-hirurškim operacijama), Van-de-Berge protokol (Van den Berghe, namenjen bolesnicima u JIL), Jejl-protokol (Yale Protocol, za ne-hirurške JIL), Dejvidsonov protokol (Davidson P, za perioperativni period) itd. Idealan protokol za IV-infuzije insulina bi trebalo da bude lako primenljiv, efektivan (da se brzo postiže cilj),

bezbedan (minimalan rizik od hipoglikemije), da se lako implementira i koristi u različitim bolnicama. Međutim, ni jedan protokol nije idealan i svaki zahteva brižljiv monitoring glikemije i bolesnikovog opšteg stanja, kako bi se blagovremeno izvršile korekcije, ukoliko dođe do neadekvatnog odgovora na primenjeni protokol.^{19,20,21,22}

U zavisnosti od različitosti populacija bolesnika kod kojih se ovi protokoli primenjuju, različite su i ciljne vrednosti glikemije koje su zadate. Kod bolesnika u JIL te vrednosti su iste kao i kod hirurških bolesnika u perioperativnom periodu i iznose 110- 140 mg/dl. Kod ne-hirurških bolesnika ciljne vrednosti su više (140-180 mg/dl), dok su kod trudnica niže (100- 110 mg/dl).¹⁹

Frakcionirane bolus-doze insulina (tzv. klizne skale) se mogu primenjivati, ali samo kao dopuna insuliskim infuzijama, a ne kao mono-terapija. Bolus doze se mogu primenjivati IV, i.m. i s.c. Obično se počinje sa 2 U, pri vrednostima glikemije 8-11 mmol/L, a za svako povećanje od 2,5 mmol/L dodaju se još 2 U.²⁰

Prilikom određivanja doza insulina, kako početnih (većih), tako i onih za održavanje (manjih) potrebno je rukovoditi se aktuelnom glikemijom i prisustvom dodatnih faktora rizika (sepsa, primena glukokortikoida isl). Pri tome, treba imati u vidu i očekivani efekat terapije, tj. činjenicu da 1U insulina smanjuje glikemiju za 25-30 mg/dl/h, a da je maksimalno moguće sniženje glikemije 5,5 mmol/L/h bez obzira na dozu insulina, jer je broj insulinskih receptora na periferiji ograničen.^{23,24}

Hipoglikemija (glikemija < 69mg/dl, tj. 3,9 mmol/L) je glavni problem kod IV administriranja insulina jer akutna hipoglikemija može precipitirati kardiovaskularne događaje, koji su čest uzrok mortaliteta kritično obolelih. Pokazano je da hipoglikemija predstavlja glavni i nezavisni prediktor mortaliteta prilikom primene insulinskih infuzija. Ako se hipoglikemija javi, mora se promptno kupirati, a vrednosti glikemije proveravati svakih 15 minuta. Postoje različiti protokoli za tretman hipoglikemije, a u osnovi svih hipoglikemijskih protokola je IV bolus koncentrovanih šećera (6-10 g 30%-50% dextrose), koji bi trebalo da veoma brzo (za 5 minuta) podigne vrednost glikemije za 12,5 mmol/L.^{24,25}

Adrenalna insuficijencija u Jedinici intenzivnog lečenja

Glukokortikoidi su hormoni kore nadbubrežne žlezde koji su neophodni za život. U nedostatku kortizola dolazi do hipotenzije, šoka i smrtnog ishoda. Radovima Rotvela (Rothwell), Marika (Marik), Zaloga (Zaloga), kao i brojnih drugih autora, pokazano je da je nivo kortizola značajan prediktor mortaliteta u JIL i da se može koristiti kao nezavistan prediktor mortaliteta, bez obzira na druge činioce koji doprinose povećanju mortaliteta u JIL.^{26,27}

Najčešći **uzroci i precipitirajući faktori** za nastanak akutne adrenalne insuficijencije (AI) u JIL su operacija, trauma, sepsa i gubitak volumena – hipotenzija, bilo koje etiologije. Osim navedenih, postoji i čitav niz drugih razloga za nastanak AI u JIL: primena nekih medikamenata (etomidat, ketokonazol), hipoglikemija, bol, hipotermija i hipertermija, alkohol (delirijum), psihoza (depresija), infarkt miokarda, astma, pneumonija, starije životno doba, nutritivni status itd.^{28,29}

Incidenca AI u JIL kreće se od 0,1%, pa čak i do 77%, prema različitim izveštajima. Generalno, smatra se da je učestalost AI u JIL kod bolesnika bez sepsa/septičnog šoka do 25%, dok je kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom od 20-275%. Kod kritično obolelih bez sepsa najčešće je incidenca AI oko 30%, dok je kod kritično obolelih sa septičnim šokom učestalost AI najčešće 50-60%.^{30,31}

Dijagnoza AI u JIL postavlja se na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, radiografskih i drugih testova. Međutim, navedeni dijagnostički elementi nisu specifični za AI u JIL jer klinički simptomi i znaci, kao i radiografski nalazi mogu biti maskirani samim kritičnim oboljenjem. Laboratorijske analize mogu ukazivati na povišene ili snižene vrednosti kortizola, eozinofiliju, hipoglikemiju, elektrolitne poremećaje (hiponatrijemija, hiperkalijemija, hiperkalcijemija), metaboličku acidozu, povišene vrednosti ureje i kreatinina, ka i snižene testove tireoidne funkcije, ali svi ti laboratorijski nalazi takođe nisu tipični i mogu egzistirati u sklopu kritične bolesti. Najvažniji dijagnostički kriterijum za AI je neadekvatan odgovor na ACTH – stimulaciju. Normalna adrenalna funkcija i

rezerva podrazumevaju normalan odgovor na ACTH stimulaciju, što je, numerički: $>20\mu\text{g/dl}$ ($>550\text{nmol/L}$) u mirovanju, a 2-10 puta iznad gornje granice u stresu. Međutim, ako je bolesnik i dalje hipotenzivan, i pored adekvatne nadoknade volumena i primene vazopresorne terapije duže od dva sata, gotovo da je sigurno da je u pitanju AI, pa je u toj situaciji neophodno odmah primeniti terapiju, bez ikakvih dijagnostičkih testova.^{32,33,34}

Imajući u vidu relativno veliku učestalost AI u JIL, kao i znatno veći mortalitet bolesnika sa akutnom AI (u odnosu na one kod kojih nije došlo do razvoja AI), postavlja se pitanje da li je potrebno rutinski sprovoditi **profilaksu AI u JIL**. Rezultati CORTICUS studije, kao i brojnih drugih studija su pokazali da rutinska primena kortikosteroida u JIL nije opravdana. Profilaksu bi trebalo sprovoditi samo kod bolesnika sa smanjenom adrenalnom rezervom, a to su bolesnici sa Adisonovom bolešću, bolesnici koji su bili podvrgnuti operaciji hipofize ili adrenalektomiji (naročito bilateralnoj) i oni koji su u terapijske svrhe primali glukokortikoide (u poslednjih godinu dana, bilo kojim putem unošenja i u bilo kojoj dozi). Doze za supstituciju glukokortikoidima zavise od stepena stresa, odnosno od težine kritične bolesti ili ekstenzivnosti operacije kojoj je bolesnik podvrgnut.^{35,36}

Terapija akutne AI u JIL sprovodi se kod dokazane AI (testom ACTH stimulacije) ili bez dijagnostičkih testova, kod bolesnika koji su i dalje hipotenzivni, uprkos adekvatne hidriranosti i primene vazopresora duže od dva sata, kao što je napred rečeno.³⁵ Terapija se sprovodi po različitim protokolima, a u suštini svih protokala su: primena kortikosteroida i hitnih postupaka koji uključuju: održavanje disajnog puta, disanja i cirkulacije, kao i korekciju elektrolitnih poremećaja i hipoglikemije. Za nadoknadu volumena preporučuje se primena 5% dekstroze u fiziološkom rastvoru, a ukoliko je izražena hipoglikemija (što se može videti u preko 60% slučajeva), može se dodati i 50% dekstroza. Od slanog rastvora najbolji izbor je 0,9% Na Cl, imajući u vidu da je hiponatremija prisutna u čak 88% slučajeva, uz istovremenu hiperkalemiju (u 64% slučajeva) i ne-retku hiperkalcemiju (u 6-33% slučajeva).³⁷

Hidrokortizon je lek prvog izbora u lečenju AI. Primenjuje se, kod odraslih osoba, u dozi od 100 mg u IV bolusu, zatim još po 100mg na 8 sati u infuziji, prvih 24-48 h. Zatim se doze smanjuju na 50mg/8h

sledećih 48h. Dalje se doze smanjuju do 30-50 mg/dnevno tokom 14 dana, dok se simptomi ne povuku. Kada su u pitanju deca starija od 12 godina, primenjuje se IV bolus u dozi od 1-2mg/kg, a zatim se nastavlja infuzija 150-250mg/24 h podeljeno u 3-4 doze. Kod dece mlađe od 12 godina, IV bolus je u istoj dozi kao kod starije dece (1-2mg /kg), ali je infuzija u manjoj dozi (25-150mg/24 h).

Deksametazon je lek drugog izbora. Primenjuje se, kod odraslih osoba, u dozi od 4 mg IV, što se može ponoviti na 2-6 sata, ako je neophodno. U dečjem uzrastu, dozira se po kilogramu telesne mase i doza iznosi 0,03-0,15 mg/kg/24h u podeljenim dozama na 6-12 sati.

Po novim preporukama za primenu steroida u terapiji AI (decembar 2009.g.) doze hidrokortizona su nešto niže. Preporučena ukupna dnevna doza za odrasle je 200 mg (podeljeno u 4 pojedinačne doze) ili 240 mg (kontinuiranoj infuziji). Po ovim preporukama, lek drugog izbora je metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg/tm/24 h. Dužina trajanja steroidne terapije je nešto manja (7 dana), a ukidanje je takođe postepeno.

Steroidi se (po novim i po starim preporukama) mogu ponovo uvesti ukoliko dođe do hipotenzije, povratka znakova sepse ili pogoršanja oksigenacije.³⁸

Zaključak

Hiperglikemija i nivoi kortizola su važni markeri morbiditeta i mortaliteta kritično obolelih pacijenata.

Radi dobrog pristupa u lečenju bolesnika sa hiperglikemijom u JIL definisane su ciljne vrednosti glikemije kod kritično i ne-kritično obolelih u JIL. Preporučeni terapijski režimi bazirani su na primeni insulinskih infuzija prema algoritmima i protokolima, kreiranih za različite populacije bolesnika, uz striktan monitoring laboratorijskih vrednosti i izbegavanje hipoglikemije.

Dijagnoza akutne adrenalne insuficijencije u JIL postavlja se na osnovu neadekvatnog odgovora na ACTH stimulaciju, a kod bolesnika kod kojih perzistira hipotenzija duže od dva sata, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena i primeni vazopresora, ne sprovode se dijagnostički testovi već se odmah započinje lečenje. Osnovni princip lečenja AI je primena hidrokortizona, kao leka prvog izbora u adekvatnoj dozi, u skladu sa težinom bolesti i uzrastom bolesnika. Kao alternative mogu

se koristiti metilprednizolon i deksametazon. Pored glukokortikoida primenjuje se i sptomatska terapija koja obuhvata nadoknadu tečnosti, korekciju elektrolitnih poremećaja i hipoglikemije.

Literatura

1. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, WB Saunders, 2003; 491-551.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anesth* 2000; 85:109-12.
3. Hall GM, Hunter JM, Cooper MS. Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care, New York, Cambridge University Press, 2010.
4. Ramarkha P, Moore K. Oxford Handbook of Acute medicine. 2nd ed. Oxford University Press, 2007.
5. Clark PR, Hopkins PM. Endocrine function. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G, editors. Textbook of Anesthesia, 5th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007; p:468-471.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
7. Wall RT. Endocrine diseases. In: Hines RL, Marschall KE. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease. 5th ed. Churchill Livingstone 2008; 402-405.
8. Kalezić N, Veličković J, Živaljević V, Sabljak V, Marković D, Šumarac-Dumanović M. Disturbances of glucoregulation in the critically ill. *Advances in critical care management, Proceeding Scientific Symposium, Niš, 2011; p-44-8.*
9. Marshunt MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91:1621-9.
10. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F et al. Increased preoperative glucosae levels associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156:137-42.
11. Umpierrez et al. Hyperglycemia is an independent marker of inpatient mortality in patients with undiagnosed diabetes, *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:978-82.
12. Van den Berge G, Wouters P, Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
13. Van den Berge G, Wilmer A, Hermans G. et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU, *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
14. Seubert ME, Khan S, Groeneveld J. Tight glucose control using intensive insulin therapy in the critically ill. In: Hall GM, Hunter JM, Cooper MS. Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care, New York, Cambridge University Press, 2010; 14:134-43.
15. NICE-SUGAR study. Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation NEJM, *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
16. Billota F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effects of insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurism clipping in patients with subarachnoid hemorrhage. A randomized prospect pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 156-60.
17. Editorial. The global challenge of diabetes. *Lancet* 2008; 371: 1723.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 1):S13-61.
19. Hall GM. Management of diabetes in surgical inpatients. In: Hall GM, Hunter JM, Cooper MS. Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care, New York, Cambridge University Press, 2010; 9:93-100.
20. Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the hospital setting. *N Eng J Med.* 2006;355:1903-11.
21. Nobels F, Lecomte P, Deprez N, Pottelbergh IV, Crombrugge PV, Foubert L. Tight glycaemic control: clinical implementation of protocols. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009; 23:461-72.
22. Davidson P, Steed R, Bode B. Glucomanager: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple and effective in 120618 h of operation. *Diabetes Care.* 2005; 28:2418-23.
23. Robertshaw HJ, Hall GM. Diabetes mellitus: anaesthetic management. *Anaesthesia*, 2000; 61:1187-90.
24. Ahmed Z, Lockhart CH, Weiner M, Klingensmith G. Advances in Diabetic Management: Implications for Anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;100:666-9.
25. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD., et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 400-5.
26. Rady JM, Jonson JD, Patel B, Larson J. Cortisol Levels and Corticosteroid Administration Fail to Predict Mortality. The Confounding Effects of Organ Dysfunction and Sex. *Arch Surg* 2005; 140: 661-8.
27. Widmer IE, Puder JJ, Konig C, Pagger H, Yerkowski HR, Girard J and Muller B. Cortisol Response in Relation to the Severity of Stress and Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4579-86.
28. Kalezić N, Bumbaširević V, Ivančević N, Radenković D, Stevanović P, Vučetić Č. Adrenalna insuficijencija kod kritično obolelih hirurških bolesnika, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 30:419-37.
29. Rivers PE, Gaspari M, Saad AG. Mlynarek M, Fath J, Horst M and Wortsman J. Adrenal Insufficiency in High-Risk Surgical ICU Patients. *Chest* 2001; 119(3): 889-903.
30. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):767-775.
31. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J. Trauma* 1997; 42: 27-31.

32. Meyer NJ and Hall JB. Relative Adrenal Insufficiency in the ICU: Can We at Least Make the Diagnosis? *Am J of Resp and Crit Care Med* 2006; 174:1282-4.
33. Arafah BM. Hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(10):3725-45.
34. Annane D, Maxime V, Fida I, Alvarez JC, Abe E and Boudou P. Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Severe Sepsis and Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174:1319-26.
35. Kalezić N, Ugrinović Đ, Palibrk I, Diklić A, Grković S, Gvozdenović Lj. Perioperativna suplementacija glukokortikoidima kod bolesnika sa limitiranom adrenalnom rezervom (u endokrinološkoj i neendokrinološkoj hirurgiji), u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitastog žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 29:409-17.
36. Kalezić N, Malenković V, Živaljević V, Sabljak V, Diklić A, Paunović I. Contemporary approach to preoperative preparation of patients with adrenal cortex hormone dysfunction. *ACI*, 2011; 18(2):117-22.
37. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. *Textbook of Anesthesia*. 5th ed Churchill Livingstone 2007.
38. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zalogu G, Bokhari F, Vogeser M. American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. 2009; 37(1): 1937-49.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

PATOFIZIOLOGIJA TRAUME

Dragan Vučović

Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
u penziji

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECT OF TRAUMATIZED

Dragan Vučović

Professor of School of Medicine, University of Belgrade,
in retirement

Sažetak. U tekstu se obrađuje patofiziološki aspekt kliničkih dešavanja u traumi, hronološkim redom. U radu je pokušano da se veoma komplikovana dešavanja u organizmu traumatizovanog pacijenta dovedu u uzročno-posledičnu vezu i objasne živu i brzo promenljivu kliničku sliku traumatizovanog od momenta dešavanja traume sve do ozbiljnih komplikacija kao što su pojava endogene sepse, ARDS-a i MODS-a. U odbrani organizma od životno ugrožavajuće traume učestvuju svi fiziološki kapaciteti, svih organa i tkiva, kao i metabolizma i često takva, prevelika reakcija na spoljnu noxsu povećava i morbiditet i mortalitet. Zavisno od hronološkog reda dešavanja, tekst je podeljen na etape kroz koje prolazi traumatizovani organizam. Ovakav pristup čini razumevanje ove materije mnogo lakšim.

Ključne reči: septični šok, medijatori sepse

Summary. The paper addresses the pathophysiological aspect of the clinical events in trauma, in chronological order. It is an attempt to bring very complex events in the body of traumatized patient into cause-and-effect relation and to explain vivid and rapidly modified clinical picture of this patient from the moment when trauma occurred to the time of development of severe complications such as endogenous sepsis, ARDS and MODS. Total physiological capacities of all organs and tissues and metabolism as well are engaged in defense of body against life-threatening trauma, thus leading to excessive reaction to external noxa increasement of morbidity and mortality. In relation to chronological order of events, the text is divided into phases which traumatized patient undergoes. Such approach makes this subject easier to understand.

Key words: septic shock, sepsis mediators

Uvod

Patofiziološki odgovor na traumu je kompleksan i sveobuhvatan. Prava nit patofizioloških promena u hronološkom redu nije se dugo mogla utvrditi, zbog niza promena koje se prepliću i dešavaju istovremeno. Još je Cuthbeertson¹ pedesetih godina prošlog veka definisao dve faze metaboličkog odgovora na traumu. On ih je nazvao "faza opadanja" i "faza protoka". Obe faze odnosile su se na volemiju, pa se tako faza opadanja karakterisala hipovolemijom, malim protokom kroz vitalne organe i inicijalnim kompenzatornim fiziološkim reakcijama na traumu

i šok. Kada se reanimacija završi i perfuzija ponovo uspostavi, nastaje faza protoka. Ona se karakteriše hiperdinamskim odgovorom na stres, zadržavanje tečnosti i nastankom edema, hipermetabolizmom, odnosno katabolizmom. Moore je podelio fazu protoka na kataboličku i anaboličku fazu. Naime, kada se uspostavi normalna hidracija bolesnika i rane budu zatvorene i infekcija stavljena pod kontrolu, započinje anabolična faza. Ta faza se karakteriše uspostavljanjem normalne hemodinamike, diureze i reakumulacije proteina i masti i uspostavljanjem normalnog funkcionisanja organizma. Anabolična faza je uvek duža od kataboličke, i može trajati nedeljama i mesecima.

Inicijalni odgovor na stres i traumu je duboko ukorenjen u biološku strukturu organizma i prisutan je i u nižim životinjskim oblicima. Neposredan odgovor podrazumeva protektivno ponašanje, kao što je imobilizacija pacijenta, dok su kasniji odgovori neurološki, neurohumoralni, kardiovaskularni, imunološki i metabolički.

Psihološki i patofiziološki odgovor su proporcionalni težini povrede². Ti odgovori su neophodni jer ulaze u domen autoreanimacionih mera. Međutim, ukoliko je destrukcija tkiva enormna, tada i odgovor organizma biva toliko izražen da sam po sebi deluje destruktivno na organizam i povećava morbiditet i ne retko ubrzava smrtni ishod.

Hronološki patofiziološki odgovor na traumu prolazi kroz nekoliko faza:

1. Inicijalna ili paralitička faza
2. Eretilna faza
3. Katabolička faza

Katabolička faza se završava na dva načina. Ili se završava sepsom, septičnim šokom, MODS-om i smrću, ili fazom anabolizma koja vodi u ozdravljenje.

Inicijalna ili paralitička faza

U inicijalnoj fazi dolazi pre svega do nadražaja frontalnih kortikalnih struktura odgovornih za psihičke funkcije. Psihičke funkcije su poređane, određenim redom, po vrsti reakcije:

1. Strah
2. Unezverenost
3. Depresija
4. Verbalizacija
5. Racionalizacija
6. Apstraktno razmišljanje
7. Intelektualna obrada

Prve tri funkcije zajedničke su čoveku i drugim sisarima, dok su ostale funkcije karakteristične samo za čoveka. Najprimitivniji oblik psihičke reakcije na traumu, jesu strah i unezverenost.

Ćelije u frontalnoj kori velikog mozga su asocijativnim putevima vezane između sebe i sa hipotalamusom i moždanim stablom, odnosno, vitalnim centrima u produženoj moždini³.

Prema tome, prve reakcije na traumu su:

1. Strah
2. Unezverenost
3. Midrijaza kao posledica nadražaja hipotala-

musa

4. Paraliza skeletne i respiratorne muskulature

5. Hemodinamska nestabilnost nastala pre svega zbog nadražaja vazomotornog centra.

Ako se desi trauma u anesteziji, tada ova faza klinički izostaje.

Eretilna faza

Nakon više minuta pacijent postaje svestan događaja (racionalizacija) i pored izrazitog nadražaja hipotalamusa uključuju se i drugi patofiziološki mehanizmi kao odgovor na ozledu organizma, kao što su: gubitak krvi, šokno stanje, hipoksija, acidoza i hipotermija⁴. Međutim, i te promene u organizmu se dešavaju određenim redom.

1. Hipotalamus, odnosno njegov preoptički deo je stimulisan impulsima koji stižu sa periferije. Hipotalamus je u prvoj fazi, fazi paralize stimulisan i iz frontalnog korteksa. Efekat te stimulacije je midrijaza, koja se javlja odmah nakon nastanka traume i hipotermije, koja se razvija unutar prvih nekoliko sati. Efekat stimulacije je i prenos impulsa na prednji režanj hipofize. Kod neurotraume, hipotalamus je direktno nadražen sa mesta traume. Hipotermija ima takođe autoreanimacioni karakter, jer izaziva vazokonstrikciju i snižava bazalni metabolizam.

2. Nadražaj hipotalamusa prenosi se do hipofize i iz prednjeg dela hipofize izlučuju se endogeni opiodi, ACTH, a iz zadnjeg ADH.

ACTH nastaje iz supstance nazvane propriomelanokortin. Pored ACTH iz ove supstance nastaju b-endorfini, a-melanocit stimulirajući hormon i b-lipoproteini. ACTH i b-endorfini se istovremeno oslobađaju u istim količinama iz prednjih pituitarnih ćelija. Poluživot dejstva oba hormona je podjednaka, samo je efekat ACTH mnogo duži od b-endorfina, jer taj hormon izaziva oslobađanje kateholamina iz suprarenalne žlezde^{2,5}.

Pored hipofize, endogeni opiodi se sekretuju i iz kore nadbubrega. Sekretuju se odmah, nakon nastanka traume, zajedno sa ACTH. U adrenalnom korteksu se sekretuju zajedno sa adrenalinom. Osnovna svrha lučenja endogenih opioda je da smanje bol. Drugi efekti endogenih opioda se manifestuju inhibitornim delovanjem na lučenje adrenalina i dalje na smanjenje lučenja ACTH. b-endorfini deluju direktno stimulatивно na

izlučivanje insulina. Na taj način endorfini direktno deluju na smanjenje stresne reakcije i na smanjenje lučenja stresnih hormona. Pored toga, endogeni opiodi moduliraju normalnu neutrofilnu i limfocitnu funkciju (uključujući funkciju T ćelija). Aktiviranjem neutrofila i limfocita modulišu imuni sistem. Na žalost, njihov poluživot je vrlo kratak.

Depoi endogenih opioda se iscrpljuju nakon jedan sat, i njihovo dejstvo prestaje. Zahvaljujući tome, pacijenti tokom prvog sata, ne osećaju bol. Momenat kada počinju da osećaju bol je i momenat kada se endorfini više ne izlučuju iz depoa.

Izlučivanje ACTH uzrokuje izlučivanje kortizola i kateholamina iz nadbubrežne žlezde. Rezultat je hiperkateholinemija, koja značajno utiče, pre svega na kardiocirkulatorni aparat. Aktivira se tzv. "hipotalamično - adrenalna osovina". U isto vreme preko stimulacije centara za vegetativni sistem, stimuliše se simpatikus, koji na kardiocirkulatorni sistem ima isti efekat kao hiperkateholinemija uzrokovana emisijom hormona iz nadbubrežne žlezde. Efekat stimulacije simpatikusa je promptan, ali se i prestanak stimulacije, na primer, nadoknadom volumena, dešava momentalno. Stimulacija endokrinog sistema, je međutim sporija, ali se i prestanak dejstva hormona dešava odloženo. Tako se u kliničkim uslovima dešava, da volumen tečnosti bude nadoknađen i da se klinički konstatuje da je pacijent i dalje u tahikardiji, i često u hipertenziji. Ovaj, endokrinološki efekat može da bude razlog povećanja morbiditeta traumatizovanog bolesnika².

Gubitak krvnog volumena senzibilise atrijalne receptore, presoreceptore u luku aorte i karotidnog sinusa. Impuls putuje u hipotalamus. Preko hipotalamično-pituitarne osovine stimuliše se zadnji deo pituitarne žlezde, koja luči antidiuretski hormon. Antidiuretski hormon ima dva efekta. Na bubrege deluje na sabirne kanaliće uslovljavajući reapsorpciju vode, i snažan je vazopresor.

3. Smanjen volumen tečnosti u vaskularnom koritu, uslovljava da udarni volumen srca bude manji. Rezultat je tahikardija, da bi se održao minutni volumen, a nastaje zbog delovanja simpatikusa i zbog kompenzatornih mehanizama srca. Međutim, smanjeni udarni volumen deluje na presoreceptore u karotidnom sinusu i u luku aorte i kao posledica toga sa jedne strane, pojačava se stimulacija simpatikusa, a sa druge strane stimuliše oslobađanje bubrežnih hormona,

renina i aldosterona. Renin preko angiotenzinskog sistema povećava srednji arterijski pritisak, a preko aldosterona povećava retenciju natrijuma i vode⁶.

4. Posle jedan sat pacijent počinje da oseća bol zbog iscrpljenja endorfinskih depoa. Bol je u ovoj fazi takođe faktor koji doprinosi, i to značajno, stimulaciji simpatikusa. Put bola od mesta ozlede do hipotalamusa ide preko medijatora, nociceptivnih receptora, spinotalamičnim traktom do hipotalamusa. Nadražaj hipotalamusa uslovljava pojačanu produkciju kortikosteroida. Bol je snažan aktivator i simpoatoadrenalne osovine, tako da je adrenalna sekrecija značajno povećana u prisustvu bola. U kasnijem toku hiperkateholinemija značajno inhibira imuni odgovor organizma, što je uvod u ozbiljne poremećaje organizma, koje retko završavaju letalnim ishodom.⁷

Koliko je bol značajan za nadražaj simpatikusa i hipersekreciju hormona nadbubrežne žlezde, govore iskustva sa paraplegičnim bolesnicima. Kod njih, ako se povreda desi ispod lezije kičmene moždine, nastupa mnogo blaža reakcija organizma, koja se manifestuje mnogo manjim povišenjem nivoa kortizola i kateholamina u krvi bolesnika.

5. Simpatička stimulacija ili kao neurološki odgovor organizma ili kao neuroendokrini preko adrenalina, dakle nastaje zbog stimulacije vegetativnih centara u moždanom stablu, hipotalamusa, adenohipofize, nadražaja presoreceptora u velikim arterijskim sudovima i prisustva bola. Stimulacija simpatičkog nervnog sistema ima značajne efekte na organizam u celini. Ona povećava krvni pritisak, ubrzava srčanu radnju, pojačava miokardnu kontraktilnost, povećava minutnu ventilaciju, izaziva vazokonstrikciju i arterijskog i venskog vaskularnog sistema, ima efekta na pankreatičnu funkciju, utičući tako direktno na promenu metabolizma glukoze, aminokiselina i masti.

Mada ta reakcija organizma u prvim momentima posle traume ima autoreanimacioni karakter, ona u prolongiranom obliku dovodi do hroničnog spazma mikrocirkulacije što počinje ireverzibilno da menja ćelijski metabolizam. Značajan je naročito efekat na venulama. Spazam venula uslovljava stazu krvi u kapilarnom sistemu, prelazak tečnosti u intersticijalni prostor i nastanak intersticijalnih edema, koji kasnije postaju i intracelularni. To je naročito izraženo u mozgu i edem moždanih ćelija dovodi do pogoršanja stanja svesti pacijenta.

Gubitak tečnosti iz intravaskularnog prostora tim činom postaje veći i odatle disproporcija između izgubljene krvi i potrebe reanimatora da nadoknađuje tečnost⁸.

Stepen izlučivanja kateholamina odgovarajući je stepenu traumatizma i količina kateholamina u krvi se povremeno laboratorijski određuje kod teških trauma. Koncentracija kateholamina u krvi se uzima kao stepen traumatizma.

6. Pored kateholamina pod uticajem ACTH oslobađaju se i glikokortikoidi iz medule nadbubrežne žlezde. Oni su odgovorni za nastanak pojačane retencije natrijuma, insulinorezistencije, glikoneogeneze, lipolize i proteinski katabolizam. Kortizol nadalje inhibira aktivnost fosfolipaze A, iz koje nastaju prostaglandini. Prema tome, kortizol smanjuje sintezu prostaglandina, što se direktno odražava na bubrežnu funkciju. Kortizol zatim stimuliše kataboličku aktivnost Tumor nekrosing faktora (TNF) i interleukina 6. Nadalje, kortizol inhibira imunološki odgovor organizma, što pospešuje nastanak endogene sepse. Kao i kateholamini, kortizol je veoma važan za oporavak organizma. Međutim, kod teške traume efekat kortizola je prolongiran i može da doprinese da organizam uđe u ireverzibilnu fazu traumatske bolesti^{9,10}.

7. Opšta mobilizacija organizma pod uticajem hormona nadbubrežne žlezde uslovljava i pražnjenje depoa leukocita iz kostne srži. Zbog toga je i prva reakcija organizma na traumu, leukocitoza. Kasnije se u perifernoj krvi konstatuje leukopenija, koja kratko traje dok se ne uspostavi leukopoeza. Pošto su granulociti najvažniji u odbrani organizma i od infekcije koja se javlja u predelu rane, to se u kasnijem toku konstatuje neutrofilija i limfocitopenija. Smanjena produkcija limfocita dovodi do smanjenja broja limfocita B i T, a smanjena produkcija naročito limfocita B dovodi do smanjenja produkcije imunoglobulina, odnosno njegovih varijeteta IgA, IgD, IgE, IgG i IgM. To sve zajedno dovodi do smanjenja imuniteta traumatizovanih bolesnika. Kortikoidi deluju inhibitory na stvaranje limfocita i to dodatno smanjuje imuni odgovor organizma. Taj efekat kortikoida se koristi u terapiji transplantiranih bolesnika kada je neophodno postići imunosupresiju¹¹.

8. Lokalno produkovani medijatori nastaju iz razorenog endotela krvnih sudova na mestu povrede^{2,12}. Subendotelni kolagen i bazalna

membrana aktiviraju cirkulišući Hagemanov faktor (Faktor XII) koji inicira koagulaciju unutrašnjim putem. Tkivni tromboplastin nastao destrukcijom tkiva na mestu povrede, aktivira koagulaciju spoljnjim putem. Hagemanov faktor takođe aktivira kaskadu komplemenata, koja injicira inflamaciju. Zahvaljujući ishemiji koja nastaje na mestu povrede, oslobadja se iz bazalne membrane endotela krvnih sudova arahidonska kiselina, koja se u ishemijskim uslovima raspada na prostaglandine, leukotrijene i ostale medijatore. Prostaglandini i leukotrijeni značajni su medijatori vaskularnog tonusa i uzrokuju inflamaciju, celularnu aktivaciju i koagulaciju. Lokalni prostaglandini su i nosioci informacije o bolu i prenose je do nociceptivnih receptora.

Drugi produkt je trombocitni aktivirajući faktor, koji potpomaže pojačanu emisiju trombocita i neutrofila iz kostne srži. Koagulacija i inflamacija su osnovni procesi koji dovode do zaceljenja rane.¹³ Međutim, u stanjima teške traume, inflamacija i koagulacija mogu se javiti kao sistemski poremećaj i dovesti do promena u udaljenim organima i tkivima. Generalizovana mikrotromboza uslovljava nastanak DIK-a, a generalizovana inflamacija do pojave SIRS-a. Nastanak SIRS-a klinički se najbolje verifikuje pojavom hipertermije, koja ispočetka nije infektivne prirode, već inflamatorne i nastaje delovanjem citokina na centar za termoregulaciju u hipotalamusu. Prema tome, neposredno posle traume nastaje hipotermija, dok u kasnijem toku, pod uticajem citokina prelazi u hipertermiju. Medijatori koji uslovljavaju inflamaciju, SIRS i sepsu, su isti. U svim tim stanjima je drhtavica, osećaj hladnoće, tahikardija i povećanje telesne temperature prisutno, pa je ponekada teško razlikovati da li je u pitanju SIRS ili sepsa.

Treba pomenuti i druge medijatore koji ubrzavaju mnoge sistemske, imunološke i metaboličke efekte traume. Među tim faktorima najvažniji su: TNF, L1, Lg i L8.^{13, 14}

Druga važna pojava je nastanak reperfuzionih oštećenja^{9,12,15}. Naime, ishemična tkiva produkuju nezasićene kiseonične radikale, koji su izuzetno toksični. Ta je pojava direktno proporcionalna stepenu oštećenja tkiva. Dok je tkivo u kome se produkuju toksični kiseonični radikali u ishemiji, tada se njihovi štetni efekti manifestuju samo u toj zoni. Međutim, kada dođe do uspostavljanja perfuzije, tada se kiseonični radikali distribuišu

u sva tkiva. Zbog toga se ta pojava naziva reperfuziono oštećenje, jer po uspostavljanju perfuzije, zahvaljujući infuzionoj i transfuzionoj terapiji, dolazi do diseminacije kiseoničnih radikala po celom organizmu.

9. Mukoza creva je naročito osetljiva na hipoksiju, koja se javlja kao posledica iskrvavljenja i vazokonstrikcije. Membrana ćelija crevne sluzokože biva oštećena i javlja se povećana permeabilnost te barijere. Bakterije iz lumena creva prelaze u cirkulaciju i to je začetak endogene sepse. Poremećaj metabolizma i nastanak endogene sepse označava da pacijent ulazi u treću fazu - fazu katabolizma.

Katabolička faza

Treću, kataboličku fazu, karakterišu poremećen metabolizam ćelija i nastanak septičkog sindroma¹⁵.

Hipermetabolizam

Posle traume, zahtevi ćelija za kiseonikom rastu do supranormalnih vrednosti. Step en hipermetabolizma meren utroškom kiseonika je značajno povećan i odgovarajući je stepenu povrede. Prateći velike povrede, pacijenti povećavaju bazalni metabolizam za duplo. U stvaranju hipermetaboličkog stanja, važnu ulogu imaju citokini, TNF, IL1 i IL6 koji klinički izazivaju pojavu SIRS-a, koji se klinički manifestuje osećajem hladnoće i drhtavicom i podseća na prvu fazu septičnog šoka.

Te supranormalne vrednosti kiseonika koje se moraju distribuisati u tkiva u ranijoj fazi traumatske bolesti se obezbeđuju hiperventilacijom, i to, kako povećanjem disajnog volumena, tako i povećanjem frekvence disanja. Kardiovaskularni sistem reaguje na te zahteve pojačanom kontraktilnošću miokarda, povećanom frekvencom koja nastaje iz dva razloga. Prvo, povećana je potreba prenosa kiseonika do tkiva i drugo, pacijent je obično u hipovolemiji. Receptori "okidači" za te pojave su hemioreceptori smešteni u zidovima krvnih sudova.

Poremećaji proteinskog metabolizma

Posle traume proteinski katabolizam je povećan, naročito u skeletnoj muskulaturi. Sa druge strane je sinteza proteina takođe povećana, naročito u jetri. Na nastanak takvih poremećaja utiču medijatori, naročito TNF, IL1 i IL6. Hormon rasta je značajan u metabolizmu proteina, pošto on povećava

inkorporaciju aminokiselina u proteine. Biološka aktivnost hormona rasta uslovljena je peptidom koji se zove somatomedin, koji se stvara u jetri. Posle traume dolazi do inhibicije tog peptida, dok, kasnije u fazi anabolizma, njegovo stvaranje biva stimulirano. Posle velike traume, katabolizam proteina, naročito iz skeletne muskulature, može biti toliko izražen, da dolazi do značajnog gubljenja telesne mase. U manjoj traumi, uprkos proteinskom katabolizmu, dolazi do delimičnog zarastanja rana, dok posle izražene traume, nastupa stanje takvog katabolizma, da rane danima ne pokazuju znake oporavka.

U stanjima teške traume, masivna nadoknada aminokiselina i proteina nema značaja, jer supstance koje katalizuju anabolizam proteina, ili ne postoje ili su u deficitu.

Raspad proteina i proteinske sinteze u uslovima traume je kompleksan. Naime, aminokiseline posle raspada skeletnih proteina ne ulaze u cirkulaciju. Aminokiseline kao što su valin, leucin i izoleucin se konvertuju u glutamat i keto kiseline. Glutamat može da se metaboliše u mišićima na glutamin ili alanin, dok keto kiseline mogu da se upotrebe u mišićima za stvaranje energije. Rezultat toga je da nalaz aminokiselina u serumu, nasuprot destruktiji proteina, može biti mali i alteriran, odnosno, da se u serumu nađu samo povišene vrednosti glutamina i alanina, a ne aminokiseline dugih lanaca. Glutamin se veoma brzo koristi za rekuperaciju crevne mukoze, pa ga bez obzira na raspad proteina skeletne muskulature, ima značajno manje nego što je potrebno.

Priroda proteinske sinteze je takođe poremećena. Uprkos povećanom unosu aminokiselina, nastalih raspadom proteina u jetri, sinteza albumina je smanjena. Veliki deo aminokiselina je upotrebljen za proces glikoneogeneze, što se klinički manifestuje povećanim nalazom ureje u urinu. Pored toga, te aminokiseline se koriste za sintezu tzv. proteina "akutne faze", kao što su fibrinogen i heptoglobin. Takva konverzija proteinske sinteze nastaje pod uticajem medijatora, odnosno citokina.

Poremećen metabolizam glikoze

Hormoni, koji se posle traume pojačano luče, kao što su kortizol, glukagon i epinefrin povećavaju raspad glikogena. Nivo glikoze se takođe povećava iz alanina i aminokiselina nastalih raspadanjem proteina skeletne muskulature. U rani se odigrava

anaerobni metabolizam. Kao posledica toga nastaju laktati. Laktati se u jetri konvertuju u glikozu, tako da je to još jedan izvor nastanka glikoze. Posledica toga je hiperglikemija u krvi. Povećan nivo glikoze u krvi je potreban za proces isceljenja rane, a takođe i leukociti i makrofagi koriste glikozu za svoj metabolizam.

Nivo insulina ispočetka je nizak, ali kako vreme odmiče, pankreas odgovara na pojačane zahteve za insulinom i nivo insulina u kasnijim stadijumima posle traume postaje veći nego normalno. No, bez obzira na to, nivo glikoze premašuje mogućnost insulina da ubaci celokupnu glikozu u ćelije, pa je pojava hiperglikemije normalna u stanjima posle traume. Pored toga, insulin ostaje u izvesnoj meri i bez efekta (insulinorezistencija) i to zbog povećanih nivoa glukagona, kortizola i epinefrina u krvi.

Poremećen metabolizam masti

Kod zdravih ljudi energetske zalihe su uglavnom u mastima, i to 80%. U traumi dolazi do akcelerirane lipolize i to zahvaljujući adrenalinu, glukagonu i kortizolu i uz prisustvo insulinske rezistencije. Visoka koncentracija glukagona i pri postojanju visoke intracelularne koncentracije masnih kiselina čini da je njihova sinteza inhibirana. Zbog toga masne kiseline odlaze slobodno u cirkulaciju i trebalo bi da budu izvor energije. Međutim, u uslovima traume, anaerobni metabolizam je prisutan, i prisustvo laktata uslovljava reesterifikaciju, pa su one samim tim izgubljene za dalju sintezu masti i to zbog toga što su esterifikovani molekuli masnih kiselina previše veliki da bi učestvovali u sintezi masti.

One se tako, reesterifikovane, gube uglavnom stolicom. Hiperglikemija takođe stimuliše reesterifikaciju.

Poremećaj imunološkog odgovora

Posle traume, imunološki odgovor je značajno poremećen, i taj poremećaj znatno utiče na pojačan morbiditet i mortalitet. Taj poremećaj je u srazmeri sa veličinom i ekstenzivnošću traume. To se manifestuje smanjenjem broja limfocita, koji su nosioci ekstracelularnog imuniteta, reakcijom antigen-antitelo, smanjenjem neutrofilne hemotakse, povećanjem neutrofilne adherencije u odloženoj hipersenzitivnosti itd. Brojni faktori su uzrok smanjenja imunološkog odgovora organizma od kojih ne treba zanemariti prisustvo bola u ranoj fazi posttraumatskog perioda. Od supstanci koje

se nalaze u višku u organizmu traumatizovanog pacijenta, treba izdvojiti sledeće koji deluju imunosupresorno. Te supstance su: citokini, prostaglandini, endorfini, adrenalin i kortikoidi.

Imunološki oslabljen organizam, u izraženom katabolizmu uslovljava nastanak sepse, koja dovodi do daljih poremećaja svih organa u organizmu i nastanka MODS-a. Za nastanak MODS-a najbitniji su poremećaji pluća i bubrega.

Poremećaji plućne aktivnosti nastaju iz više razloga. Pre svega, pojava endogene infekcije deluje na pluća u smislu pojave bronhitisa, intersticijalne i intraalveolarne pneumonije. Cirkulišući citokini dovode do poremećaja alveolokapilarne membrane. Dugotrajna terapija ventilatorom potpomaže nastanak VAP-a, i sve zajedno dovodi do pojave ARDS-a, koji označava uvod u ozbiljno stanje bolesnika, odnosno, ne retko u terminalno stanje bolesnika.

Infekcija i ishemija u ranoj fazi posttraumatskog perioda, deluju na pojavu akutne renalne insuficijencije, koja ispočetka ima karakter akutne tubulske nekroze (ishemija) a kasnije intersticijalnog nefritisa (infekcija).

To sve zajedno čini da se katabolička faza na kraju završi letalno.

Anabolička faza

Svi poremećaji koji se javljaju u kataboličkoj fazi, mogu da se konvertuju i da pacijentovo stanje krene u pravcu ozdravljenja. U anaboličkoj fazi dolazi da sniženja kateholaminskog i kortizolskog nivoa do normalnih vrednosti. Samim tim, puls i arterijski pritisak se vraćaju na normalne vrednosti. Temperatura može biti još jedno vreme povišena, a zatim se vraća na normalu. U tom periodu dolazi do prekida ventilatorne potpore bolesnika. Dolazi do povećanja diureze i smanjenja edema. Uspostavlja se normalan metabolizam, a i crevna mukoza se dramatično oporavlja. Visceralni i mišićni proteini se resintetišu, što se manifestuje uvećanjem ukupne telesne mase.

Ukoliko pacijent uđe u anaboličku fazu, ona ne traje kratko. Najčešće deluje duže nego katabolička faza, i za to vreme pacijentu treba davati psihološku podršku, izvoditi fizikalnu terapiju i davati hranu bogatu kalorijama. Psihološka podrška je vrlo važna, jer se u tih pacijenata javlja posttraumatska depresija, koja je i organska i reaktivna. Naime, od emitovanih

funkcija, koje su poremećene nastankom depresije, od kojih su prve strah, unezverenost i depresija, u posttraumatskom periodu, odnosno u periodu oporavka, dve su još uvek aktivne: unezverenost i depresija. Unezverenost nastaje zbog činjenice da pacijent obično ima nejasnu predstavu o tome šta se desilo u momentu nastanka traume, a i u periodu ishemijske kroz koju je prolazio u toku lečenja, čine da su kognitivne funkcije smanjene. I jedno i drugo čini da pacijent, zbog toga ima i reaktivnu depresiju. Depresija se naravno može pogoršati, i ukoliko je trauma izazvala i invaliditet.

Zaključak

Poznavanje patofizioloških dešavanja u traumi, u značajnoj meri pomaže kliničaru da se u lečenju traumatizovanog bolesnika pravilno orijentiše. U tekstu nisu dati klinički aspekti traumatizovanog bolesnika, kao ni terapijski pristup, ali je osnov shvatanja kliničkih dešavanja upravo u shvatanju patofizioloških promena kroz vreme. Patofiziološka situacija u organizmu se menja, pa i terapijski pristup mora biti tome prilagođen. Iako tekst spada u kategoriju čisto teorijskih razmatranja, on ima klinički značaj, jer ukoliko lekar shvati svu komplikovanost dešavanja u organizmu, tada će i izbor terapije biti puno lakši i adekvatniji. Jedna vrsta lečenja odgovara jednoj fazi traumatske bolesti, a može biti u najmanju ruku neefikasna ili čak i štetna u drugoj fazi. Zbog toga je dobro poznavanje patofizioloških dešavanja u traumatizovanom organizmu, od esencijalnog značaja za tok, lečenje i ishod traumatske bolesti.

Literatura

1. Cuthbertson D. Post shock metabolic responses. *Lancet* 1942.
2. Waxman K. Physiological Response To Injury, in: T Shoemaker W, Ayres S, Grenvik A, Hollbrook P, editors. *Textbook of Clitical Care, Fifth Edition*. Saunders Company, 2003.
3. Moore W. Trauma Physiology, Pathophysiology and Clinical Implication. *J of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol.16, 2006.
4. Edwards S. Cellular Pathophysiology. *Injury*, 2003.
5. Edwards S. Changes in the body following rissue. *Injury*, 2003.
6. Len T, Neary J. Cardiovascular pathophysiology following trauma. *Clinical Physiology anf functional Imaging*, vol.31, 2001.

7. Clamonn F, Burne M, O Donell M. Pathophysiology of ischemia - reperfusion Injury. *Divisiolon of Nephrology*, vol XXII, 2007.

8. Scaletta T, Schaidner J. *Emergent management of Trauma*. Mc Graw-Hill Comp, 1996.

9. Cameron P. *Textbook of Adult Emergency Medicine*, Churchill Livingstone, 2000 747s., ISBN 0-443-06280.

10. Anderson S, Saunders WB *Clinical Chemistry: concept and applications*. 1993, 748s., ISBN 0-7216-3372-2 *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Pinsky MR, Dhainaut JR: Williams-Wilkins, eds. 1993, 975s , ISBN 0-683-06888-1.

11. Marini JJ. *Critical Care Medicine – the essentials*. Williams-Wilkins, eds. 1997, 640s, ISBN 0-683-05555-0.

12. Hall JB. *Principles of Critical Care*. McGraw-Hill, 1998, 1776 s ISBN 0-07-025934-8.

13. *ABC of Major Trauma D.Skinner* . BMJ publisher group, 1996, 146s, ISBN 0-7279-0917-7.

14. Parrillo JE. *Critical Care Medicine. Principles of Diagnosis and Management*. Mosby, 1995, 1667 s. ISBN 0-8016-7005-5.

15. Left J, Repine RJ. Blood cells and ischemia repwerfusdion injury. *Blood Cells* 1990.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

HEMODINAMSKI MONITORING U SEPSI I TRAUMI

Vojislava Nešković¹

¹Vojnomedicinska akademija, Beograd

HAEMODYNAMIC MONITORING IN SEPSIS AND TRAUMA

Vojislava Nešković¹

¹Military Medical Academy, Belgrade

Sažetak. Bolesnici sa sepsom i traumom mogu imati različitu kliničku sliku tokom lečenja. Ona se može kretati u širokom spektru, od naizgled hemodinamski stabilnih do bolesnika sa evidentnim stanjem šoka, neposredno vitalno ugroženih. Kod ovih populacija bolesnika primena hemodinamskog monitoringa ima za cilj da obezbedi rano prepoznavanje disfunkcije kardiovaskularnog sistema, omogućiti ranu terapiju i spreči nastajanje ireverzibilnog oštećenja.

Hemodinamski parametri koji omogućavaju postavljanje adekvatne dijagnoze i odslikavaju globalni kardiovaskularni status bolesnika mogu biti direktno izmereni invazivnim i neinvazivnim metodama, ili pak mogu biti indirektno procenjeni ili izračunati.

Primena hemodinamskog monitoringa trebalo bi da omogućiti dijagnostikovanje tkivne hipoperfuzije pre nego što kardiovaskularni kolaps postane evidentan.

Reanimacija i lečenje bolesnika sa traumom i sepsom treba da budu usmereni ka poboljšanju ne samo hemodinamskih, već i metaboličkih pokazatelja globalne i regionalne perfuzije. Na žalost, nijedan marker ili parametar, bez obzira da li je dobio nekim hemodinamskim monitorom ili analizom krvi, nije dovoljan ili superioran u dijagnozi i lečenju ovih vrlo kompleksnih bolesnika.

Ključne reči: hemodinamski monitoring, sepsa, trauma, metabolička acidoza, venska oksimetrija

Summary. Diversity is present in patients with trauma and sepsis. They may appear as apparently stable, not very compromised patients, while on the other hand, presence of shock may be obvious.

The goal of applied hemodynamic monitoring is to recognize early dysfunction of the cardiovascular system, enable early treatment and prevent irreversible damage.

Physiologic parameters useful in the management of hemodynamic instability and derived from commonly available monitoring devices may be measured directly (invasively or noninvasively), or may be calculated or obtained indirectly.

Ideally, hemodynamic monitoring should enable early recognition of tissue hypo-perfusion, before obvious cardiovascular collapse ensues.

Resuscitation efforts and treatment in patients with trauma or sepsis should be guided towards improvement of both hemodynamic and metabolic parameters of global and regional tissue perfusion. Unfortunately, no single marker or parameter, derived from any hemodynamic monitor or blood analysis, has proven to be superior.

Key words: hemodynamic monitoring, sepsis, trauma, metabolic acidosis, venous oximetry

Uvod

Oko milion i petsto hiljada ljudi se svake godine hospitalizuje zbog različitih povreda izazvanih traumom.^{1,2} Lečenje bolesnika sa traumatskim povredama predstavlja jedno od većih opterećenja zdravstvenih sistema u zemljama širom sveta i jedan od osnovnih uzroka smrti kod populacije mlađe od 40 godina.³ Smrt je kod traumatizovanih bolesnika najčešće posledica teške povrede glave, krvarenja, sepse i multiorganske disfunkcije.^{1,4}

Kao što predstavlja jedan od osnovnih uzroka smrti kod traumatizovanih bolesnika, sepsa se javlja sa visokom incidencom kod svih kritično obolelih pacijenata. U Evropi, više od 35% bolesnika će biti septično tokom lečenja u jedinicama intenzivne nege.⁵ Visok mortalitet se održava i iznosi oko 27% za sve bolesnike sa sepsom, dok za bolesnike sa septičnim šokom dostiže stope više od 50%.⁵

Bolesnici sa sepsom i traumom mogu imati različitu kliničku sliku tokom lečenja. Ona se može kretati u širokom spektru, od naizgled hemodinamski stabilnih do bolesnika sa evidentnim stanjem šoka, neposredno vitalno ugroženih. Kod ove populacije bolesnika primena hemodinamskog monitoringa ima za cilj da obezbedi rano prepoznavanje disfunkcije kardiovaskularnog sistema, omogućujući ranu terapiju i spreči nastajanje ireverzibilnog oštećenja.

Hemodinamski monitoring predstavlja osnovu lečenja bolesnika koji su kritično oboleli i poslednjih godina smo svedoci tehnološke ekspanzije različitih monitora, međutim, korist i efekat na poboljšanje ishoda lečenja za većinu od njih nije jasno pokazana.⁶

Ne može se očekivati da svi lekari koji se bave hemodinamskim monitoringom u potpunosti poznaju svaki postojeći metod praćenja hemodinamskog profila bolesnika, ali poznavanje prednosti i nedostataka, kao i pravilna primena odabranog monitora je moguća. Ukoliko se pravilno koriste, monitori treba da poboljšaju kvalitet lečenja. Pravilna primena ne podrazumeva samo prikupljanje hemodinamskih podataka, već njihovu interpretaciju u kontekstu patofiziološkog profila prisutnog kod svakog bolesnika.

Osnove hemodinamskog monitoringa

Cilj hemodinamskog monitoringa je procena funkcije kardiovaskularnog sistema i usklađenosti minutnog volumena srca sa metaboličkim potrebama organizma, kao i prepoznavanje komponenti hemodinamskog profila na koji se može terapijski delovati tokom lečenja.⁶

Prilikom korišćenja hemodinamskog monitoringa važno je shvatiti značaj interpretacije dobijenih podataka i razumeti ograničenja svakog odabranog monitora. *Nijedan monitoring, bez obzira kako precizan i siguran, neće poboljšati ishod lečenja bolesnika, ukoliko ne dovodi do primene terapije koja sama po sebi poboljšava ishod.*⁶

Prilikom izbora hemodinamskog monitoringa potrebno je razmotriti nekoliko osnovnih principa:⁷

1. Treba koristiti najmanje invazivni monitor za dobijanje podataka koji omogućavaju sagledavanje hemodinamskog profila bolesnika, ali sama neinvazivnost nije osnovni i najvažniji cilj
2. Kontinuirani monitoring je bolji od intermitentnog
3. Aktivno lečenje bolesnika je bolje od reaktivnog
4. Ne postoje optimalni hemodinamski parametri, koji su primenljivi na sve bolesnike,
5. Prilikom interpretacije podataka potrebno je razumeti razliku između apsolutnih vrednosti i trenda pojedinačnih parametara, i
6. Potreba za različitim monitorima može da se menja tokom kliničkog toka bolesti i zavisi, između ostalog, od njihove raspoloživosti u bolnici.

Monitoring može biti neinvazivni i invazivni. Primena invazivnog monitoringa nosi sa sobom rizik od komplikacija za pacijente, tako da lekar treba da proceni korist od primene svake od metoda u odnosu na postojeći rizik od komplikacija.⁸

Invazivni monitoring u najužem smislu podrazumeva invazivno merenje arterijskog pritiska preko arterijske linije, merenje centralnog venskog pritiska preko plasiranog centralnog venskog katetera i primenu plućnog arterijskog katetera.

Pregled različitih hemodinamskih monitora i parametara prikazani su na Tabeli 1.

Tabela 1. Hemodinamski monitori i parametri koji se njima prate

<p>Neinvazivni monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG: srčana frekvencija, ritam i ishemija miokarda • Pulsna oksimetrija: SpO₂ i srčana frekvencija • Krvni pritisak (sfingomanometrija): sistolni, dijastolni i srednji TA, pulsus paradoksus • Centralni venski pritisak: distenzija jugularnih vena, hepatojugularni refleksi
<p>Invazivni monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterijski kateter: sistolni, dijastolni i srednji TA, pulsni pritisak, arterijske gasne analize, • Centralni venski kateter: CVP, analiza talasa CVP-a, ScvO₂, PcvCO₂ • Analiza krivulje arterijskog talasa: udarni volumen, minutni volumen, PPV i SVV, SPV • Termodilucionni neinvazivni parametri: udarni volumen, minutni volumen, intratorakalni volumen krvi, GEDV, DO₂ • Plućni arterijski kateter: sistolni, dijastolni i srednji plućni pritisak, plućni okluzivni (wedge) pritisak, analiza krive <ul style="list-style-type: none"> • SvO₂, PvCO₂, termodilucionni minutni volumen (kontinuirani i intermitentni), SV, ejectiona frakcija DK, EDV DK • Ezofagealni dopler monitoring: SV, CO, SVV

Legenda: TA = arterijski pritisak, SpO₂ = saturacija kiseonikom arterijske krvi, CVP = centralni venski pritisak, ScvO₂ = saturacija kiseonikom centralne venske krvi, PcvCO₂ = parcijalni pritisak ugljen-dioksida u centralnoj venskoj krvi, PPV = varijacija pulsog pritiska, SVV = varijacija udarnog volumena, SPV = varijacija sistolnog pritiska, GEDV = globalni end-dijastolni volumen, DO₂ = isporuka kiseonika perifernim tkivima, SvO₂ = saturacija kiseonikom mešane venske krvi, PvCO₂ = parcijalni pritisak ugljen-dioksida u mešanoj venskoj krvi, SV = udarni volume, DK = desna komora, EDV DK = volumen krvi na kraju dijastole u desnoj komori

Patofiziološke osnove hemodinamskog monitoringa u trauma i sepsi

Klinička slika cirkulatornog šoka može da se razvije tokom različitih faza bolesti kod bolesnika sa traumom ili sepsom. Neadekvana perfuzija i poremećaj isporuke kiseonika tkivima i organima dovodi do ćelijske disfunkcije, oštećenja organa i smrti, u zavisnosti od njene težine i dužine trajanja. Različiti kompenzatorni mehanizmi se uključuju tokom poremećene perfuzije sa ciljem da se obezbedi snabdevanje kiseonikom, međutim, ukoliko se ona održava dovoljno dugo, jasni znaci šoka i hemodinamske nestabilnosti postaju uočljivi. *Primena hemodinamskog monitoringa trebalo bi da omogući dijagnostikovanje tkivne hipoperfuzije pre nego što kardiovaskularni kolaps postane evidentan.*⁹

Hemodinamski parametri koji omogućavaju postavljanje adekvatne dijagnoze i odslikavaju globalni kardiovaskularni status bolesnika mogu biti direktno izmereni invazivnim i neinvazivnim metodama, ili pak mogu biti indirektno procenjeni ili izračunati.

Prilikom primene bilo kog monitora i analize podataka koji su njime dobijeni kod hemodinamski nestabilnog bolesnika potrebno je definisati nekoliko osnovnih problema koji utiču na izbor dal-

je terapije. Prvi problem se odnosi na nadoknadu volumena, odnosno mogućnosti da se kod datog bolesnika poveća minutni volumen srca nadoknadom cirkulišućeg volumena. Dakle, potrebno je prepoznati bolesnike kod kojih povećanje dijastolnog opterećenja srca (preload) dovodi do poboljšanja funkcije kardiovaskularnog sistema (volume responders and non-responders). Ovo je posebno značajno kod bolesnika sa sepsom, kod kojih je potrebna nadoknada tečnosti, posebno u inicijalnoj fazi lečenja.¹⁰

Ukoliko je bolesnik hipotenzivan, uprkos nadoknadi volumena, potrebno je definisati da li je njegov vaskularni tonus povišen, snižen ili normalan. I na kraju, da li će funkcija srca biti održana ukoliko se arterijski pritisak dovede do normalnih vrednosti.⁶

Hemodinamski monitoring za praćenje nadoknade volumena

Statički parametri

Statički parametri procenjuju pritiske punjenja srca ili procenjuju volumen krvi u srčanim šupljinama i intravaskularnom koritu. (Tabela 2)

Tabela 2. Statički hemodinamski parametri

Klasifikacija	Parametar	Monitoring
Pritisici punjenja	Centralni venski pritisak Arterijski plućni okluzivni pritisak	Centralni venski kateter Plućni arterijski kateter
Volumetrijski parametri	EDV LK/DK Intratorakalni volumen krvi GEDV	Ehokardiografija Picco Picco

Legenda: EDV=end/dijastolni volumen, LK=leva komora, DK=desna komora, GEDV= globalni end/dijastolni volumen

Centralni venski pritisak (CVP)

Merenje CVP zasniva se na pretpostavci da je njegova vrednost ekvivalentna pritisku u desnoj pretkomori i da odlikava dotok krvi u desnu komoru (preload). Uz neke dodatne pretpostavke (odsustvo plućne patologije i plućne hipertenzije, odsustvo valvularnih mana i izolovane insuficijencije desnog srca) CVP može da odlikava pritiske punjenja u levoj pretkomori i komori. Normalne vrednosti CVP iznose 6-12 mmHg. Kako su vrednosti CVP-a obično niske, tehnički ispravno merenje i definisanje hidrostatske nule (~nulovanje~ transdjusera) je veoma značajno radi dobijanja tačnih podataka. Važno je napomenuti da trend promena pritiska ima veću vrednost od pojedinačnih izmerenih vrednosti.¹¹

Na žalost, ne postoje vrednosti CVP-a koje jasno identifikuju bolesnike kod kojih će se minutni volumen srca povećati ukoliko se primeni terapija tečnostima,¹¹ što se odnosi i na povišene vrednosti CVP-a koje su prisutne samo kod patoloških stanja.¹² Jasna korist i mogućnost uticanja na ishod

lečenja sa merenjem CVP-a kod kritično obolelih nije dokazana.¹²

Poslednjih godina, pogotovu kod lečenja bolesnika sa sepsom i septičnim šokom, saturacija krvi kiseonikom iz centralne vene (ScvO₂) koristi se kao surogat saturacije mešane venske krvi (SvO₂), odnosno krvi iz plućne arterije.⁹ Iako se ove vrednosti razlikuju, prisustvo patološki niskih vrednosti ScvO₂ ukazuje da hipoperfuzija i tkivna hipoksija mogu biti prisutne.⁹ Studija Riversa i saradnika,¹³ u kojoj je prikazana rana ciljana terapija bolesnika sa sepsom (early goal-directed therapy (EGDT)), pokazala je da je primena ScvO₂ uz merenje srednjeg arterijskog pritiska i CVP-a, dovela do poboljšanja lečenja i sniženja mortaliteta kod bolesnika sa teškom sepsom i septičnim šokom.

Plućni arterijski kateter

Uvođenje plućnog arterijskog (PA) katetera u kliničku praksu omogućilo je merenje različitih hemodinamskih parametara koje nije moguće odrediti na drugi način (Tabela 3).

Tabela 3. Hemodinamski parametri koji se dobijaju PA kateterom

Parametar	Normalne vrednosti
Centralni venski pritisak CVP	1-6 mmHg
Plućni kapilarni wedge pritisak PCWP	6-12 mmHg
Srčani indeks CI	2,4-4 L/min/m ²
Indeks udarnog volumena SVI	40-70 ml/m ²
Indeks rada leve komore LVSWI	40-60 g.m/m ²
Indeks rada desne komore RVSWI	4-8g.m/m ²
Indeks sistemske vaskularne rezistencije SVRI	1600-2400 dyna.sec.cm ⁵ /m ²
Indeks plućne vaskularne rezistencije PVRI	200-400 dyna.sec.cm ⁵ /m ²

Saturacija mešane venske krvi (SvO_2) je važan pokazatelj adekvatne cirkulacije. Dobija se analizom gasova i određivanjem saturacije krvi uzete iz plućne arterije, dakle distalnog ili PA lumena PA katetera. Ona odslikava ravnotežu između potreba tkiva i njihovog snabdevanja kiseonikom.^{9,14} Vrednosti SvO_2 se snižavaju ukoliko dolazi do narušavanja snabdevanja ili povećavanja potreba za kiseonikom. Kada se kompenzatorni mehanizmi prekorače SvO_2 ostaje nizak, nastaje tkivna hipoksija i dolazi do nastanka metaboličke acidoze.^{9,14}

SvO_2 se koristi kao prediktor ishoda lečenja, ali i kao pokazatelj narušenih hemodinamskih parametara sa ciljem uspostavljanja adekvatne terapije.^{9,14}

Iako predstavlja zlatni standard hemodinamskog monitoringa i sinonim jedinica intenzivnog lečenja, postoje brojna ograničenja u korišćenju plućnog arterijskog katetera. Najveći problem predstavlja korišćenje ovog monitora od strane nedovoljno obučениh lekara što može biti povezano sa lošim terapijskim odlukama. Danas je teško dokazati jasne prednosti PA katetera, a primena drugih monitora i dijagnostičkih metoda, ehokardiografije pre svega, dovodi do njegove sve ređe primene.¹⁴

Nemogućnost statičkih parametara, kao što su CVP i PAOP, da predvide odgovor bolesnika na nadoknadu tečnosti ima svoja fiziološka objašnjenja. Prvo, Frank-Starlingova kriva koja određuje odnos između pritiska i volumena nije statična i menja se u skladu sa srčanom funkcijom, koja može biti promenljiva tokom bolesti kod svakog pojedinačnog bolesnika.¹⁵ Osim toga, pritisci punjenja zavise od komplijanse leve komore, koja je često izmenjena kod kritično obolelih.¹⁵ Ni apsolutne vrednosti pritiska, ali ni njihove promene tokom vremena, ne odslikavaju jednoznačno volumene na kraju dijastole u srčanim šupljinama. Primena mehaničke ventilacije dovodi do povećanja intratorakalnog i perikardnog pritiska, što indirektno dovodi do povećanja izmerenih vrednosti pritiska punjenja i dalje komplikuje procenu hemodinamskog statusa bolesnika.¹⁶

Međutim, iako se smatraju nepouzdanim parametrima za procenu odgovora na nadoknadu volumena,¹⁵ još uvek se preporučuju kao ciljni hemodinamski parametri u lečenju bolesnika sa sepsom. U najnovijim preporukama za lečenje bolesnika sa sepsom i septičnim šokom (Surviving Sepsis Campaign) iz 2012. god., slično kao u prethodnim, tokom inicijalne reanimacije unitar prvih 6 sati lečenja, dostizanje vrednosti CVP-a od 8-12 mmHg se smatra jednim od osnovnih hemodinamskih cilje-

va (early, goal-directed therapy).^{10,17}

Dinamički parametri

Osnovni princip dinamičkih parametara zasniva se na razumevanju Frank-Starlingove krive za svakog individualnog bolesnika prema cikličnim promenama dijastalnog opterećenja (preload-a) izazvanih mehaničkom ventilacijom. Pozitivni pritisak mehaničkog udara smanjuje volumen krvi u desnoj komori što dovodi do smanjenja priliva krvi u levo srce.¹⁵ Analizom efekata na udarni volumen ili njegove surogate kao što su pulsni pritisak ili sistolni pritisak, odnosno njihovih varijacija izazvanih mehaničkom ventilacijom, moguće je prepoznati bolesnike kod kojih je indikovana nadoknada volumena (volume responders). Respiratorne varijacije hemodinamskih parametara, kao što su to sistolni pritisak (SP), pulsni pritisak (PP), udarni volumen (SV) i krive pletizmografije, dovelo je do razvoja novijih monitora koji omogućavaju analizu udarnog i minutnog volumena srca u realnom vremenu.

Varijacije sistolnog pritiska

Pokazano je da su varijacije sistolnog krvnog pritiska tokom mehaničke ventilacije i minimalna vrednost sistolnog pritiska u odnosu na vrednost tokom apneje (δ down) sensitivni pokazatelji hipovolemije.^{15,18} Sistolni pritisak tokom apneje je osnovna vrednost, dok se varijacija, u različitim fazama respiratornog ciklusa tokom mehaničke ventilacije, odvija ili prema višim (δ up), ili nižim (δ down) vrednostima. Ukupna varijacija sistolnog krvnog pritiska predstavlja zbir odstupanja (δ up + δ down).

Varijacije pulsno i udarnog volumena

Nekoliko različitih kompjuterskih sistema omogućava kontinuirano merenje varijacije PP i SV. Na primer, Picco sistem omogućava kontinuirano računanje udarnog volumena na osnovu merenja površine ispod sistolnog dela krive arterijskog pritiska i deljenjem sa aortnom impedancijom. Aortna impedanca se određuje tokom inicijalne pripreme aparata, transpulmonarnom hemodilucijom.¹⁹ Ovako određen udarni volumen i njegove varijacije od jedne sistole do druge, mogu da se očitavaju kontinuirano, ili se računa njihova srednja vrednost za period od 30 sekundi.

Zajedničko za sve dinamičke parametre je da jako naglašene varijacije ukazuju na bolji hemodinamski odgovor posle nadoknade volumena.

Nedostaci korišćenja ovih parametara su: nedovoljno jasne granične vrednosti koje diskriminiraju hipovolemiju u različitim kliničkim situacijama, konfliktni rezultati kod različitih populacija i mogućnost primene samo kod mehanički ventiliranih bolesnika.¹⁹

Neinvazivno merenje minutnog volumena srca

Primena ezofagealnog Doppler monitorin- ga predstavlja kontinuirani, minimalno invazivni metod za određivanje minutnog volumena i omogućava nadoknadu tečnosti i optimizaciju intravaskularnog volumena bez invazivnog monitoringa, kao što su CVP i PA kateter. Plasiranjem sonde u ezofagus, uz pomoć monitora, generiše se ultrazvučni signal koji detektuje promene u brzini protoka krvi kroz descendentnu aortu. Iz signala se dobijaju parametri kao što su udarni volumen (SV) ili distanca udarnog volumena (SD). Optimizacija minutnog volumena i hemodinamskih parametara se postiže pomoću algoritama sa primenom probne doze intravaskularnog volumena (fluid challenge) i analizom izazvanog hemodinamskog odgovora.

Mnoge studije su pokazale bolji ishod operisanih visoko rizičnih bolesnika kod kojih je postignuta perioperativna optimizacija ezofagealnim doplerom, zbog čega se ovaj monitor danas preporučuje za rutinsku primenu.²⁰ Korist kod kritično obolelih, septičnih bolesnika još uvek nije jasno pokazana.

Analiza krive arterijskog pulsa (Arterial Pulse Contour Analysis) omogućava merenje udarnog volumena u realnom vremenu, sa svakim otkucajem srca. Kompjuterski programi računaju površinu ispod sistolnog dela krive arterijskog pritiska, iz koje se računa i udarni volumen. Smatraju se neinvazivnim monitorima, iako je potrebna femoralna ili aksilarna arterijska kanulacija. Podaci iz literature ukazuju na dobru korelaciju između izmerenog minutnog volumena ovim metodama i vrednosti dobijenih invazivnim merenjem pomoću PA katetera.

Ehokardiografija

Poslednjih godina ehokardiografija, transtorakalna i transezofagealna, dobija sve veći značaj u

jedinicama intenzivnog lečenja i operacionim salama. Ona omogućava direktnu vizualizaciju srca i srčanih struktura, što daje jasan uvid u različita patološka stanja koja sama po sebi mogu imati posledice na hemodinamsku stabilnost bolesnika. Takođe, primenom ehokardiografije, moguće je odrediti volumen krvi u srcu, minutni volumen i hemodinamski profil bolesnika.

Prema preporukama Američkog koledža za kardiologiju, Američke asocijacije za srce i Američkog udruženja za ehokardiografiju (American College of Cardiology, American Heart Association, and American Society of Echocardiography),²¹ transtorakalna (TTE) i transezofagealna ehokardiografija (TEE) su indikovane kod velikog broja bolesnika sa traumom. TEE može biti bolji izbor kod:

- 1) Hemodinamski nestabilnih bolesnika kod kojih su dobijene suboptimalne TTE slike,
- 2) Mehanički ventiliranih, hemodinamski nestabilnih bolesnika
- 3) Teških trauma, kod kojih nije moguće lako pozicionirati bolesnike za pregled, i kod
- 4) Suspektnih povreda aorte ili aortne disekcije.

Ehokardiografijom je moguće dijagnostikovati povrede različitih struktura u srcu ili grudnom košu: kontuzija srčanog mišića, ruptura srčanog mišića, povreda valvule, povrede velikih ili koronarnih krvnih sudova, tamponada perikarda, kontuzija pluća, hemo i pneumotoraks, kao i povrede dijafragme.²² Bolesnici sa traumom često su izmenjenog hemodinamskog profila zbog hipotenzije i hipovolemije, anemije i iskrvarenja, vazokonstrukcije koronarnih krvnih sudova i visokih nivoa kateholamina u krvi.²³ I TTE i TEE omogućavaju brzu dijagnozu i ocenu hemodinamskog statusa, procenu intravaskularnog volumena i minutnog volumena srca.²⁴

S druge strane, pokazano je kod bolesnika sa sepsom, da je prekomerna nadoknada tečnosti povezana sa lošijim ishodom lečenja, dužom mehaničkom ventilacijom i boravkom u jedinicama intenzivnog lečenja, kao i sa povećanim mortalitetom.²⁵ Iako se u inicijalnoj fazi lečenja preporučuje nadoknada tečnosti do dostizanja prethodno definisanih hemodinamskih ciljeva,¹⁰ poslednjih godina se sve više razmatra izbegavanje prekomernih pozitivnih bilansa tečnosti tokom kasnijeg toka lečenja septičnih bolesnika.

Dvodimenzionalna ehokardiografija sa ili bez Doppler-a omogućava procenu statusa intravaskularnog volumena (preload) vizualizacijom

preseka i volumena leve komore (LK) na kraju diastole (LV end-diastolic area and volume), vreme ejekcije LK, kao i postojanjem kolapsa gornje i donje šuplje vene tokom srčanog i respiratornog ciklusa. Ovi parametri se smatraju dobrim pokazateljima intravaskularnog volumena.^{25,26}

Ukoliko se tokom reanimacije i lečenja bolesnika sa traumom i sepsom hemodinamska nestabilnost i dalje održava, uprkos primenjenom lečenju, primena TTE i TEE može da bude značajan monitor kojim se može lakše odrediti potreba za daljom nadoknadom tečnosti ili primenom inotropnih lekova,²⁶ ali i postavlja se dijagnoza uzroka izmenjenog hemodinamskog statusa.

Osnovno ograničenje za primenu ehokardiografije je potreba za dodatnom edukacijom i opremom, koja još uvek nije dovoljno prisutna u našoj zemlji.

Acido-bazni status, bikarbonati, bazni ekscec i laktati

U nekim kliničkim situacijama, tkivna hipoksija može da postoji uprkos normalizovanju uobičajenih hemodinamskih parametara, kao što su arterijski pritisak (AP), centralni venski pritisak (CVP), srčana frekvencija i diureza.⁹

Na primer, kod traumatizovanih bolesnika, uobičajeno je da srčana frekvencija i arterijski pritisak predstavljaju osnovne hemodinamske parametre tokom reanimacije i nadoknade tečnosti.²⁷ Međutim, posle normalizovanja ovih parametara, čak 85% teško povređenih još uvek ima prisutne neke od pokazatelja neadekvatne tkivne oksigenacije (postojeća metabolička acidoza),²⁸ što se često opisuje kao kompenzovana faza šoka. Samo krvni pritisak loše odražava adekvatnost minutnog volumena,²⁹ što predstavlja ključnu informaciju za lečenje bolesnika koji su traumatizovani.

Opet, kod bolesnika sa teškom sepsom ili septičnim šokom, često postoji disbalans u snabdevanju kiseonikom na nivou tkiva. Ovo je čest patofiziološki mehanizam koji dovodi do teške tkivne hipoksije, naglašenog inflamatornog odgovora, oslobađanja veće količine proinflamatornih citokina, mitohondrijalne disfunkcije, aktivacije endotela i na kraju, organske disfunkcije i smrti.³⁰

Postaje očigledno da reanimacija i lečenje bolesnika sa sepsom treba da budu vođeni ne samo hemodinamskim, već i metaboličkim pokazateljima adekvatnog minutnog volumena srca. Na žalost,

nijedan pokazatelj ili marker tkivne hipoksije sam po sebi nije dovoljan, pouzdaniji ili bolji u odnosu na ostale.

Primarni cilj u lečenju bolesnika sa teškom sepsom i septičnim šokom je detektovati postojanje tkivne hipoksije pre nego što se očigledni kardiovaskularni kolaps razvije.

Metabolički markeri kao što su serumski laktati, bazni deficit i bikarbonati koriste se kao indikatori postojanja metaboličke acidoze, koja nastaje kao posledica tkivne hipoksije.³¹ Iako predstavljaju indikator postojanja globalne tkivne hipoksije, još uvek mogu da posluže za procenu težine šoka.

Pokazano je da početne vrednosti laktata, kao i njihov trend koreliraju sa ishodom lečenja i da se koriste kao markeri koji usmeravaju reanimaciju bolesnika.³⁰ Isto tako, snižene vrednosti bikarbonata i postojanje baznog deficita reflektuju postojanje metaboličke acidoze i mogu da se koriste kao pokazatelji težine šoka tokom reanimacije i lečenja.³¹

Laktati i bazni deficit se koriste kao pokazatelji tkivne hipoperfuzije i prediktori ishoda lečenja i u hemoragičnom šoku.²⁷ Povišene vrednosti laktata na prijemu i duže održavanje u krvi tokom primenjenog lečenja povezano je sa povećanim mortalitetom.³²

Svi ovi markeri su lako dostupni jer se dobijaju običnom analizom gasova arterijske krvi ili seruma kod kritično obolelih, traumatizovanih ili septičnih bolesnika. Međutim, kao i ostali hemodinamski parametri koji se koriste u kliničkoj praksi, oni predstavljaju samo deo sveukupne slike, zbog čega je potrebno da se interpretiraju i primenjuju oprezno. Metabolička acidoza može biti različitog porekla kod kritično obolelih, zbog čega ne mora uvek da odslikava samo hemodinamski status bolesnika.³³

Zaključak

Reanimacija i lečenje bolesnika sa traumom i sepsom treba da budu usmereni ka poboljšanju ne samo hemodinamskih, već i metaboličkih pokazatelja globalne i regionalne perfuzije. Na žalost, nijedan marker ili parametar, bez obzira da li je dobijen nekim hemodinamskim monitorom ili analizom krvi, nije dovoljan ili superioran u dijagnozi i lečenju ovih vrlo kompleksnih patoloških stanja. Izgleda da se uspešna strategija lečenja ovih bolesnika ne zasniva na tome koji se monitor ili parametar koriste, već kako i na koji način se interpretiraju dobijeni podaci.

Literatura

1. Deitch EA, Dayal SD. Intensive care unit management of the trauma patient. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2294-2301.
2. Mackenzie EJ, Fowler CJ: Epidemiology. In: *Trauma. Fifth Edition*. Moore EE, Feliciano DV, Mattox KL (Eds). New York, McGraw-Hill, 2004: 21-39
3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Brennan R, Read RA. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-93.
4. American College of Surgeons Committee on Trauma: *Advanced Trauma Life Support. Seventh Edition*. Chicago, American College of Surgeons, 2004, pp 1-10
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-353.
6. Michael R. Pinsky. Hemodynamic Evaluation and Monitoring in the ICU. *Chest* 2007; 132:2020-2029
7. Vincent JL, Rhodes A, Perel A., et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. *Critical Care* 2011, 15:229.
8. Steven B Greenberg, Glenn S Marphy, Jeffery S Vender. Standard monitoring techniques. In: *Clinical Anesthesia*. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. 6th Edition. Lippincott, William and Wilkins. Philadelphia. 2009.
9. Reinhart K, Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:259-263.
10. Dellinger RP; Levy MM, Rhode A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
11. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al.: Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004, 32:691-699.
12. Pinsky M, Payen D. functional hemodynamic monitoring. *Critical Care* 2005; 9 (6): 566-572.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
14. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:263-268.
15. Williams G, Grounds M, Rhodes A. Pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:251-256.
16. Jochen Renner, Jens Scholz, Berthold Bein. Monitoring fluid therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2009; 23:159-171.
17. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:289-296.
18. Kramer A, Zygun D, Hawes H et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126:1563-68.
19. Godje O, Hoke K, Goetz AE et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 52-58.
20. Singer M. Oesophageal Doppler monitoring: should it be routine for high-risk surgical patients? *Curr Opin Anaesth* 2011; 24(2):171-6.
21. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article- A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108:1146-1162.
22. Kohli-Seth R, Neuman T, Sinha R, Bassily-Marcus A. Use of echocardiography and modalities of patient monitoring of trauma patients. *Curr Opin Anaesth* 2010, 23:239-245.
23. El-Chami MF, Nicholson W, Helmy T. Blunt cardiac trauma. *J Emerg Med* 2008; 35:127-133.
24. Josephs SA. The use of current hemodynamic monitors and echocardiography in resuscitation of the critically ill or injured patient. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45:31-59.
25. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564- 2575.
26. Boyd JH, Walley KR. The role of echocardiography in hemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2009, 15:239-243.
27. Van den Elsen MJLJ, Leenenb L, Kesecioglu J. Hemodynamic support of the trauma patient. *Curr Opin Anaesth* 2010; 23:269-275.
28. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, et al. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004; 57:898-912.
29. Magder S, Bafaqeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. *J Intensive Care Med* 2007; 22:44-51.
30. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001, 7:204-211.
31. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation points: lactate, base deficit, bicarbonate or what? *Curr Opin Crit Care* 2006;12:569-574.
32. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003; 185:485-49.
33. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid/base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003;9:468-73.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

NADOKNADA I IZBOR TEČNOSTI KOD OPEKOTINA

Nada Popović^{1,2}, Marko Marković^{1,2},
Vera Sabljak³, Ana Mandraš⁴,
Ivana Petrov Bojičić⁵, Branko Milošević^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Klinika za infektivne i tropske bolesti,
Klinički Centar Srbije, Beograd

³ Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

⁴ Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić“, Beograd

⁵ Univerzitetska dečja klinika, Beograd

FLUID MANAGEMENT AND CHOICE OF FLUIDS IN BURNS

Nada Popović^{1,2}, Marko Marković^{1,2},
Vera Sabljak³, Ana Mandraš⁴,
Ivana Petrov Bojičić⁵, Branko Milošević^{1,2}

¹ School of Medicine, University of Belgrade

² Clinic for Infectious and Tropical Diseases,
Clinical Center of Serbia, Belgrade

³ Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

⁴ Institute for mother and child care „Dr Vukan Čupić“, Belgrade

⁵ University pediatric Clinic, Belgrade

Sažetak. Opekotina je povreda koja primarno oštećuje kožu i predstavlja jedinu vrstu traume koja se može kvantifikovati procentom površine povređenog tkiva u odnosu na celokupnu površinu tela (total body surface area-TBSA). Nadoknada tečnosti kod velikih opekotinskih povreda ima za cilj održavanje odgovarajuće tkivne perfuzije u ranom postopekotinskom periodu i sprečavanje razvoja opekotinskog šoka. Primena rastvora u dovoljnoj količini je veoma značajna, jer nedovoljno ili prekomerno davanje rastvora pogoršava opšte stanje opečenog i povećava mortalitet. Sve formule za izračunavanje ukupnog volumena tečnosti koji treba nadoknaditi koriste kao parametre procenat opečene površine kože i telesnu težinu. Za izračunavanje količine tečnosti postoji više formula, a najčešće se koristi Parklandova formula. Od kristaloidnih rastvora najčešće se koristi Ringer laktat, a od koloidnih rastvora koriste se albumini i zamrznuta sveža plazma. Hipertoni rastvori u koncentraciji od 180-300 mEq Na/l imaju teoretski mnogo prednosti. Pokazano je da primena antioksidanata smanjuje potrebnu količinu tečnosti. Svi vodiči su bazirani na različitim iskustvima širom sveta, a svaki novi pristup biće rezultat novih iskustava.

Ključne reči: opekotine, formule, rastvori

Summary. A burn is an injury that primarily damages the skin and it is the only type of trauma that can be quantified by percent of damaged tissue in relation to the total body surface. Fluid resuscitation in major burn injuries aims to maintain adequate tissue perfusion in the early after burn period and prevent the development of burn shock. The application of solution in a sufficient quantity is very important, because insufficient or excessive administration of solution deteriorates the general condition of the burn victim and increases mortality. All of the formulas used for calculating the total volume of fluids that need to be resuscitated take into account the parameters of body weight and the percentage of the burned skin surface. There are several formulas used for calculating the volume of fluid, but the one most commonly used is the Parkland formula. From a number of crystalloid solutions the most commonly used fluid is Ringer's lactate, as for colloidal solutions, albumin and fresh frozen plasma are used. Hypertonic solutions, ranging in concentration from 180-300 mEq of sodium per liter, have many theoretic benefits. It has been shown that the use of antioxidants reduce the necessary amount of fluid. All of the guidelines are based on various experiences all over the world, and every new approach will be the result of new experiences.

Key words: burns, formulas, fluids

Uvod

Opekotine su veliki zdravstveni problem u svetu, jer u zemljama u razvoju incidenca povređivanja je značajno veća, dok u razvijenim zemljama lečenje povređenih sa opekotinama je veliko finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem zbog specifičnosti lečenja i dugotrajne rehabilitacije^{1,2}. Opekotina kao trauma se nalazi na četvrtom mestu po učestalosti posle saobraćajnih nesreća, padova i interpersonalnog nasilja³. U svetu oko 11 miliona ljudi svake godine zahteva medicinsku pomoć zbog opekotina. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije oko 195 000 povređenih umre svake godine zbog posledica opekotina⁴. Opekotinske povrede nastaju najčešće slučajnim povređivanjem kod kuće i to žena, dece i osoba starije životne dobi, a muškarci se povređuju najčešće na radnom mestu.

Koža je veoma značajna u održavanju homeostaze i njena uloga je višestruka (zaštitna, termoregulaciona, ekskretorna, metabolička, imunološka, resorptivna, senzitivno-receptivna). Povreda kože koja može nastati pod dejstvom vrela pare i tečnosti, plamena i vrelih predmeta, hemijskih supstanci, električne energije (konduktivne i nekonduktivne), udara groma ili radiozračenjem naziva se opekotina. Procena težine opekotine zavisi od površine i dubine kože koja je zahvaćena, a stepen oštećenja kože zavisi od jačine toplotnog izvora, dužine dejstva (vreme kontakta), vrste štetne nokse, strukture kože gde je delovala toplota, kao i od uzrasta i zdravstvenog stanja povređenog. Opekotina je povreda koja primarno oštećuje kožu i predstavlja jedinu vrstu traume koja se može kvantifikovati procentom (%) površine povređenog tkiva u odnosu na celokupnu površinu tela (total body surface area-TBSA).

Prema dubini opekotine se dele na⁵:

- opekotine I stepena - combustio erythematosi - površna opekotina koju karakteriše crvenilo, edem i bolna osetljivost kože. Kada se crvenilo i otok povuku može doći do deskvamacije površnog sloja epiderma.

- opekotine II stepena - combustio bullosa - dele se na površinske (II A) i duboke (II B). Kod površinskih opekotina postoji diskoloritet kože (crvena, ružičasta ili mrka), a oštećen je epidermis i površinski sloj derma. Dolazi do formiranja bula tj. plikova koji nastaju zbog odlublivanja površinskog sloja epiderma od bazalnog sloja i plazmoreje. Kod dubokih opekotina II stepena zahvaćen je duboki

sloj derma. Koža je vlažna, otečena, a boja kože može biti crvenkastosmeđa do sivobeličasta.

- opekotine III stepena - combustio necrosa - u zahvaćenoj koži nastaju nekrotične promene. Koža je suva, neosetljiva i voštana. Vide se smeđe-žute kruste-eshare koje su bezbolne i neosetljive na dodir. Postoji tromboza krvnih sudova.

Četvrti stepen je karbonifikacija gde su zahvaćeni mišići, kosti i zglobovi. Nastala oštećenja su ireverzibilna.

Prema površini opečene kože opekotine se dele na:

- lake - opečena površina kože je <10% kod dece, kod odraslih <15%

- umereno teške - opečena površina kože je 10-20% kod dece, kod odraslih 15-25%

- teške - opečena površina kože je >20% kod dece, kod odraslih >25%

- kritične (ekstenzivne) - opečena površina kože je >60%.

U teške opekotine se ubrajaju i opekotine III stepena ako je zahvaćena površina kože >10%, opekotine neurogenih zona, cirkumferentne opekotine ekstremiteta, inhalacione povrede i opekotine koje zahvataju 5% površine kože kod dece ispod dve godine starosti.

Američko udruženje za opekotine⁶ dalo je kriterijume za hospitalizaciju povređenih sa opekotinama, a to su:

- opekotine II stepena koje zahvataju više od 10-15% TBSA kod povređenih koji su mlađi od 10 godina ili stariji od 50 godina ili opekotine III stepena koje zahvataju od 3 do 5% TBSA

- opekotine II stepena koje zahvataju više od 15% TBSA kod povređenih koji su stari između 10 i 50 godina ili opekotine III stepena koje zahvataju 5% TBSA ili više

- opekotine II i III stepena na licu, šakama, stopalima i genito-perinealne regije ili opekotine koje zahvataju kožu na velikim zglobovima

- opekotine III stepena koje su veće od 5% TBSA nezavisno od starosti

- opekotine koje su nastale dejstvom električnog udara ili udara groma

- hemijske opekotine

- inhalacione povrede

- opekotine sa pridruženim povredama

- opekotine pacijenata koji boluju od drugih bolesti (šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti itd.)

Inicijalni pristup povređenom sa opekotinama je isti kao kod svakog pacijenta sa traumom.

Prioritet je obezbediti prohodnost disajnog puta, uspostaviti venski put i plasirati urinarni kateter. Veoma je važno dobro proceniti da li je potrebna endotrahealna intubacija, naročito kod povređenih sa inhalacionom povredom, jer tokom perioda nadoknade cirkulatornog volumena može doći do značajnog razvoja edema i problema intubacije.

Patofiziološke promene

Kod opekotine postoje lokalne promene koje su kod većih opekotina praćene sistemskom reakcijom organizma koja narušava homeostazu skoro svih organa i organskih sistema, zbog čega je sve češće koristi termin "opekotinska bolest". Nastaje poremećaj funkcije endokrinog, kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog sistema, nastaju hematološki poremećaji, hidroelektrolitne promene, metabolički poremećaji i poremećaj bubrežne funkcije. Lokalno nastaju promene u tkivu koje se opisuju kao:

1. centralna zona ili zona nekroze u kojoj je najjači termički efekat, a promene koje nastaju u njoj su ireverzibilne jer su ćelije u toj zoni izumrle

2. zona staze je deo oštećenog tkiva koji se nalazi oko centralne zone, a karakteriše se inflamatornom reakcijom i oslobađanjem medijatora zapaljenja kao što su prostaglandini, tromboksani, histamin, bradikinin i azot monoksid koji povećavaju propustljivost kapilara što dovodi do stvaranja edema koji se može razvijati čak i do dvanaest sati od povrede. Oslobođeni inflamatorni i vazoaktivni medijatori odgovorni su za lokalnu vazokonstrikciju, sistemsku vazodilataciju i povećanu kapilarnu propustljivost⁷. Oksidanti izazivaju oštećenje endotela krvnih sudova što takođe povećava propustljivost kapilara i potpomaže razvoj edema. U patofiziologiji edema ne treba zaboraviti ni uticaj toksičnih jedinjenja kao što su lipidni peroksidi, a takođe termička povreda je praćena bolom i oslobađanjem medijatora koji povećavaju kapilarnu propustljivost i povećavaju edem.

Lokalnu tkivnu hipoksiju prati reperfuzija koja nastaje posle nadoknade volumena koju karakteriše aktivacija komplementa i velika produkcija visokoreaktivnih kiseoničkih radikala (reactive oxygen species - ROS) koji dovode do značajnog oštećenja ćelijskih struktura⁸. U normalnim uslovima, kao produkti metabolizma kiseonika, ROS se stvaraju i imaju važnu ulogu u ćelijskoj homeostazi. Međutim, u uslovima oksidativnog stresa njihov nivo se dramatično povećava što za

posledicu ima oštećenje ćelija. Zbog oštećenja ćelija enzimi kao što su katalaze, alfa-1-mikroglobulin, glutation peroksidaze, laktoperoksidaze i drugi ne mogu da spreče oštećenja koja nastaju kao posledica prisustva visokog nivoa reaktivnih kiseoničkih radikala.

Formule i tečnosti za nadoknadu volumena

Nadoknada tečnosti kod velikih opekotinskih povreda ima za cilj održavanje odgovarajuće tkivne perfuzije u ranom postopekotinskom periodu u kome nastaje hipovolemija zbog stalne ekstrasvazacije tečnosti iz intravaskularnog prostora u intersticijum i sprečavanje razvoja opekotinskog šoka koji je kombinacija distributivnog, hipovolemijskog i kardiogenog šoka⁷. Disbalans hidrostatskih i onkotskih sila favorizuju prelazak tečnosti i plasma proteina u intersticijum, što za posledicu ima razvoj hipovolemije i hemokoncentracije zbog čega je rana nadoknada cirkulatornog volumena od esencijalne važnosti. Primena infuzionih rastvora u dovoljnoj količini je veoma značajna, jer nedovoljno ili prekomerno davanje rastvora pogoršava opšte stanje opečenog i povećava mortalitet.

Sve formule za izračunavanje ukupnog volumena tečnosti koji treba nadoknaditi koriste kao parametre procenat opečene površine kože i telesnu težinu. Za određivanje veličine opečene površine koristi se Land-Broderov (Lund-Browder) dijagram koji je mnogo precizniji od Valasovog (Wallace) pravila devetke koji se češće koristi. Za brzu procenu može se koristiti pravilo dlana.

Za izračunavanje količine tečnosti koja je potrebna za nadoknadu volumena koristi se više formula. Poslednjih trideset godina razvijene su mnogobrojne formule i njihove modifikacije pomoću kojih se izračunava potrebna količina tečnosti za nadoknadu volumena kod opekotinskih povreda. Međutim, te formule služe samo kao vodiči, a aktuelna istraživanja se bave usavršavanjem postojećih formula da bi se izbegla prekomerna ili nedovoljna upotreba tečnosti⁹. Koup (Cope) i Mur (Moore) prvi su dali postulat za reanimaciju povređenih sa opekotinama i računali su telesnu težinu povređenih i veličinu opekotine, a Bakster (Baxter) i Šajrs (Shires) su određivali količinu tečnosti za nadoknadu cirkulatornog volumena računajući telesnu težinu i %TBSA¹⁰. Njihova formula postala je poznata kao Parklandova formula po medicinskom kompleksu koji se zvao

Parkland u Dalasu u kom su radili eksperimente¹¹. Formule koje su uvedene šezdesetih i sedamdesetih godina efikasno se koriste u celom svetu¹², a u Velikoj Britaniji i Irskoj 78% odeljenja za opekotine koristi Parklanovu formulu¹³.

Formule za nadoknadu volumena su:

- Parkland formula-najčešće se koristi
- Parkland formula-modifikovana
- Brukova (Brooke) formula
- Brokova formula-modifikovana
- Evans formula

Parklandova formula

Kada se primenjuje Parklandova formula u prvih 24h treba dati Ringer laktat (RL) 4 ml/kg/% opečene površine (OP) za odrasle i 3 ml/kg/%OP za decu. Prvih 8h dati 50% izračunatog volumena tečnosti, a ostatak narednih 16h. Za decu je potrebno izračunatoj količini RL dodati još 4 ml/kg za decu težine do 10 kg, za težinu od 10-20 kg količina tečnosti koja se dodaje je 40 ml+2 ml/kg, a deci preko 20 kg dati 60 ml+1ml/kg.

Sledećih 24h daju se koloidi i glukoza i to 0.5 ml koloida/kg/%OP i potrebno je održavati diurezu kod odraslih od 0.5-1 ml/kg/h, a kod dece od 1-1.5 ml/kg/h.

Kada se primenjuje modifikovana Parklandova formula daje se RL prvih 24h 4 ml/kg/%OP za odrasle, a sledećih 24h daju se 5% albumini od 0.3-1 ml/kg/%OP/16h.

Brukova formula

Brukova formula podrazumeva primenu Ringer laktat 1.5 ml/kg/% OP i 0.5 ml/kg/% OP koloida prvih 24h. Daje se i 2 000 ml glukoze. Sledećih 24h daje se RL 0.5 ml/kg/% OP, 0.25 ml/kg/% OP koloida i 2 000 ml glukoze. Primena modifikovane Brukove formule podrazumeva primenu RL 2 ml/kg/% OP za odrasle, a za decu 3 ml/kg/%. Sledećih 24h daju se samo koloidi i to 0.3-0.5 ml/kg/% OP. Rastvor glukoze dodati i održavati zadovoljavajuću diurezu.

Evansova formula

Neki centri za opekotine imaju dobra iskustva sa primenom Evansove formule kada se u prvih 24h daju kristaloidi 1 ml/kg/%OP, koloidi 1 ml/kg/%OP i 2 000 ml glukoze. Sledećih 24h daju se kristaloidi

0.5 ml/kg/% OP, koloidi 0.5 ml/kg/% OP. Rastvor glukoze dodati i održavati zadovoljavajuću diurezu.

Monafo formula

Po toj formuli koristi se rastvor koji sadrži 250 mEq Na, 150 mEq laktata i 100 mEq hlor. Količina tečnosti se određuje prema diurezi. U sledeća 24h rastvor se titrira sa 1/3 fiziološkog rastvora prema diurezi.

Važno je naglasiti da kliničari treba da prate povređenog i prilagođavaju količinu tečnosti nezavisno od izbora formule jer može doći ili do preopterećenja ili do nedovoljne nadoknade tečnosti ukoliko se ne prati opšte stanje povređenog sa opekotinom¹⁴.

U vodičima za parenteralnu primenu rastvora koji se danas koriste¹⁵ nalaze se preporuke Američkog udruženja za opekotine koje podrazumevaju parenteralnu primenu rastvora uvek kada je opekotinom zahvaćeno više od 20% TBSA; da se najčešće koriste formule koje podrazumevaju primenu kristaloida 2-4 ml/kg/% OP prvih 24h; da treba održavati diurezu kod odraslih od 0.5-1 ml/kg/h, a kod dece od 1-1.5 ml/kg/h; da za decu treba izračunati količinu tečnosti koju dodajemo onoj koja je izračunata prema formuli i da je potrebna veća količina tečnosti za povređene sa teškim opekotinama i inhalacionim povredama. Enteralni unos tečnosti treba uvek razmotriti kada je opekotinska površina mala, a povređeni svestan i nema povredu gastrointestinalnog trakta.

Aktuelna istraživanja koja se bave usavršavanjem postojećih formula imaju za cilj prevenciju komplikacija kod upotrebe većih količina tečnosti tokom reanimacije povređenih sa opekotinama. Takođe, izbor i sastav tečnosti koji se primenjuju predmet su velikog interesovanja, sa posebnim osvrtom na vreme primene koloida i hipertoničnih rastvora¹⁶. Tokom ranog postopekotinskog perioda kada nastaju različite patofiziološke promene odgovarajuća primena tečnosti je veoma značajna. Idealna nadoknada tečnosti podrazumeva efektivnu nadoknadu volumena, bez neželjenih efekata. Još uvek postoje različita mišljenja i debate o vrsti tečnosti koju treba dati kod velikih, umereno teških i teških opekotina prvih 24h posle povrede¹⁷. Sve tečnosti koje se koriste za nadoknadu volumena kod povređenih sa opekotinama (kristaloidi, hipertonični rastvori, koloidi) imaju svoje prednosti i mane. Nijedna od njih nije idealna, ali nije ni superiorna u odnosu na druge.

Kristaloidni rastvori

Najčešće korišćen kristaloidni rastvor za inicijalnu reanimaciju povređenih sa opekotinama je Ringer laktat. Mogu se koristiti Hartmanov i fiziološki rastvor. Prednost RL u odnosu na fiziološki rastvor je u nižoj koncentraciji jona Na (130 mEq/l /154 mEq/l) i višoj vrednost pH (6.5/5.0) što je bliže fiziološkim vrednostima. Primena velike količine fiziološkog rastvora može izazvati hipernatrijemiju, hiperhloremijsku acidozu i incidenca bubrežne insuficijencije je povećana¹⁸, a RL može povećati produkciju ROS i uticati na koagulaciju¹⁹. U nekim centrima za opekotine koristi se multielektrolitni kristaloidni rastvor Plazmalyte kao inicijalni rastvor, ali zbog visoke cene nije u širokoj upotrebi. Ipak, u najvećem broju centara za opekotine kao inicijalna tečnost za nadoknadu volumena kod povređenih sa opekotinama koristi se RL²⁰.

Koloidni rastvori

Tačno vreme i da li dodati koloide u prvih 24h još uvek je predmet mnogih rasprava i diskusija. Ranije se mislilo da koloidne rastvore ne treba ordinirati povređenim sa opekotinama tokom prvih 24h. Smatrano je da koloidi „cure” kroz previše propustljive kapilare u intersticijum povlačeći još više tečnost u njega i na taj način povećavaju edem. Međutim, nove studije su pokazale da je smanjen mortalitet povređenih koji su primali albumine tokom prvih 24h posle opekotine što je potvrđeno multivarijantnom analizom i da dolazi do smanjenja intraabdominalnog pritiska kada se ordinira zamrznuta sveža plazma povređenima sa opekotinama koje zahvataju 50% površine^{21,22}. Neki centri su pristalice primene zamrznute sveže plazme jer se nadoknađuju svi plazma proteini, a ne samo albumini. Vodiči daju preporuku i to 0.5-1 ml/kg/%OP za prvih 24h, ali se počinje od 8-10h od povrede uz RL. Lorens (Lawrence) i saradnici su pokazali u njihovoj studiji da dodatak koloida uz količinu tečnosti dobijenu Parklandovom formulom značajno smanjuje satnu potrebu za nadoknadom tečnosti i dovodi do adekvatne raspodele tečnosti²³. Upotreba sintetičkih koloida budi veliku pažnju tako da su rađena istraživanja koja su pokazala da kliničari moraju biti oprezni kada ordiniraju veće količine, a takođe je uočen trend rasta renalne insuficijencije i mortaliteta, ali bez statističke značajnosti^{24,25,26}. Upotreba Dextrana nije dala značajne rezultate. Najveću korist od

koloida i manjih volumena tečnosti za nadoknadu imaju povređeni sa više od 40% opekotina, gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa kardiološkim komorbiditetom. Suština davanja albumina 5% ili 25% je da se održi nivo albumina preko 20.

Hipertoni rastvori

U želji da se smanji prekomerna upotreba tečnosti kod povređenih sa opekotinama neki istraživači su koristili hipertone slane rastvore same ili u kombinaciji sa koloidima. Istraživanja su pokazala da je primenjena ukupna količina tečnosti bila manja kod opečenih koji su dobijali hipertoni rastvor, ali ta razlika nije bila statistički značajna^{27,28}. Hipertoni rastvori u koncentraciji od 180-300 mEq Na/l imaju teoretski mnogo prednosti. Davanjem ovih rastvora se povećava osmotski gradijent i mobilise tečnost u vaskularni prostor, ali je neophodan dobar monitoring serumskog Na. Da bi se izbegli rizici od hipernatrijemije neke ustanove u RL dodaju 50 mEq Na bikarbonata po boci pa je koncentracija Na 180 mEq i to daju u prvih 8h. Najveći benefit od hipertoničnih rastvora imaju opečeni sa najmanjom kardiorespiratornom rezervom, opečeni sa inhalacionom povredom i povređeni sa opečenom površinom većom od 40%.

Najnovija istraživanja usmerena su i na upotrebu antioksidanata, jer su neke studije pokazale da primena visokih doza vitamina C (66 mg/kg/h) smanjuje potrebnu količinu tečnosti u prvih 24h od povrede²⁹.

Za nadoknadu volumena koriste se mnogobrojne formule sa primenom različitih volumena i rastvora kristaloida ili kombinacija kristaloid-koloid, ali do danas nema preporuke koji je pristup najbolji³⁰.

Zaključak

Pravilna nadoknada volumena je i dalje veliki izazov za kliničare koji rade u centrima za opekotine. Povećan volumen primenjenih kristaloidnih rastvora sada je prepoznat od strane zdravstvenih radnika i čine se veliki naponi i istraživanja da se smanji primena viška tečnosti kada je to moguće. Još uvek se proučavaju pristupi i razmenjuju iskustva sa ciljem da se ograniči primena kristaloidnih rastvora u inicijalnoj fazi reanimacije korišćenjem vazoaktivnih lekova, koloida, antioksidanata i plazmafereze. Mada je bilo značajnih ispitivanja radi pronalaženja alternativa, krajnji konsenzus Američkog udruženja za

opekotine potiče iz 2008. godine i on zadržava još uvek naglasak na primeni kristaloida tokom prvih 24h.

Literatura:

1. Forjuoh SN. Burns in low- and middle-income countries: a review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Burns* 2006; 32:529.
2. Peck MD, Kruger GE, van der Merwe AE, et al. Burns and fires from non-electric domestic appliances in low and middle income countries. Part I. The scope of the problem. *Burns* 2008; 34:303.
3. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization, Geneva 2008, www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (Accessed on April 02, 2010).
4. WHO Burns Fact Sheet #365, May 2012, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/index.html>.
5. Papini R. Management of burn injuries of various depths. *BMJ*. 2004; 329:158-160.
6. American Burn Association (ABA). Burn Center Referral Criteria. ABA Web site. <http://www.ameriburn.org/BurnUnitReferral.pdf>. 2009.
7. Haberal M, Abal A, Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. *Indian J Plast Surg*. 2010;43(Suppl): S29-S36.
8. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40:398-406.
9. Tricklebank S. Modern trends in fluid therapy for burns. *Burns*. 2009; 35:757-767.
10. Cope O, Moore FD. The redistribution of body water and the fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg*. 1947; 126:1010-1045.
11. Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann N Y Acad Sci*. 1968; 150(3):874-894.
12. Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns*. 2009; 35:4-14.
13. Baker RH, Akhavan MA, Jallali N. Resuscitation of thermal injuries in the United Kingdom and Ireland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60:682-685.
14. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II-assessment and resuscitation. *BMJ*. 2004; 329(7457):101-103.
15. Pham T, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care and Res*. 2008; 29:257-266.
16. Endorf FW, Dries DJ. Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; 19:69.
17. Tricklebank S. Modern trends in fluid therapy for burns. *Burns*. 2009; 35:757-767.
18. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007; 62:636-639.
19. Koustova E, Stanton K, Gushchin V, Alam HB, Stegalkina S, Rhee PM. Effects of lactated Ringer's solutions on human leukocytes. *J Trauma*. 2002; 52:872-878.
20. Sakallioğlu AE, Haberal M. Current approach to burn critical care. *Minerva Med*. 2007;98:569-573.
21. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns*. 2007; 33:25-30.
22. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma*. 2005; 58:1011-1018.
23. Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep" *J Burn Care Res*. 2010; 31:40-47.
24. Vlachou E, Gosling P, Moiemmen NS. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation- A prospective randomized controlled trial. *Burns*. 2010; 36:984-991.
25. Bechir M, Puhan MA, Neff SB, et al. early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury. *Crit Care*. 2010; 14:R123.
26. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2:CD000567.
27. Belba MK, Petrela EY, Belba GP. Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J Emerg Med*. 2009; 27:1091-1096.
28. Oda J, Ueyama M, Yamashita K, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma*. 2006; 60:64-71.
29. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: A retrospective review. *J Burn Care Res*. 2011; 32:110-117.
30. James MF. Place of the colloids in fluid resuscitation of the traumatized patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 107(5):693-702.

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

FARMAKOLOŠKE I MEHANIČKE MERE PROFILAKSE VENSKOG TROMBOEMBOLIZMA U JEDINICAMA INTENZIVNOG LEČENJA

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ljubica Jovanović²,
Ivana Živković², Milan Apostolović^{1,3},
Miodrag Vukčević^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

³ Institut za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica"

⁴ Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa"

⁵ Srpska akademija nauka i umetnosti,
Odbor za kardiovaskularnu patologiju

PHARMACOLOGICAL AND MECHANICAL PROPHYLACTIC MEASURES OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN INTENSIVE CARE UNITS

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ljubica Jovanović²,
Ivana Živković², Milan Apostolović^{1,3},
Miodrag Vukčević^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ School of Medicine University of Belgrade

² Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

³ Institute for orthopedic-surgery "Banjica"

⁴ Medical center "Bežanijska kosa"

⁵ Serbian Academy of Science and Arts,
Committee on Cardiovascular pathology

Sažetak. *Venski tromboembolizam (VTE) predstavlja čestu potencijalno životno opasnu komplikaciju kod bolesnika hospitalizovanih u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL). Bolesnici hospitalizovani u JIL vrlo često imaju višestruke faktore rizika za VTE koji multipliciraju rizik od nastanka tromboza. Standardne mere profilakse VTE u ovih bolesnika su često neefikasne i predstavljaju samo parcijalnu zaštitu. Stoga, fokus savremenog principa profilakse VTE se pomera na kombinovanu primenu mera mehaničke profilakse VTE i optimalni modalitet farmakotromboprofilakse u odgovarajućoj dozi.*

Pored identifikacije faktora rizika za venski tromboembolizam i procene rizika od krvarenja potrebno je kao optimalni terapijski pristup primeniti i opšte mere prevencije VTE poput: sprečavanja dehidracije, ranog uklanjanja centralnih venskih katetera, posebno multilumenskih i onih plasiranih u femoralne vene, mere mehaničke profilakse kao jedinog metoda kada je farmakoprofilaksa kontraindikovana ili u kombinaciji sa farmakoprofilaksom, što predstavlja zlatni standard u bolesnika sa visokim rizikom od VTE.

Modalitet tromboprofilakse treba prilagoditi dinamički određenom nivou renalne funkcije, telesnoj masi bolesnika, naročito vodeći računa da li kod bolesnika postoji neko urođeno ili stečeno trombofilno stanje ili aktivno maligno oboljenje.

Summary. *Venous tromboembolism (VTE) represents a potentially life-threatening complication in patients admitted to intensive care units (ICU). ICU patients often have multiple risk factors for VTE increasing the risk of thrombosis. The standard VTE prophylactic measures are often ineffective, providing only partial prevention. Therefore, the focus of the contemporary VTE prophylaxis has been shifted to the combined administration of mechanical VTE prophylactic measures and optimal VTE pharmacological thromboprophylaxis modalities with optimal dosage.*

Besides identifying the risk factors for VTE and assessing the risk of bleeding, an optimal therapeutic method also requires administering general measures of VTE prophylaxis such as dehydration prevention, early removal of central venous catheters, especially of the multilumen ones and those placed in the femoral veins, mechanical prophylactic measures as the only possible method when pharmacoprophylaxis is contraindicated or in combination with pharmacoprophylaxis, which represents the gold standard in patients at high risk of VTE.

Thromboprophylactic modalities are to be adapted to the patient's dynamically determined renal function level and body mass, particularly taking into account whether the patient has congenital or acquired thrombophilia or an active malignancy.

Ključne reči: tromboembolizam, profilaksa, jedinice intenzivnog lečenja

Key words: biomarkers, sepsis, organ insufficiency, genomics, modern technologies

Uvod

Tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) su česte i ozbiljne komplikacije bolesnika hospitalizovanih u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) sa incidencom do 80%, naročito u onih posle značajnih trauma, neurohirurških intervencija, povreda kičmene moždine.^{1,2} U duplo slepoj placebo kontrolisanoj randomizovanoj studiji profilakse TDV koja je obuhvatala 791 bolesnika u JIL, Doppler ultrazvučnim pregledima u 31% bolesnika kontrolne grupe registrovana je TDV a u 5% embolija pluća.² Kontrastnom venografijom u randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji u bolesnika lečenih od egzacerbacije HOBP mehaničkom ventilacijom, nađeno je da TDV ima 28% bolesnika od kojih je u 8% nađena proksimalna TDV.² Incidenca tromboza u raznim prospektivnim studijama hospitalizovanih u JIL varira između 13% i 31%.² Bolesnici sa ultrazvučnim pregledom dokumentovanom TDV imaju značajno veću frekvencu nastanka plućnih embolija tokom hospitalizacije (11,5% prema 0%). Čak i male plućne embolije u kritično obolelih bolesnika sa redukovanom kardiorespiratornom rezervom mogu biti loše tolerisane, nekada i fatalne.² Podatak da venski tromboembolizam značajno doprinosi mortalitetu hospitalizovanih u JIL ilustruju rezultati nekih studija u kojima je utvrđeno da su znaci plućne embolije potvrđeni u 7-27% obdukovanih bolesnika. Klinička sumnja

na postojanje plućne embolije je zaživotno bila postavljena u samo 30% bolesnika.²

Faktori rizika za nastanak venskog tromboembolizma

U patogenetskom smislu u nastanku venskog tromboembolizma (VTE) kod obolelih u JIL značajnu ulogu imaju sva tri elementa Virchowljeve trijade (venska staza, povreda endotela i hiperkoagulabilno stanje). Predisponirajuća stanja za nastanak venske staze su: vezanost za postelju, smanjena mobilnost usled mehaničke ventilacije, hirurške intervencije i značajnih nehirurških bolesti, kao što je kongestivna srčana slabost, hronična opstruktivna bolest pluća. Gotovo kod svakog bolesnika postoji neki od razloga za ozledu endotela krvnog suda, kao što je trauma, hirurška intervencija, plasirani venski kateteri. Ozleda endotela stimuliše agregaciju trombocita i aktivaciju koagulacione kaskade koja rezultira u stvaranju fibrina. Hiperkoagulabilnosti krvi doprinosi postojanje različitih stečenih deficita antikoagulantnih proteina, povišene koncentracije i aktivnosti koagulacionih medijatora, odnosno faktora koagulacije i reaktanata akutne faze.¹

Bolesnici hospitalizovani u JIL istovremeno imaju više faktora rizika za VTE od kojih su najznačajniji: hirurška intervencija, trauma, imobilnost, prisustvo centralne venske linije, mehanička ventilacija i drugi koji su navedeni u Tabeli 1.

Tabela 1. Klinički faktori rizika za venski tromboembolizam u bolesnika hospitalizovanih u jedinicama intenzivnog lečenja²

PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI ZA NASTANAK VTE PRISUTNI PRE HOSPITALIZACIJE	
Nedavna hirurška intervencija	Trauma, opekotine
Malignitet i terapija maligniteta	Sepsa
Imobilizacija i vezanost za postelju	Šlog, povreda kičmene moždine
Godine starosti	Srčana i respiratorna insuficijencija, ozbiljna nehirurška bolest
Trombofilije	
Prethodni VTE	Trudnoća i puerperijum
Primena estrogena	Gojaznost
DODATNI FAKTORI RIZIKA ZA VTE NASTALI TOKOM HOSPITALIZACIJE U JIL	
Centralne venske linije	Sepsa
Šok i hipotenzija dehidratacija, hiperviskozna stanja	Primena transfuzija krvi i više od 5L kristaloida dnevno
DIK, HIT, nefrotski sindrom	Inflamatorna stanja
Farmakološka sedacija i paraliza	Mehanička ventilacija

Legenda: DIK-diseminovana intravaskularna koagulacija, HIT-heparinom indukovana trombocitopenija

Prediktori za nastanak VTE u JIL su: godine starosti, prethodni VTE, malignitet, značajna trauma, produženo lečenje u JIL, mehanička ventilacija, upotreba paralitičkih lekova, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score), potreba za hitnim hirurškim intervencijama, insercija femoralnih venskih katetera i kontra-indikacije za primenu trombopofilakse.²

Određene specifičnosti problematike u trombopofilaksi venskog tromboembolizma u jedinicama intenzivnog lečenja

U tri nerandomizovane studije utvrđen je visok stepen TDV (12-33%) u bolesnika hospitalizovanih u JIL koji su dobili profilaksu. Duplo slepa placebom kontrolisana studija, koja je za detekciju TDV koristila obeleženi intravenski fibrinogen, pokazala je da profilaksa nefrakcionisanim heparinom dva puta dnevno smanjuje relativni rizik za 55% (13% sa nefrakcionisanim heparinom prema 29% sa placebom).¹ Druga studija na 223 bolesnika sa respiratornom insuficijencijom i HOBP pokazala je da nadroparin u dozama prilagođenim telesnoj masi u odnosu na placebo redukuje relativni rizik od nastanka TDV za 45% (15% sa nadroparinom prema 28% sa placebom).¹ Meta-analiza je pokazala trend ka smanjenju TDV u bolesnika koji su dobijali nefrakcionisani heparin tri puta dnevno u odnosu na one koji su ga dobijali dva puta dnevno (3,01% prema 5,4% na hiljadu bolesnika dnevno).¹ Uprkos upotrebi trombopofilakse sa malim dozama nefrakcionisanog heparina ili intermitentnom pneumatskom kompresijom u do 28% bolesnika hospitalizovanih u JIL utvrđena je TDV donjih ekstremiteta, a u do 5% TDV gornjih ekstremiteta na strani gde su bili implantirani centralni venski kateteri.^{1,3} Od 24% bolesnika koji su razvili TDV 73% je primalo heparinsku trombopofilaksu, a u 27% je korišćena intermitentna pneumatska kompresija.¹

Međutim, vrlo su interesantni podaci studija u kojima su tokom trombopofilakse dalteparinom i enoksaparinom rutinski merene aktivnosti anti-Xa (premda to preporuke ne zahtevaju u standardnim slučajevima). Adekvatni referentni opseg u farmakotrombopofilaksi niskomolekularnim heparinima je 0,1-0,3 ij/ml. Zapaženo je, naročito pri upotrebi trombopofilaktičke doze enoksaparina od 40mg, da su anti-Xa koncentracije subterapijske

u 28% bolesnika u četvrtom satu nakon injekcije, u 67% nakon 12h i u 83% nakon 24h.¹ Druga studija bila je fokusirana na farmakokinetiku niskomolekularnih heparina primenjenih u edematoznih i needematoznih traumatizovanih bolesnika u JIL lečenih enoksaparinom u dozi 30mg dva puta dnevno. Edematozni bolesnici definišu se porastom telesne mase za 10kg od prijema i prisustvom značajnih perifernih edema. Referentni rang adekvatne antitrombotske aktivnosti enoksaparina definisan je nivoom većim od 0,1 ij/mL anti-Xa aktivnosti. Procenat anti-Xa aktivnosti >0,1 ij/mL 4h posle primene je bio 100% u needematoznoj grupi i 40% u edematoznoj grupi (p=0,004). Nakon 8h od primene u needematoznoj grupi 36% je imalo adekvatne koncentracije, dok je u edematoznoj grupi svega 10% imalo koncentracije u propisanom opsegu. Nakon 12h od primene svega 18% u needematoznoj grupi je bilo u adekvatnom opsegu, a nijedan bolesnik iz edematozne grupe nije imao odgovarajući profilaktički nivo anti-Xa¹. Studija je ukazala na neophodnost da se trombopofilaksa primenjuje u odnosu na individualne karakteristike posebno imajući na umu pojavu značajnih edema ili drugih faktora koji mogu ometati supkutanu apsorpciju leka.¹ Naravno da u takvih bolesnika, mere mehaničke profilakse takođe mogu imati značajnu ulogu. Mehanička trombopofilaksa je posebno indikovana u bolesnika sa gastrointestinalnim krvarenjem, povredama ili unutrašnjim ili spoljašnjim krvarenjem kao i tokom perioda kada se primena niskomolekularnih heparina odnosno farmakotrombopofilakse ne preporučuje, naročito u perioperativnom periodu. Mehanička trombopofilaksa je jedina opcija za bolesnike sa visokim rizikom od krvarenja, ali farmakopofilaksu treba uvesti čim se rizik od krvarenja smanji.¹

Opšti principi trombopofilakse venskog tromboembolizma u JIL

Savetuje se da se profilaksa tromboembolizma u JIL pridržava sledećih principa:

1. U svih bolesnika hospitalizovanih u JIL neophodno je razmotriti tromboembolijski rizik i modalitet trombopofilakse.
2. Trombopofilaksu treba započeti što je moguće ranije.
3. Odluka o modalitetu profilakse treba da

bude individualizovana na bazi rizika bolesnika od krvarenja i tromboze. Najveći rizik od nastanaka venske tromboze (40-80% bolesnika) nose artroplastika kuka, kolena, fraktura kuka, major trauma i povrede kičmene moždine.¹ Umereni rizik za nastanak venske tromboze postoji kod opštih hirurških bolesnika, „vezanosti” za krevet i nehirurških bolesti (10-40%).¹ Niske doze nefrakcionisanog heparina su odgovarajuće kod bolesnika sa malim ili umerenim rizikom od tromboze, dok se niskomolekularni heparini preporučuju kod bolesnika sa višim rizikom od tromboza, kao što su oni sa značajnim traumama ili posle ortopedskih procedura. Za bolesnike sa visokim rizikom od krvarenja mere mehaničke profilakse graduisanim kompresivnim antiembolijskim čarapama ili u kombinaciji sa intermitentnom pneumatskom kompresijom savetuju se dok se rizik od krvarenja ne smanji.²

4. Modalitet tromboprofilakse trebalo bi procenjivati svakodnevno i menjati u skladu sa kliničkim stanjem bolesnika.

5. Tromboprofilaksu treba obezbediti i tokom procedura sa visokim rizikom od krvarenja. Uklanjanje epiduralnih katetera treba da koincidira sa minimalnim antikoagulantnim efektom tromboprofilakse, imajući na umu da se mogu koristiti određeni modaliteti mehaničke tromboprofilakse.

6. Rutinski skrining asimptomatskih TDV se ne preporučuje.

7. Pri otpustu iz JIL potrebno je preporučiti adekvatni nastavak tromboprofilakse.

8. Svaka JIL treba da ima pisani protokol tromboprofilakse koji se periodično ažurira.²

9. Na uspeh tromboprofilakse utiče edukacija bolesnika i zdravstvenih radnika.²

Principi tromboprofilakse kod posebnih grupa bolesnika (sa renalnom insuficijencijom, gojaznošću i malignitetom)

Kod bolesnika u JIL moraju se sagledati potrebe posebnih grupa bolesnika kao što su bolesnici sa renalnom insuficijencijom, gojazni i bolesnici sa malignitetima.

Procenjuje se da 20-40% bolesnika u JIL ima **renalnu insuficijenciju** sa klirensom kreatinina <30ml/min.¹ Poznato je da renalna insuficijencija smanjuje klirens niskomolekularnih heparina i povećava rizik od krvarenja, dok na klirens nefrakcionisanih heparina bubrežna funkcija ne utiče jer se metabolišu preko retikuloendotelnog sistema i preko bubrega.⁴

U bolesnika sa blagom (klirens kreatinina 50-80ml/min) i umerenom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30-50ml/min) nakon ponavljanih subkutanijih injekcija enoksaparina 40mg dnevno anti-Xa aktivnost se granično povećava. U bolesnika sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <30ml/min) anti-Xa aktivnost se povećava za 65% nakon ponavljanijih dnevnih doza enoksaparina 40mg, pa se savetuje prilagođavanje profilaktičke i terapijske doze.⁵

Prospektivna studija na 138 bolesnika u JIL sa značajnom renalnom insuficijencijom definisanom klirensom kreatinina <30ml/min i onih na hemodijalizi koji su dobijali 5000 i.j. dalteparina jednom dnevno nije pokazala da dolazi do bioakumulacije ovog leka definisanim nivoom većim od 0,4 ij/ml. Ovi rezultati su sugerisali da dalteparin može obezbediti adekvatan profilaktički nivo anti-Xa aktivnosti bez povećanja rizika od krvarenja u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom.

Tabela 2. Simplificirano doziranje enoksaparina prema stepenu renalne funkcije (profilaktički režim)^{5,6,7}

PROFILAKTIČKI REŽIM DOZIRANJA	
Klirens kreatinina ≥ 30ml/min	Klirens kreatinina < 30ml/min
2x30mg/24h s.c. (USA) ⁽¹³⁾	30mg/24h s.c. ⁽¹³⁾
40mg/24h s.c. (EU) ⁽¹³⁾	20 mg/24h s.c. *
40 mg/24h s.c.* 20 mg/24h s.c. *	

Tabela 3. Doziranje dalteparina u zavisnosti od stepena renalne insuficijencije⁸

KLIRENS KREATININA	PROFILAKTIČKA PRIMENA
≥ 30 ml/min	Nije navedena potreba za redukcijom doze 2500-5000 ij dnevno s.c.
< 30ml/min	Doziranje prema anti-Xa aktivnosti

Na osnovu zvaničnih karakteristika produkta nadroparina predložena je korekcija doza u zavisnosti od stepene oštećenja renalne funkcije (tabela 4).⁹ Primena terapijskih doza nadroparina kontraindikovana je u bolesnika sa teškom renalnom insuficijencijom, te se savetuje primena nefrakcionisanog heparina. U preventivnim dozama se generalno ne preporučuje upotreba nadroparina u bolesnika sa teškom renalnom insuficijencijom, a posebno kod starijih od 65 godina koji koriste acetilsalicilnu kiselinu, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i dekstran. U bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom lekar treba da redukuje dozu nadroparina, zavisno od individualnog rizika bolesnika ka trombozi ili hemoragiji (hepatička insuficijencija, teška arterijska hipertenzija, anamneza peptičkog ulkusa, vaskularna lezija horioretine, nakon operacija na mozgu, kičmenoj moždini, oku i sl.). Specifični monitoring ispitivanjem anti-Xa aktivnosti je esencijalan u starijih bolesnika, onih sa renalnom insuficijencijom kao i u produženom režimu primene duže od 10 dana.⁹ Kada se lek daje u jednoj dozi anti-Xa aktivnost nadroparina se ispituje 4h posle druge administracije leka, a kada se lek daje dva puta dnevno ispitivanje anti-Xa aktivnosti vrši se 4h nakon treće administracije.⁹

Kod **gojaznih** osoba relativni rizik od venskog tromboembolizma (VTE) je 2 do 3 puta veći¹⁰. U osoba sa BMI (Body Mass Index) preko 25kg/m² posle elektivne operacije zamene kuka (total hip replacement - THR) rizik od rehospitalizacije zbog simptomatskog VTE u odnosu na one sa nižim BMI je 2,5 puta veći.¹¹ Procenjuje se da je rizik od plućne embolije skoro šest puta veći u osoba sa BMI preko 35kg/m².^{12,13}

Određeni broj studija ističe da su preporučene fiksne doze antikoagulanasa za opštu populaciju suboptimalne u gojaznih osoba, prevashodno usled kompleksnosti farmakokinetike u ovoj populaciji. Samo segment tog problema predstavlja, između ostalog, kako poremećena absorpcija subkutano primenjenog leka iz slabije prokrvljenog masnog tkiva, tako i niži procenat dobro vaskularizovanog mišićnog tkiva u odnosu na ukupnu telesnu masu i posledični rizik od predoziranja antikoagulatnih lekova usled simplifikovanog izračunavanja doze prema kilogramu ukupne telesne mase. Problem dalje produbljuje uticaj ubrzanog renalnog klirensa leka i stepena glomerularne filtracije u gojaznih, poremećaj određenih hepatičkih metaboličkih procesa i volumena distribucije zavisnog od leka i stepena gojaznosti.

Tabela 4. Doziranje nadroparina u zavisnosti od stepena renalne insuficijencije⁹

KLIRENS KREATININA	PROFILAKTIČKA PRIMENA	TERAPIJSKA PRIMENA
≥ 50ml/min	Nije potrebna redukcija doze	Nije potrebna redukcija doze
30-50ml/min	Dozu redukovati za 25-33%	Dozu redukovati za 25-33%
< 30ml/min		Kontraindikovana primena

U literaturi je u populaciji gojaznih definisan veći broj subkutanih doznih režima niskomolekularnih, nefrakcionisanih heparina i selektivnih antagonista FXa. Alternativno rešenje bi predstavljala primena niskodoznog intravenskog režima nefrakcionisanog heparina, uvođenje peroralnih antikoagulanasa tipa antagonista vitamina K uz relativno jednostavan monitoring pomoću INR i neizostavnu mehaničku profilaksu VTE adaptiranu prema potrebama ove populacije.^{7,12,14,15}

Quebbemann i saradnici su predložili da se UFH u tromboprofilaksi kod barijatrijskih bolesnika

(gastric by pass surgery, srednji BMI 45,2 +/- 7,1kg/m²) primenjuje u vidu manjih doza intravenskih infuzija.¹⁶

Kod bolesnika sa **malignitetima** rizik od nastanka venskog tromboembolizma je 6 puta veći, dok su aktivni maligniteti odgovorni za nastanak oko 20% novih VTE događaja.¹⁷ U postoperativnom toku bolesnici sa malignitetima za razliku od bolesnika bez maligniteta imaju najmanje dvostruko veći rizik od nastanka tromboze dubokih vena i preko tri puta veći rizik od nastanka fatalne plućne embolije.^{17,18,19}

U cilju smanjenja učestalosti VTE posle

operacija malignog tumora savetuje se:

1. Korišćenje većih doza niskomolekularnih heparina (npr. dalteparin 5000ij s.c. je efikasniji od dalteparina 2500 ij s.c.) ili nefrakcionisanih heparina.

2. Prelazak sa terapije peroralnim anti-koagulansima na terapiju prediktibilnijim heparinskim preparatima u adekvatnim dozama.

3. Optimalna primena mera mehaničke profilakse, a posebno intermitentne pneumatske kompresije.

4. Mogućnost plasiranja filtera vene kave kada postoje kontraindikacije za antikoagulanse i/ili kod onih kod kojih rekurentne tromboze nastaju i pored adekvatne antikoagulantne terapije.

5. Produženje antikoagulantnog i profilaktičkog režima.^{17,18,19}

Rizik od krvarenja bolesnika planiranih za tromboprofilaksu

U JIL neophodno je osim rizika od VTE, evaluisati i rizik od krvarenja. Generalno visok rizik od krvarenja prisutan je kod: starijih, onih sa bubrežnom ili hepatičkom insuficijencijom, nekontrolisanom hipertenzijom i malom telesnom masom, etilčara, osoba sa malignitetima ili sa ranije postojećim krvarenjima, peptičkim ulkusom u anamnezi, skorašnjom operacijom, trombocitopenijom ili drugim koagulopatijama,

onih koji koriste lekove sa antitrombocitnim i antikoagulantnim dejstvom.⁷

Kod bolesnika sa krvarenjima ili visokim rizikom od krvarenja važno mesto u profilaksi VTE čine metode mehaničke tromboprofilakse (elastične graduisane kompresivne čarape, intermitentna pneumatska kompresija, kompresione sandale, vena kava filteri).

Pokazano je da se oko 50% TDV javlja u intraoperativnom periodu i da se 74% TDV razvija u prvih 48h nakon hirurgije.^{7,21} Zato je važno da se profilaksa TDV započne tokom intraoperativnog perioda i da se nastavi i u postoperativnom periodu.²² Trombi iz dubokih vena nogu, prvenstveno iz proksimalnih TDV, odnosno iz femoralne vene, odgovorni su za oko 75% fatalnih plućnih embolija.²³⁻²⁵ U prevenciji venskog tromboembolizma, upravo u ovom vulnerabilnom perioperativnom periodu, mere mehaničke profilakse imaju nezamenljivu ulogu, jer primena antikoagulantnih lekova u tom periodu povećava rizik od krvarenja. Takođe je važno, ne samo u perioperativnom periodu, primeniti i opšte mere prevencije VTE (sprečavanje dehidracije, rano uklanjanje centralnih venskih katetera, posebno multilumenskih i onih plasiranih u femoralne vene).²⁶

I pored pokušaja da upotreba filtera vene kave proširi indikaciono područje na bolesnike sa traumama, malignitetima visokog protrombotskog

Tabela 5. Faktori rizika za krvarenje⁷

FAKTORI RIZIKA ZA KRVARENJE
Starost > 65 godina
Bubrežna insuficijencija
Hepatička insuficijencija
Alkoholizam
Podatak o prethodnom značajnom krvarenju, odnosno o ranijem peptičkom ulkusu, gastrointestinalnom krvarenju uopšte ili aktivnom krvarenju, sideropenijskoj ili posthemoragijskoj anemiji
Trombocitopenija ili druge koagulopatije * (deficit faktora koagulacije - hemofilija, vWB bolest itd.) ili upotreba lekova koji mogu voditi nastanku krvarenja (NSAIL, aspirin, antagonisti vitamina K, drugi antitrombotički lekovi)
Skorašnja operacija, prisustvo aktivnog maligniteta, sideropenijska ili posthemoragijska anemija
Mala telesna masa
Nekontrolisana hipertenzija
Akutni cerebrovaskularni insult

potencijala i slično, primena ovog metoda je prevashodno prihvaćena kao korisna mera u onih sa kontraindikacijama za primenu antikoagulantne terapije, mada se upotreba može razmotriti u onih koji imaju recidive VTE i pored adekvatno primenjenih standardnih metoda tromboprofilakse ili neprihvatljivo visokog rizika od VTE uz primenu standardne farmakološke i mehaničke tromboprofilakse, postojanja neorganizovanih proksimalnih tromba u veni kavi i u bolesnika sa malom kardiopulmonalnom rezervom.²⁷

Zaključak

Bolesnici hospitalizovani u JIL vrlo često imaju višestruke faktore rizika za VTE koji multipliciraju rizik od nastanka tromboza. Pored identifikacije faktora rizika za VTE i procene rizika od krvarenja potrebno je primeniti i opšte mere prevencije VTE, kao i mere mehaničke profilakse kao jedinog metoda kada je farmakoprofilaksa kontraindikovana ili u kombinaciji sa farmakoprofilaksom kada u bolesnika sa visokim rizikom predstavljaju optimalni terapijski pristup. Modalitet tromboprofilakse neophodno je prilagoditi dinamički određenom nivou renalne funkcije, telesnoj masi bolesnika, naročito vodeći računa da li kod bolesnika postoji neko urođeno ili stečeno trombofilno stanje ili aktivno maligno oboljenje.

Napomena:

Ovaj rad je integralni deo projekta akademika Vladimira Kanjuha: Patološka morfologija i morfološko-kliničke korelacije u kardiovaskularnim bolestima (uključujući i istorijske aspekte), Odeljenja medicinskih nauka Srpske Akademije Nauka i Umetnosti (u ovom projektu rukovodilac istraživanja o venskom trombo-embolizmu je Ass. dr sci Nebojša Antonijević) i projekta 173008 od 2011. „Kompleksne bolesti kao model sistem za proučavanje modulacije fenotip-strukturna analiza molekularnih biomarkera“ pod okriljem Ministarstva nauke Republike Srbije.

Literatura

1. Goodwin CM, Hoffman JA. Deep vein thrombosis and stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *J Pharm Pract* 2011;24(1):78-88.
2. Geerts W, Selby R. Prevention of venous

thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124(6 Suppl):357S-363S.

3. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335-7.

4. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):380-6.

5. Clexane - Summary of Product Characteristics. Available at: http://products.sanofi.com.au/aus_pi_clexane.pdf.

6. Shogbon A, Marshall J. Utilization of Low Molecular Heparins in Special Populations: Renal Impairment and Obesity. *American Society of Health-System Pharmacists. New Practitioners Forum*.2011:1-4.

7. Antonijević N, Vukčević M, Apostolović M, Jovanović Lj, Živković I, Kanjuh V. Modifikacija antikoagulantne terapije zavisno od renalne funkcije. U: Antonijević N, Vukčević M, Apostolović M, Jovanović Lj, Živković I, Kanjuh V. Integrativni pristup profilaksi venskog tromboembolizma u ortopedskoj hirurgiji-praktična uputstva, Udruženje za aterosklerozu Srbije, Odbor za kardiovaskularnu patologiju SANU, Integra, Beograd 2013:86-97.

8. Fragmin - Summary of Product Characteristics 2011. Available at: http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/151.

9. Fraxiparine: Summary of Product Characteristics. Available from http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Fraxiparine_2011.pdf.

10. Torbicki A, Perrier A, Kostantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315.

11. Martinez L, Burnett A, Borrego M. et al. Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor Xa concentrations in patients with morbid obesity. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:1716-22.

12. Bakirhan K, Strakhan M. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 [Epub ahead of print].

13. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009;17(11):2040-6.

14. Yee JY, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):293-7.

15. Rose ML. Dose capping of Low molecular weight heparins in obese patients with venous thromboembolism.2010. Available at: <http://www>.

utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/03-17-10.pdf.

16. Quebbemann B, Akhondzadeh M, Dallal R. Continuous intravenous heparin infusion prevents peri-operative thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2005;15(9):1221-4.

17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS. et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.

18. Brown A. Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: improving compliance with clinical practice guidelines. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(6):469-81.

19. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:247-58.

20. Lee AY, Levine MN, Baker RI. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.

21. O'Meara PM, Kaufman EE. Prophylaxis for venous thromboembolism in total hip arthroplasty: a review. *Orthopedics* 1990;13(2):173-8.

22. Meadway J, Nicolaidis AN, Walker CJ. et al. Value of Doppler ultrasound in diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. *Br Med J* 1975;4(5996):552-4.

23. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.

24. Hill SL, Holtzman GI, Martin D, Evans P, Toler W, Goad K. The Origin of Lower Extremity Deep Vein Thrombi in Acute Venous Thrombosis. *Am J Surg* 1997;173:485-90.

25. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley GD. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *British Medical Journal* 1977;2:223-5.

26. Gray BW, Gonzalez R, Warriar KS, Stephens LA, Drongowski RA, Pipe SW, Mychaliska GB. Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1159-66.

27. Streiff MB. Vena caval filters: a review for intensive care specialist. *J Intensive Care Med* 2003;18:59-79.

Rad je saopšten na Međunarodnom simpozijumu "Peti anglo srpski dani anestezije", održanom 4-6. oktobra 2012., u Beogradu.

HRONIČNI POSTOPERATIVNI BOL

Dušica Stamenković¹, Katarina Mladenović¹,
Radmilo Janković^{2,3}

¹ Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju,
Vojnomedicinska akademija, Beograd

² Centar za anesteziju, Klinički centar, Niš

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš

PERSISTANT POSTOPERATIVE PAIN

Dušica Stamenković¹, Katarina Mladenović¹,
Radmilo Janković^{2,3}

¹ Department of anesthesiology and intensive care, Military
Medical Academy, Belgrade, Serbia

² Center for anesthesia, Clinical Center, Nis

³ School of Medicine, Nis, Nis

Sažetak. Hronični bol nakon hirurgije i traume je često neprepoznat problem, javlja se nakon amputacije ekstremiteta, ingvinalne hernioplastike, hirurgije dojke i torakalne hirurgije. Hronični postoperativni bol (HPB) je složen multifaktorijalni problem koji se javlja kao posledica brojnih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih faktora. Predložena terapija HPB podrazumeva multimodalnu analgeziju, primenu antihiperalgizika, antidepressiva, antagonista citokina, mikroglijalnih modulatora i kognitivne bihejvioralne terapije.

Ključne reči: bol, hronični bol; analgezija, terapija bola; bol, postoperativni terapija

Summary. Persistant postoperative pain (PPP) is serious, postoperative complication, unfortunately frequently unrecognized. Some surgeries like limb amputation, inguinal hernioplasty, mastectomy and thoracotomy are recognized as high risk for PPP. Multiple preoperative, intraoperative and postoperative risks are involved in PPP mechanism. PPP treatment studies suggest implementation of multimodal analgesia, medication with antihyperalgesic properties, antidepressants, cytokine antagonists, microglia modulators and cognitive behavioral therapy.

Key words: pain, chronic pain; analgesia, therapeutic use; pain postoperative, therapy

Uvod

Hirurgija i trauma predstavljaju značajan uzrok hroničnog postoperativnog bola (HPB). Akutni bol je praćen HPB u 10 do 50% slučajeva nakon operacija kao što su ingvinalna hernioplastika, hirurgija dojke i torakalna hirurgija¹. HPB je opisan kao snažan u 2 do 10% slučajeva, ali je na žalost najčešće neprepoznat klinički problem.

Prema definiciji, HPB poznat još i kao perzistentni postoperativni bol je bol koji traje tri meseca po završetku hirurškog zahvata². Prvi put je pojam HPB prikazan u literature 1998 od strane Crombie i sar., od tada pa do danas HPB predstavlja predmet mnogobrojnih kliničkih i laboratorijskih studija^{3,4,5}.

Učestalost HPB varira od vrste hirurškog zahvata (Tabela 1)¹.

Faktori rizika za pojavu HPB

Pojava HPB je uslovljena postojanjem faktora rizika koji mogu biti preoperativni, intraoperativni i postoperativni.

Preoperativni faktori rizika

Zabeleženo je postojanje većeg broja preoperativnih faktora rizika (Tabela 2)⁶.

Pacijenti koji imaju problem aktivnog suočavanja sa bolom su predisponirani za pojavu HPB⁷. Psihološku vulnerabilnost karakterišu strah, uznemirenost, depresija, somatska fokusiranost i poremećaj sna⁸. Značaj psihosocijalnih faktora je uočen kod operacija na kičmenom stubu, ugradnje proteza kolena i kuka, hirurgije dojke i carskog reza, sklonost katastrofizaciji, preuvilačavanju simptoma i pesimizam prema događajima vezanim za bol

Tabela 1. Učestalost pojave hroničnog postoperativnog bola nakon hirurških zahvata.

Vrsta hirurškog zahvata	Učestalost (%)
Amputacija	50-85
Torakotomija	30-50
Hirurška revaskularizacija miokarda	30-50
Mastektomija	20-50
Hernioplastika	5-35
Histerektomija	32
Artroplastika kuka	28
Kolektomija	28
Holecistektomija	26
Vazektomija	5-18
Carski rez	6-10

Tabela 2. Preoperativni faktori rizika za pojavu hroničnog postoperativnog bola.

Preoperativni faktori rizika
Demografski faktori
Psihosocijalni faktori
Nociceptivna funkcija
Bolni sindromi (preamputacioni bol, bol pre torakotomije)
Bol u predelu planiranog hirurškog reza
Genetski faktori

predstavlja potentni prediktor akutnog i hroničnog postoperativnog bola⁹.

Bol je složen proces najverovatnije poligeniski determinisan, uključujući i efekte spoljašnje sredine, koji udruženo utiču na kliničke efekte opioida. Genetska predispozicija za osetljivost na bol utiče sa 20 do 70%¹⁰. Varijabilnost OPRM1 gena za mi opidni receptor, utiče na varijabilno dejstvo opioidnih analgetika^{11,12}. Geni za citohrom 450 su poligeniska familija enzima odgovorna za metabolizam analgetika i adjuvanata^{13,14}.

Gen za catechol-O-methyltransferasa-u (COMT), enzim koji je odgovoran za metabolizam kateholamina (dopamin, adrenalin, noradrenalin), predstavlja ključni modulator dopaminergičke i adrenergičke neurotransmisije. Smatra se da COMT gen utiče na varijabilni efekat morfina u terapiji kancerskog bola¹⁵. Hronična aktivacija dopaminergičke neurotransmisije, dovodi do povećanja broja mi opioidnih receptora u različitim delovima mozga i na taj način snižava količinu enkefalina. Studije su pokazale da osobe sa određenim tipom COMT genotipa pokazuju sklonost ka depresiji i postoperativnom bolu koji zahvata širu regiju od očekivane i jači intenzitet postoperativnog bola^{16,17}.

GCH 1gen za GTP cyclohydrolase 1, je haplotip udružen sa redukovanim nivoom ekspresije bola takozvanim oblikovanjem odgovora na bol¹⁰.

Ovaj gen reguliše produkciju BH4, esencijalnog kofaktora u sintezi dopamina, serotonina i azot oksida¹⁸.

Još jedan od gena SCN 9A, određuje sintezu alfa subjedinice napon zavisnih natrijumskih jonskih kanala¹⁰.

U cilju ispitivanja nociceptivne funkcije koja je genetski određena koristi se standardizovana trauma koja se manifestuje kao heterogena kombinacija hipo- i hiperalgezije¹⁹. Evaluacija Z-skora senzorne funkcije može pomoći u otkrivanju subpopulacije podložne pojavi HPB, što se može koristiti u planiranju hirurške i/ili farmakološke terapijske strategije^{20,21,22}.

Kontrolni difuzni inhibitorni sistem bola (DNIC) je ključni mehanizam modulacije centralnog bola, bolje rečeno DNIC predstavlja sistem endogene analgezije. U stanjima kao što su idiopatski bolni poremećaji i fibromialgija utvrđeno je prisustvo DNIC nižeg stepena efikasnosti. Uloga DNIC je potvrđena kod pojave HPB nakon torakotomije²³.

Funkcionalnim neuroimidžingom je moguće registrovati postojanje bola. Funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) mapira delove ljudskog mozga koji odgovaraju na bolnu draž prilikom hirurškog reza kao što su kontralateralni somatosenzorni korteks, talamus, frontalni, insularni i cingularni korteks²⁴. Merenje regionalnog protoka "arterial spin labeling" (ASL) MRI ukazuje na postojanje

Tabela 3. Intraoperativni faktori rizika

Intraoperativni faktori rizika
Vid anestezije
Intraoperativni lekovi
Tip incizije
Nerv poštedne operativne tehnike
Povrede nerava
Lokalizacija nerva
Hirurške procedure (minimalno invazivne procedure)

ubrzanog protoka krvi i povećane aktivnosti u amigdali i insularnom korteksu²⁵.

Intraoperativni faktori rizika

Intraoperativni faktori takođe mogu uticati na pojavu HPB (Tabela 3).

Intraoperativna povreda nerva koji prolazi kroz operativno polje kod pojedinih procedura kao što su amputacija, torakotomija, hirurgija dojke, ingvinalna hernioplastika može uticati na pojavu HPB⁶. Takođe kao posledica hirurškog reza dolazi do disfunkcije nerva^{19,26,27}. Neispitano područje je neurofiziološka funkcija nerava u dubljim anatomskim regijama u odnosu na mesto incizije.

Sva ova znanja doprinela su razvoju hirurških tehnika koje štite nerve tzv. "nerve-sparing surgery".

Postoperativni faktori rizika

Određeni faktori u postoperativnom periodu takođe mogu imati uticaja na pojavu HPB (Tabela 4).

Intenzitet akutnog postoperativnog bola je najznačajniji faktor rizika pojave HPB^{28,29}. Dodatni faktori su primenjena anesteziološka tehnika, intraoperativna analgezija, gubitak krvi i nedostatak preporuka za terapiju subakutnog postoperativnog bola.

Adjuvantna terapija kod malignih bolesti,

Tabela 4. Postoperativni faktori rizika

Postoperativni faktori rizika
Akutni postoperativni bol
Terapija bola (tip, doza)
Hemioterapija i radioterapija
Recidiv bolesti (malignitet, hernija)

hemioterapija i radioterapija takođe ima značaja u pojavi HPB³⁰. Pacijenti sa postojanjem negativnog afekta, prisutnom insomnijom i sklonošću ka katastrofizaciji su visoko rizični za pojavu HPB. Kod ovih pacijenata se preporučuje primena vežbi i rehabilitacije, i eventualno primena antidepresiva³¹. Značajna je primena kognitivno-bihejvioralne terapije koja podrazumeva podučavanje pacijenata za aktivno nošenje sa bolom "pain-coping skills"³².

Specifičnosti procedura

Učestalost HPB kod amputacije ekstremiteta je 30-81%. I najčešće se manifestuje kao fantomski bol, čiji je prediktor trajanje bola u preostalom delu ekstremiteta nakon jedne nedelje od operacije i postojanje preoperativnog bola. Fantomski bol se tumači postojanjem matriksa u centralnom nervnom sistemu za svaki deo tela, pri čemu matriks ostaje i kada se deo tela ukloni, ovo je takozvana "teorija matriksa" koju je predložio Melzack⁵.

HPB je najznačajniji neželjeni efekat ingvinalne hernioplastike sa učestalošću od 5-8%, a glavni faktori rizika su preoperativna nociceptivna funkcija i intraoperativna povreda nerva³⁰. Promene u hirurškom pristupu su doprinele sniženju incidence HPB. Danas se preporučuje laparoskopski pristup, intraoperativna lokalizacija nerava, pošteda nerava i upotreba manje traumatskih metoda fiksacije mrežice.

HPB u hirurgiji dojke se javlja u kozmetičkoj hirurgiji dojke i kod maligne bolesti. "Postmastectomy pain syndrome" je posledica povrede interkostobrahijalnog nerva, preoperativne depresije i straha. Primena poštednih operacija sa uklanjanjem određenih limfnih čvorova snižava učestalost pojave HPB. Na pojavu HPB utiču tip bola, vid hirurgije i dodatne terapije³³. Bol može biti po tipu fantomskog i neuropatskog bola, kao i bol na mestu ožiljka.

Totalna proteza kolena je česta procedura, podaci govore da se u Sjedinjenim Američkim Državama

uradi po 500 000 operacija godišnje, a HPB se javlja u 13-18% i po intenzitetu je osrednji do snažan bol. Predisponirani su pacijenti skloni katastrofizaciji i hiperalgeziji kod postojanja osteoartritis³⁴.

Torakotomija može dovesti do pojave HPB u 5 do 54% što je označeno kao "postthoracotomy pain" sindrom, koji je u 12% pacijenata po tipu neuropatskog bola³⁵. Povlačenje ili resekcija rebra zbog velike incizije uz oštećenje nerava imaju značajnu ulogu u nastanku ovog sindroma^{36,37}. HPB nakon torakotomije ima u 35% slučajeva značajan uticaj na život pacijenata³⁸. Video asistirana torakoskopska hirurgija pluća (video assisted thoracoscopic lung surgery-VATS) je značajno uticala na sniženje incidence HPB, kao i primena kontinuirane intraoperativne i postoperativne epiduralne analgezije^{39,40}.

Ginekološke procedure kao što su histerektomija i Carski rez dovode do pojave HPB u 5 do 40%²⁹. Smatra se da katastrofizacija, distres, intraoperativni bol, osetljivost na bol i hiperalgezija predstavljaju glavni uzrok HPB u ginekologiji, a prema studijama rešenje je u multimodalnoj analgeziji uključujući subarahnoidalnu primenu analgetika⁴¹.

HPB nakon otvorene holecistektomije se javlja sa učestalošću od 3 do 56% kao posledica presecanja interkostalnih nerava. "Postcholecystectomy" sindrom se manifestuje abdominalnim bolom, postoperativnim somatskim incizionim bolom i bolom prouzrukovanim postoperativnom disfunkcijom Odijeve sfinktera. Rizik za pojavu HPB postoji kod dugotrajnih preoperativnih tegoba, psihološka vulnerabilnost i trajanje bola šest nedelja nakon operacije.

Zaključak

HPB je složen multifaktorijalni problem koji se javlja kao posledica povrede nerava, inflamacije, centralne senzitivizacije, psihosocijalnih i genetskih faktora. Savremeni tretman HPB podrazumeva multimodalnu analgeziju, primenu antihiperalgezika, antidepressiva, antagonista citokina, mikroglijalnih modulatora i kognitivne bihevioralne terapije.

Literatura

1. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:331-8.

2. Mersky H. Classification of chronic pain. IASP Press 1994.

3. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain.* 1998;76:167-71.

4. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87:88-98

5. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000;93:1123-33.

6. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618-25.

7. Wright CE, Bovbjerg DH, Montgomery GH, Weltz C, Goldfarb A, Pace B, Silverstein JH. Disrupted sleep the night before breast surgery is associated with increased postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:352-62.

8. Smith MT, Quartana PJ. The riddle of the sphinx: Sleep, pain, and depression. *Sleep Med.* 2010;11:745-6.

9. Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, Skapinakis P, Nihoyannopoulos L, Macleod K, Sevdalis N, Ashrafian H, Platt M, Darzi A, Athanasiou T. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg.* 2011;201:122-31

10. Young EE, Lariviere WR, Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet.* 2012;49:1-9.

11. Mague SD, Blendy JA. OPRM1 SNP (A118G): involvement in disease development, treatment response, and animal models. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108:172-82.

12. Ochroch EA, Vachani A, Gottschalk A, Kanetsky PA. Natural variation in the μ -opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain.* 2012;28:747-54.

13. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology.* 2011;87:274-85.

14. Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain.* 2011;27:824-38.

15. Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain.* 2005;116:73-8.

16. Fijal B, Perlis RH, Heinloth AN, Houston JP. The association of single nucleotide polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and pain scores in female patients with major depressive disorder. *J Pain.* 2010;11:910-5.

17. Lee PJ, Delaney P, Keogh J, Sleeman D, Shorten GD. Catecholamine-o-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clin J Pain.* 2011;27:93-101.

18. Campbell CM, Edwards RR, Carmona C, Uhart M, Wand G, Carteret A, Kim YK, Frost J, Campbell JN. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1)

are associated with ratings of capsaicin pain. *Pain*. 2009;141:114-8.

19. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, Gmaehle B, Forman JL, Schwarz J, Bittner R, Kehlet H. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology*. 2010;112:957-69.

20. Abrishami A, Chan J, Chung F, Wong J. Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2011;114:445-57.

21. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:425-30.

22. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010;112:1494-502.

23. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138:22-8.

24. Pogatzki-Zahn EM, Wagner C, Meinhardt-Renner A, Burgmer M, Beste C, Zahn PK, Pfliegerer B. Coding of incisional pain in the brain: a functional magnetic resonance imaging study in human volunteers. *Anesthesiology*. 2010;112:406-17.

25. Howard MA, Krause K, Khawaja N, Massat N, Zelaya F, Schumann G, Huggins JP, Vennart W, Williams SC, Renton TF. Beyond patient reported pain: perfusion magnetic resonance imaging demonstrates reproducible cerebral representation of ongoing post-surgical pain. *PLoS One*. 2011;6:e17096.

26. Dualé C, Guastella V, Morand D, Cardot JM, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, Schoeffler P, Escande G, Dubray C. Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a 4-month follow-up study with psychophysical examination. *Clin J Pain*. 2011;27:471-80.

27. von Sperling ML, Høimyr H, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. *Eur J Pain*. 2011;15:328-32.

28. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24:331-8.

29. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J*. 2012;59:B4374.

30. Kehlet H. Chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg*. 2008;95:135-6.

31. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. 2010;26:381-5.

32. Riddle DL, Keefe FJ, Nay WT, McKee D, Attarian DE, Jensen MP. Pain coping skills training for patients with elevated pain catastrophizing who are scheduled for knee arthroplasty: a quasi-experimental study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:859-65.

33. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast

cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011; 12:725-46.

34. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ; National Joint Registry for England and Wales. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89:893-900.

35. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain*. 2011;27:677-81.

36. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:170-80.

37. Wildgaard K, Ringsted TK, Aasvang EK, Ravn J, Werner MU, Kehlet H. Neurophysiological characterization of persistent postthoracotomy pain. *Clin J Pain*. 2012;28:136-42.

38. van Gulik L, Janssen LI, Ahlers SJ, Bruins P, Driessen AH, van Boven WJ, van Dongen EP, Knibbe CA. Risk factors for chronic thoracic pain after cardiac surgery via sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1309-13.

39. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996;12:50-5.

40. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth*. 1999;46:1127-32.

41. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007;106:1003-12.

Rad je saopšten na Međunarodnom simpozijumu "Peti anglo srpski dani anestezije", održanom 4-6. oktobra 2012., u Beogradu.

ODRŽAVANJE POTENCIJALNIH DONORA ORGANA

Aleksandra Ristanović,¹ Milić Veljović¹, Ivo Udovičić¹, Ivana Krstić Lečić¹, Aleksandar Vranjanac¹, Miodrag Stevović¹

¹ Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

MAINTENANCE OF POTENTIAL ORGAN DONORS

Aleksandra Ristanović,¹ Milić Veljović¹, Ivo Udovičić¹, Ivana Krstić Lečić¹, Aleksandar Vranjanac¹, Miodrag Stevović¹

¹ Department of anesthesiology and intensive care, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Sažetak. Agresivno lečenje patofizioloških poremećaja pacijenata sa moždanom smrću u jedinicama intenzivne nege je jedan od ključnih uslova uspešne transplatacije solidnih organa. Sem korišćenja invazivnog monitoringa, kao i kod svih drugih kritično obolelih pacijenata, posebnu pažnju treba usmeriti ka praćenju njihove hemodinamike. Rana nadoknada volumena, kateholaminska podrška, optimizacija kardiovaskularne i plućne funkcije, upotreba dezmpresina za tretman diabetes insipidusa, endokrina podrška i elektrolitna i acidobazna ravnoteža su specijalne karakteristike adekvatnog osnovnog tretmana ovih pacijenata. Optimalnim vođenjem pacijenata koji su potencijalni donori, može biti povećan i broj i kvalitet solidnih organa koji se transplantiraju. Pokazano je da ti organi imaju bolju primarnu funkciju posle transplatacije što dovodi do bržeg oporavka recipijenata.

Ključne reči: moždana smrt, intenzivna nega, donor, vazopresin, hemodinamika, transplantacija

Summary. Aggressive treatment of the pathophysiology of patients with brain death in intensive care units is one of the key conditions for successful transplantation of solid organs. Besides use of invasive monitoring, as with all other critically ill patients, particular attention should be paid to the monitoring of their hemodynamics. Early volume replacement, catecholamine support, optimizing cardiovascular and pulmonary function, the use of desmopressin for the treatment of diabetes insipidus, endocrine support and electrolyte and acid-base balance of the special characteristics of an adequate primary treatment of these patients. Optimal management of patients who are potential donors can be increased and the number and quality of solid organs transplanted. It is shown that these organs have better primary function after transplantation which leads to a faster recovery of recipients.

Key words: brain death, intensive care, donor, vasopressin, hemodynamic, transplantation

Uvod

Transplatacija je ostvarenje vekovnog sna i danas je moguća zahvaljujući velikom zalaganju, trudu i razvijenoj medicinskoj tehničkoj podršci. Jedan kadaverični donor može obezbediti čak sedam organa i može spasiti ili olakšati život sedam pacijenata, a ako se uzmu u obzir i tkiva može se obezbediti pomoć za pedeset pacijenata. Organi i tkiva koji se mogu transplantirati su bubrezi, jetra, srce, pluća, pankreas, creva, a od tkiva, rožnjača,

srčane valvule, koža, kosti, tetive, hrskavice, vene¹.

Od ukupnog broja pacijenata kod kojih je dokazana moždana smrt, samo 10-15% postaju aktuelni donori. To je veliki gubitak od čak 75% koji nastaje zbog toga što nisu svi pacijenti koji imaju moždanu smrt medicinski podobni, zbog nesposobnosti detektovanja, neuspeha u početnoj komunikaciji sa porodicom, neuspeha u dobijanju saglasnosti, i konačno, zbog neuspeha u održavanju donora¹.

Održavanje adekvatnog tretmana intenzivne

nege, nakon dokazane moždane smrti, ima značajan uticaj na funkciju organa nakon transplatacije. Optimalnim vođenjem pacijenata koji su potencijalni donori, može biti povećan i broj i kvalitet solidnih organa koji se transplatairaju. Pokazano je da ti organi imaju bolju primarnu funkciju posle transplatacije što rezultuje bržim oporavkom recipijenata².

Patofiziološki efekti moždane smrti

Inicijalna faza nakon razvitka moždane smrti je karakterisana centralnim neurohumoralnim poremećajima. Proinflamatorni medijatori se oslobađaju veoma rano. Aktiviranje granulocita je udruženo sa oslobađanjem proteaza i kiseoničnih radikala sa lokalnim oštećenjem ćelija³.

Patofiziološki efekti moždane smrti su: poremećaj vaskularne regulacije, ćelijska oštećenja, poremećaj metabolizma, endokrinološki poremećaji, imunološki poremećaji, koagulopatije, multiorganska disfunkcija⁴.

Ove promene mogu iskomplikovati vitalnost organa za transplataciju. U različitom procentu se javljaju hipotenzija, diabetes insipidus, DIC, srčane aritmije, srčana ishemija, plućni edem, ARDS, renalna insuficijencija i acidoza (Tabela 1)⁴.

Tabela 1. Procenat komplikacija kod potencijalnih donora

PROMENE	PROCENAT (%)
Hipotenzija	80
Diabetes insipidus	65
DIC	30
Srčane aritmije	30
Srčana ishemija	30
Plućni edem	20
ARDS	13
Renalna insuficijencija	20
Acidoza	10

Kardiovaskularne promene

Što se tiče kardiovaskularnih promena, one se odvijaju u dve faze^{5, 6}. Prva faza je hiperdinamska faza (prolazna kateholaminska oluja). Ona je praćena tahikardijom, hipertenzijom, povećanjem sistemskog vaskularnog otpora, povećanjem srčanog rada i povećanjem potrošnje kiseonika. Nakon prve faze, razvija se faza kardiovaskularnog kolapsa koja je praćena hipotenzijom, smanjenjem sistemskog vaskularnog otpora, vazodilatacijom i miokardnom depresijom. Uzroci kardiovaskularnog kolapsa su vazodilatacija (jer moždanom smrću prestaje funkcija vazomotornih centara i gubi se autoregulacija), hipovolemija, potencirana diabetes insipidusom i osmotskom diurezom, i miokardna depresija. Zato je održavanje hemodinamske stabilnosti najvažniji zadatak za održavanje viabilnosti organa za transplataciju^{7, 8}. U hiperdinamskoj fazi od lekova se često koriste esmolol i nitroprusid, a vrlo često je kod ovakvih pacijenata neophodna i inotropna podrška. Hemodinamski ciljevi za potencijalnog donora su da srednji arterijski pritisak bude od 60 do 80 mmHg, da vrednosti centralnog venskog pritiska budu od 4-10 mmHg, srčana frekvenca od 60-100/min, i da pacijent bude u sinusnom ritmu (Tabela 2).

Tabela 2. Hemodinamski ciljevi kod potencijalnog donora

HEMODINAMSKI CILJEVI KOD POTENCIJALNOG DONORA	
Srednji arterijski pritisak	60-80 mmHg
Centralni venski pritisak	CVP ~ 4-10 mmHg
Frekvencija srca	60- 100 /min
Ritam	Sinusni ritam je poželjan
Minutni volumen srca	CI > 2.1 l/min/m ²

Postoji pravilo broja 100 koje se veoma lako pamti, ali ga je ponekad veoma teško sprovesti u praksi: krvni pritisak > 100mmHg; frekvencija <100/min; diureza >100ml/h; parcijalni pritisak O₂ >100mmHg 100⁹.

Efekti endokrine podrške

Moždana smrt dovodi do pada serumske koncentracije hormona hipofize, kao što su oksitocin, vazopresin (ADH), tireostimulirajući hormon (TSH), adrenokortikotropni hormon (ACTH)¹⁰. Kao posledica toga dolazi do smanjenja koncentracije hormona koji se stvaraju u ciljnim organima tj. kortizola, aldosterona i tiroksina, a rezultat smanjenja TSH sekrecije je smanjena konverzija tiroksina u trijodtironin¹¹. Dalje, smanjenje trijodtironina dovodi do anaerobnog metabolizma i acidoze. Progresivni gubitak srčane kontraktilnosti je u vezi sa smanjenjem visokoenergetskih fosfata. Endokrina podrška zavisi od kliničkog problema.

Diabetes insipidus treba tretirati vazopresinom 1U bolus i 0,5-4 U/h u infuziji. Diurezu treba održavati oko 1-2 ml/kg/h. Hiperglikemija se reguliše infuzijom insulina i trebalo bi da koncentracija glukoze bude 4-8mmol/L. Supstitucija hormona tireoidne žlezde se sprovodi i to trijodtironin 4mcg bolus, a nakon toga infuzija od 3mcg/h. Za korekciju hipokortizma koristi se metilprednizolon, bolus 15mg/kg koji treba ponoviti posle 24h⁷. Kombinacija anti-diuretskog hormona, trijodtironina, tiroksina i metilprednizolona se pokazala najboljom u odnosu na druge jer je njenom primenom najmanji procenat odbacivanja organa u prvom mesecu, kao i najniži procenat rane disfunkcije organa^{12,13}.

Plućni poremećaji

U pacijenata kod kojih je potvrđena dijagnoza moždane smrti, često je ugrožen i respiratorni sistem¹⁴. Kod njih postoji odsusustvo bronhospazma nakon smrti moždanog stabla. Smanjena je funkcija bronhijalnih submukoznih žlezda kao i cilijarna funkcija, što zajedno dovodi do akumulacije mukusa u plućima. Neki od ovih pacijenata imaju i traumu pluća, te postoji opasnost od vitalno

ugrožavajućih komplikacija kao što su neurogeni edem pluća i aspiraciona pneumonija¹³.

Zato je neophodna respiratorna podrška i ona podrazumeva respiratornu higijenu (prevencija atelektaza, alveolar recruitment manevar na 2h, redovne aspiracije), provera gasnih analiza na 2h, uz primenu antibiotika. Osim toga, veoma je važno održavati normokapniju (parcijalni pritisak ugljendioksida 35-45mmHg), ventilirati pacijenta najmanjom koncentracijom kiseonika, a da parcijalni pritisak kiseonika bude veći od 100mmHg ili saturacija kiseonikom veća od 95%. Respiratorni volumen bi trebalo da bude 8-10ml/kg uz izbegavanje visokog vršnog pritiska (<3cm H₂O), uz korišćenje PEEP-a od 5cmH₂O^{15,16}. Poželjno je održavati pH od 7,35-7,45.

Koagulopatije

Koagulopatije su još jedan od problema sa kojima se susrećemo kod pacijenata koji su potencijalni donori. Često se vidaju kod povreda glave (subarahnoidalna hemoragija, kontuzija moždanog tkiva), kada velika količina tkivnog fibrinolitičkog supstrata iz nekrotičnih delova mozga ulazi u sistemsku cirkulaciju¹⁷. Javlja se i potrošna koagulopatija, koagulopatija zbog hipotermije, acidoze ili usled transfuzije¹⁸. Tretman podrazumeva upotrebu odgovarajućih krvnih produkata, tj. trombocita, sveže smrznute plazme, kriprecipitata, deplazmatisanih eritrocita. Hematokrit bi trebalo da bude iznad 30, trombociti iznad 80000/l, a INR manji od 2.

Hipotermija

Kada nastupi moždana smrt, različiti faktori dovode do hipotermije, na prvom mestu poremećaj u regulaciji temperature, smanjenje metabolizma i smanjenje mišićne aktivnosti¹⁹. Telesna temperatura može opasti i do 32° C. Hipotermija dalje dovodi do razvitka aritmija, miokardne depresije, koagulopatija, pankreatitisa i pomeranja krive disocijacije oksihemoglobina u levo. Cilj je agresivno zagrevanje pacijenta i održavanje telesne temperature većom od 34° C. Ovo se postiže primenom tople intravenske tečnosti, toplim prekrivačima, zagrejanim inspiratornim gasovima i povećanjem ambijentalne temperature²⁰.

Prevenција infekcije

Da bi se sprečio razvoj infekcije neophodno je koristiti antibiotike širokog spektra. Obavezan je mikrobiološki pregled svih invazivnih linija (centralni venski kateter, arterijska linija, urinarni kateter, endotrahealni tubus, drenovi). Kod suspektne infekcije bi trebalo zameniti kanile i endotrahealni tubus. Svi pacijenti koji su potencijalni donori organa primaju cefazolin u dozi od 1 gram IV na 8 sati. Izuzetak su donori pluća koji dobijaju klindamicin 600mg IV na 8 sati i ceftazidin 1g IV na 8 sati³.

Elektrolitni poremećaji

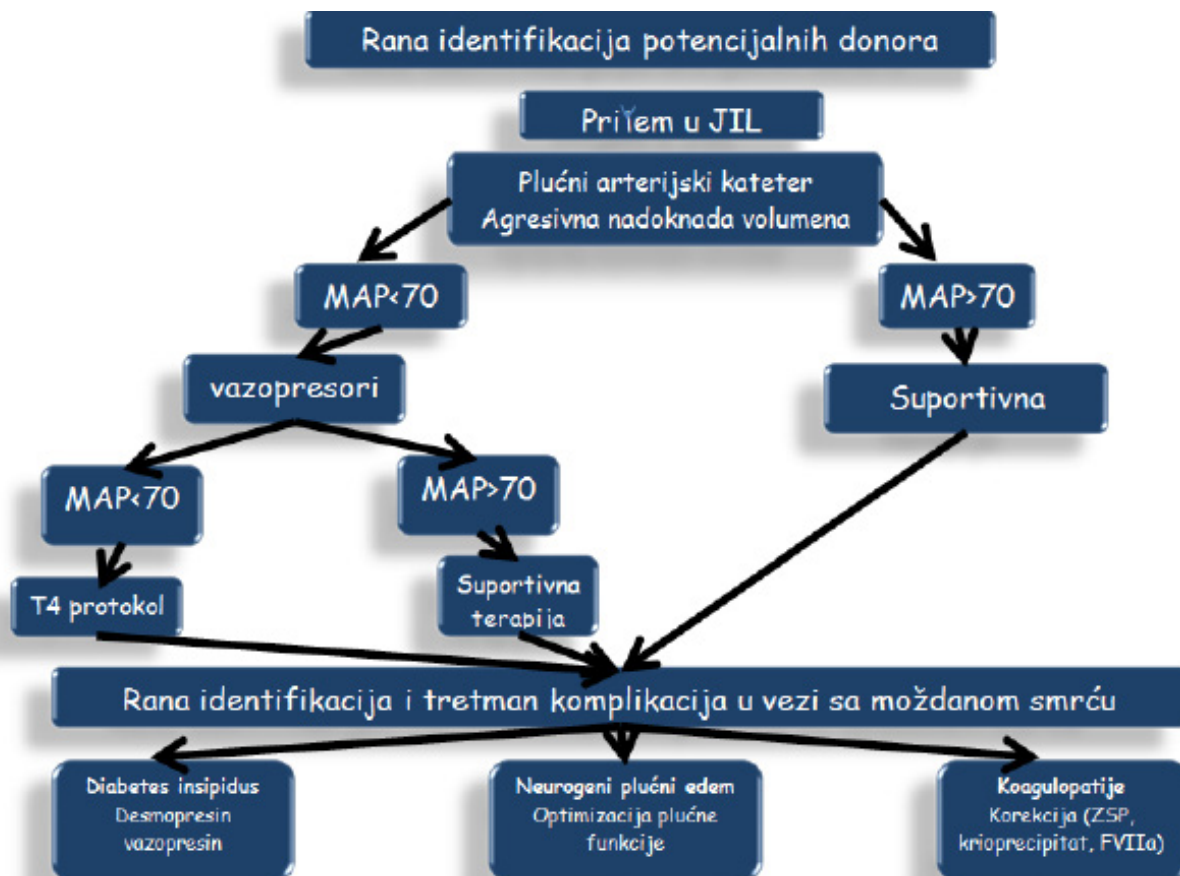
Više od 40% pacijenata sa moždanom smrću razvija hipokalijemiju i do manje od 2,5 mmol/L. Hipokalcemija i hipofosfatemija mogu dovesti do miokardne depresije. Kod hormonskih poremećaja, kao što je diabetes insipidus, dolazi do hipernatremije i hipomagnezemije^{21, 22}. Zato je elektrolitni monitoring neophodan i treba ga sprovoditi na 2 sata.

Monitoring i rana identifikacija potencijalnih donora

Nephodan monitoring podrazumeva invazivno praćenje krvnog pritiska, centralnog venskog pritiska, primenu ehokardiografije, transtorakalne ehokardiografije, Rtg pluća, kontinuirane saturacije kiseonikom i gasne analize, analizu sputuma, bronhoskopiju, merenje satne diureze, merenje elektrolita u serumu i u urinu, merenje enzima i vremena koagulacije.

Po dolasku pacijenta u jedinicu intenzivnog lečenja potrebno je uz adekvatan monitoring i agresivnu nadoknadu volumena sprovesti lečenje, kao i procenu ovakvih pacijenata²³. Ukoliko je srednji arterijski pritisak veći od 70mmHg, dalje se nastavlja sa suportivnom terapijom. Medjutim, ako je niži od pomenute vrednosti, neophodno je korišćenje vazopresora dok se ne uspostavi pritisak od 70mmHg. Nakon toga je neophodno odmah identifikovati i lečiti komplikacije u vezi sa moždanom smrću, a to su diabetes insipidus, neurogeni plućni edem i koagulopatije (Slika 1).

Slika 1. Algoritam za održavanje potencijalnog donora



Specifičnosti transplantacije pojedinih organa

Za transplantaciju jetre neophodno je održavati koncentraciju Na manjom od 150mmol/L, korigovati elektrolitne poremećaje, pratiti vrednosti jetrinih enzima (ALT, AST), davati pacijentu vodu i hranu preko nazogastrične sonde, uraditi ultrazvuk abdomena i kompjuterizovanu tomografiju²⁴.

Za transplantaciju bubrega, trebalo bi lečiti diabetes insipidus, raditi redovno urinarne analize, koristiti renalne doze dopamina 2-5 mcg/kg/min, kao i pratiti vrednosti uree i kreatinina²⁵. Za održavanje donora za transplantaciju pankreasa, proveravati vrednosti amilaza i lipaza, strogo kontrolisati glikemiju (održavati u rasponu vrednosti 4-8 mmol/L i minimizirati upotrebu IV glukoze²⁶.

Konačno i strategija nadoknade volumenom se donekle razlikuje jer preopterećenje tečnostima može dovesti do alveolarne infiltracije i učiniti pluća netransplatabilnim, pa je preporučena vrednost centralnog venskog pritiska od 2 do 5 cmH₂O²⁷. Sa druge strane, hipoperfuzija može oštetiti bubreg i komplikovati oporavak transplantiranih pacijenata, a vrednosti centralnog venskog pritiska su od 10-12 cm H₂O stuba²⁸. Jetra je manje osetljiva na volumen, osim u ozbiljnim stanjima kao što je šok, dok hipoperfuzija može oštetiti creva i učiniti ih neadekvatnim za transplantaciju²⁹.

Literatura

1. Oosterlee A, Rahmel A, eds. Annual Report. Eurotransplant International Foundation, 2010. Available from <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual-reports> (accessed September 7, 2011).
2. McKeown DW, Bonser SR, Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *BJA*, 2012; 108:96-107.
3. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009; 53: 425-35.
4. Salim A, Martin M, Brown C, Belzberg H, et al. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg*, 2006; 72: 377-81.
5. Bugge J. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009; 53: 1239-50.
6. Smith M. Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (Suppl. 9): S217-22.
7. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al. Organ donor

management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *Can Med Assoc J*, 2006; 174: S13-30.

8. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2730-9.

9. Gelb AW, Robertson KM. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. *Can J Anaesth*, 1990; 37: 806-12.

10. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation*, 1992; 54: 851-7.

11. Novitzky D, Cooper DKC, Wicomb W. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the 'Papworth Cocktail'. *Transplantation*, 2008; 86: 1479.

12. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1771-80.

13. Novitzky D, Cooper DKC, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*, 1987; 43: 852-4.

14. Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, et al. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant*, 2005; 5: 684-93.

15. Mascia L, Pasero D, Slutsky A, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation. *J Am Med Assoc*, 2010; 304: 2620-7.

16. Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, et al. Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 20: 143-51.

17. Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, et al. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*, 2009; 66: 55-61.

18. Barklin A, Tønnesen E, Ingerslev J, et al. Coagulopathy during induced severe intracranial hypertension in a porcine donor model. *Anesthesiology*, 2009; 110: 1287-92.

19. Griep RB, Stinson EB, Clark DA, et al. The cardiac donor. *Surg Gynecol Obstet*, 1971; 133: 792-8.

20. Dictus C, Vienenkoetter B, Esmailzadeh M, et al. Critical care management of potential organ donors: our current standard. *Clin Transplant*, 2009; 23: 2-9.

21. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc*, 2004; 36: 2215-8.

22. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg*, 1999; 5: 421-8.

23. Miranda B, Vilardell J, Grinyo J. Optimizing

cadaveric organ procurement: the Catalan and Spanish experience. *Am J Transplant*, 2003; 3: 1189–96.

24. Golling M, Mehrabi A, Blum K, et al. Effects of hemodynamic instability on brain death-induced prepreservation liver damage. *Transplantation*, 2003; 75: 1154–9.

25. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*, 2000; 356: 2139–43.

26. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant*, 2010; 24: 433–49.

27. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc*, 2009; 6: 28–38.

28. Bos E, Leuvenink H, van Goor H, et al. Kidney grafts from brain dead donors: inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int*, 2007; 72: 797–805.

29. Franklin GA, Santos AP, Smith JW, et al. Optimization of donor management goals yields increased organ use. *Am Surg*, 2010; 76: 587–94.

**Izveštaj sa kongresa Euroanestezija 2013.
Barselona 31. Maj - 4. Jun****Miodrag Milenović**

Potpredsednik UAIS

Sekretar časopisa SJAiT

Poštovane kolegice i kolege,

U Barseloni je održan Kongres Evropskog udruženja anesteziologa, Euroanestezija 2013. Po broju naučnih sesija, predavača, učesnika i prisustvu predstavnika industrije, skup se već dugo nalazi u samom vrhu evropske i svetske anestezije, intenzivne terapije, terapije bola i urgentne medicine.

Ove godine u okviru predkongresnih aktivnosti održani su značajni kursevi: Evropski kurs za bezbednost pacijenata; za primenu ultrazvuka u anesteziji i intenzivnoj terapiji; za primenu ultrazvuka u spinalnoj anesteziji; za primenu ultrazvuka u perioperativnoj anesteziji; za zbrinjavanje otežanog disajnog puta; kao i kurs o bazičnim naukama u anesteziji.

U okviru počasnog termina "Ser Robert Macintosh" predavanja, tokom svečanog otvaranja Kongresa, dr Göran Hedenstierna iz Uppsala u Švedskoj, održao je izuzetno nadahnuto i kontraverzno predavanje: "Anaesthesia and the lung: can oxygen be harmful?", dovodeći u pitanje mnoge tradicionalne postulate i metode, na kojima su stasavale prethodne generacije anesteziologa.

Na svečanom otvaranju kongresa dodeljene su Evropske diplome anestezije i intenzivne terapije (EDAIC) kolegama koje su u prošloj godini položili ispit. Dodeljene su i brojne druge značajne nagrade i stipendije. Od velikog broja kandidata u konkurenciji za razmenu i edukaciju u Evropskim akreditovanim bolnicama (HVTAP), stipendiranim boravkom u trajanju od tri meseca nagrađeno je sedam kandidata, među kojima dvoje iz Srbije, dr Žaklina Petrović iz Beograda i dr Arsen Uvelin iz Novog Sada. Dodeljene su i mnoge druge značajne nagrade i stipendije ESA. U svom pozdravnom govoru prof. Eberhard Kochs, Predsednik ESA, pozdravio je više od 6500 učesnika i najavio osnivanje Evropske fondaciju za bezbednost pacijenata (The European Patient Safety Foundation) u sadejstvu sa Pokretom za bezbednost pacijenata, kao i održavanje prvog Evropskog samita o bezbednosti pacijenata tokom

jeseni 2014.

Kongres je trajao četiri dana, sa naučnim programom koji je obuhvatio veliki broj značajnih tema, u okviru različitih simpozijuma, radionica, kurseva i sesija. Posebanu pažnju su privukli skupovi koji su analizirali i promovisali Mrežu ESA kliničkih istraživanja (CTN), kampanja ESA Patient Safety i novi ESA Vodič o perioperativnim krvavljenju, koji je objavljen u poslednjem broju časopisa EJA (Volume 30, Number 6, June 2013).

U Naučnom komitetu i ostalim relevantnim telima ESA, uočeno je da je u velikoj meri nepotrebno prevaziđen format kongresa dovoljan da zadovolji stručne i naučne potrebe članova i delegata. U pojedinim terminima je u isto vreme organizovano i do dvadeset događanja, što je nemionovno dovelo do slabije posećenosti izvesnih sesija. Zasnivano na tom iskustvu, sledeće godine, na Euroanestezija 2014, u Štokholmu biće izmenjen format ovog skupa.

Među brojnim predavačima, i ovog puta su se u naučnom program našli i anesteziolozi iz Srbije. Oralne prezentacije su imale dr Dušanka Janjević (Novi Sad) i dr Gordana Jovanović (Novi Sad). U poster sesijama, svoje radove su predstavili: Mirjana Kendrišić (Sremska Mitrovica), Sanja Vicković (Novi Sad), Marina Stojanović (Beograd) i Kovačević M.

Sve aktivnosti pratila je i velika izložba različitih lekova i opreme koji se koriste u anesteziji, intenzivnoj terapiji, terapiji bola i urgentnoj medicini.

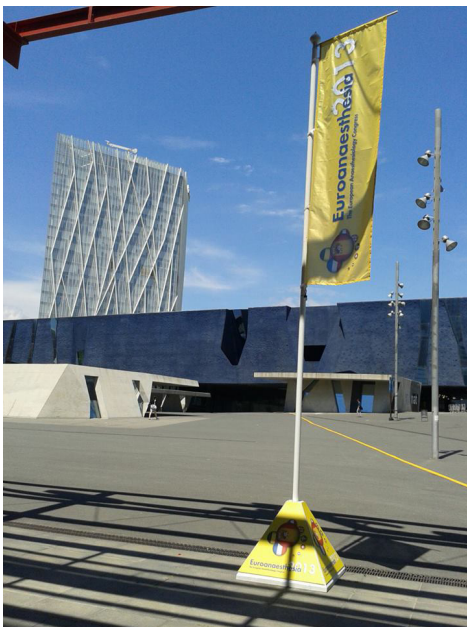
Prethodnih godina inicirane promene osnivačkih dokumenata ESA, ovog puta su uspešno sprovedene. Generalna skupština ESA je velikom većinom od preko 80 % od prisutnih aktivnih članova, prihvatila promene koje uvode novu kategoriju pridruženog članstva, čime oni članovi 35 nacionalnih udruženja ESA koji to žele, postaju pridruženi članovi i dobijaju pristup elektronskim verzijama časopisa EJA, Current Opinion in Critical Care i Current Opinion in Anaesthesiology, pružajući im u buduće i mogućnost kotizacije sa popustom za učešće na kongresima Euroanestezije.

Predstavnici svih nacionalnih udruženja imaju svoje predstavnike u novoformiranom Komitetu nacionalnih udruženja (NASC), čiji će izabrani predsednik po funkciji (ex-officio) biti član ESA Borda direktora, sa glasačkim pravom. Po istom principu, predsedavajući Naučnog komiteta ESA, Predsednik UEMS/EBA i predstavnici specijaliziranih, aktivnih članova ESA će biti predstavljeni u Bordu direktora ESA.

Naše Nacionalno udruženje (UAIS) je šesti put za redom predstavljeno na štandu Nacionalnih udruženja, gde je među ostalim evropskim udruženjima predstavilo svoje stručne aktivnosti. Predstavljen je i SJAIT, stručni časopis UAIS, kao i saradnja sa ostalim tradicionalnim strukovnim

i naučnim organizacijama anesteziologa i lekara drugih specijalnosti, Srpskim lekarskim društvom (SLD). Ugošćen je veliki broj kolega koje su pokazale svoje interesovanje za stručne sastanke i naučne programe skupova u Srbiji, u narednoj godini. Uz promotivni materijal Turističke organizacije Srbije, to je bila i dobra prilika za promociju Srbije kao turističke i kongresne destinacije. U istom prostoru, predstavljena je i izložba Istorije anesteziologije, deo stalne postavke Muzeja Španskog Udruženja anesteziologije i intenzivne terapije.

Na sastanku Saveta ESA doneta je odluka o izboru novih članova ESA Borda direktora od 1. Januara 2014.



Specijalističke strukovne studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu: u korak sa vremenom

Prof. dr Božo Trbojević

rukovodilac nastave setrinstva na Medicinskom fakultetu u Beogradu

U modernoj istoriji sestrinstvo se posmatralo kroz prizmu nege obolelih u bolnicama kao i kroz brigu za sprečavanje bolesti i negu obolelih u zajednici. To je već značajan pomak od ranije uloge sestara monahinja koje su pružale pomoć i negu kao vid hrišćanskog milosrđa i, najčešće, ako poslednju pomoć, miserere, beznadežnim bolesnicima i ranjencima. Danas, uloga sestre u postupku sa obolelima i povređenima ima duge vidove i dimenzije u potpuno izmenjenim okolnostima; briga o zdravlju više nije uzgredna crkvena delatnost i milosrđe već deo veoma razvijene zdravstvene industrije. Kao i svaka industrija, i zdravstvena ima veoma stroge uslove u pogledu profesionalizma, sposobnosti, kompetencija, nivoa obrazovanja i naučenih veština za efikasno i uspešno obavljanje tehnološki veoma složenih zadataka. Pored ostalog, uloga sestre u vezi sa bolešću fokusirana je na obučavanje obolelog da prihvati i podnese predložene mere lečenja, zdravstveno obrazovanje populacije u prevenciji bolesti na svakom nivou zdravstvene zaštite i učešće u preventivnim programima. U zajednici, uloge sestara se u najvećoj meri upućuju na zdravstvenu edukaciju za oporavak i promociju zdravlja, zdravstveno obučavanje za prevenciju bolesti i učešće u preventivnim merama i programima i epidemiološkom praćenju.

U Evropi, kao i u drugim delovima sveta, sve veći obim nege se pruža izvan bolničke sredine. Prema tome i sestre treba da menjaju svoju ulogu, pristup i sposobnosti da uspešno obavljaju postupke u i izvan bolnica. Sve kraći boravak u bolnicama menja mnoge okolnosti, počev od značaja daleko bolje informisanosti i obučenosti bolesnika, bolju saradnju sestara iz bolničkih ustanova sa sestrama u zajednici koje će nastaviti negu bolesnika po otpustu, zbog čega setrinstvo, javno zdravlje i zdravstvena obuka treba da budu integrisani.

Tradicionalne uloge sestara su još uvek validne, ali se javno zdravlje izmenilo kako u pogledu nadležnosti, tako i sadržaja. Zbog toga se očekuje da se i uloga sestrinstva značajno proširi.

Minhenska Deklaracija sestrinstva podvlači: ...“verujemo da sestre i babice imaju ključnu i sve važniju ulogu u naporima društva da se bori sa izazovima pred koje se stavlja zdravlje u naše vreme i u osiguravanju visoko kvalitetnog, pristupačnog, efikasnog, ujednačenog i osetljivog zdravstvenog sistema koji osigurava trajnu brigu i negu ljudima sa promenjenim pravima i potrebama...”

Član 152 EC Treaty postavlja ulogu Zajednice u polju javnog zdravstva podvlačenjem da su aktivnosti zajednice usmerene na popravljavanje javnog zdravlja, prevenciju razboljevanja i bolesti i sprečavanje izvora opasnosti za ljudsko zdravlje. Ova delovanja Zajednice su spojena sa merama koje se odvijaju na nacionalnom nivou zemalja članica i poštuju odgovornosti koje imaju zemlje članice u pogledu organizacije zdravstvene službe i pružanja zdravstvenih usluga i medicinske nege.

Do sada su programi obrazovanja sestara bili tako prilagođeni da omoguće sestrama da obavljaju poslove u svojim disciplinama, saglasno preporukama dve evropske direktive u pogledu “sestrinske odgovornosti za opštu negu.” Ove direktive, iz 1997. i 1989., su tražile da registrovani programi obrazovanja sestara treba da traju najmanje 3 godine ili 4,600 sati. Direktive ne ukazuju na akademski status neophodan za registraciju. Ispitivanje postojećih sistema i puteva obučavanja sestara u EU pokazalo je izuzetnu složenost i raznolikost struktura kurikuluma i stepena zvanja u evropskim zemljama. U zemljama Zajednice centri za više obrazovanje se veoma razlikuju, obuhvatajući politehničke ustanove, univerzitetske koledže, škole sa afilijacijom na univerzitetima, univerzitete ili kombibnaciju ovih struktura.

U većini zemalja se ne koristi izlazna provera znanja, kakav je na primer NCLEX-RN u Sjedinjenim Državama, da bi se dobila dozvola za rad. Diploma sa zvanjem ili studentska akademska evidencija su dovoljni za registraciju sestre i omogućavaju posao u bilo kojoj zemlji Evropske zajednice. Ovaj sistem ima ograničene mogućnosti za dalje

napredovanje, master ili doktorske programe. Formalno obrazovanje sestara u mnogim zemljama se odvija pod kontrolom ministarstava zdravlja i obrazovanja. Odeljenja za sestrinsko obrazovanje na univerzitetima mogu imati različite institucionalne vidove povezanosti, mogu biti autonomna ili su strukturisana unutar medicinskih, humanističkih ili obrazovnih fakulteta.

Sa svojom dugom tradicijom, najdužom u Srbiji, u obrazovanju zdravstvenih stručnjaka, Medicinski fakultet u Beogradu je posvetio pažnju i potrebi da se obrazovanje sestara, babica, laboratorijskih tehničara, sanitarnih tehničara, radioloških tehničara i anestetičara podigne na viši nivo koji će svojim kvalitetom ispuniti najviše standarde koje postavlja Evropska zajednica. Posle pažljivog praćenja stanja u oblasti obrazovanja zdravstvenog kadra do nivoa integrisanih akademskih studija nađeno je da u ovoj oblasti postoji izvanredno velika potreba i OBAVEZA da se postojeće stanje izmeni i poboljša. Posmatranjem postojećeg kadra u hospitalnim zdravstvenim ustanovama nesumnjivo je da se odmah moraju preduzeti mere kako bi se dobio obrazovan kadar koji bi bio sposoban da prati izvanredan tehnološki i naučni napredak koji odlikuje savremenu medicinu. Potpuno je neodrživo da se uz najsofisticiraniju opremu i najkompleksnije medicinske intervencije zdravstvena nega i svi ostali sestrinski postupci povere završenim srednjoškolicima sa elementarnim i potpuno tradicionalnim poznavanjem zdravstvene struke. Posao sestre ili zdravstvenog tehnologa je isuviše odgovoran, složen, zahteva nadublje poznavanje anatomije, fiziologije, patologije, klinike ali i tehnologije i mora biti poveren osobi sa najmanje fakultetskom spremom.

Imajući u vidu najveće resurse koje beogradski Medicinski fakultet ima, u vidu vrhunskih stručnjaka iz svih oblasti bazične, preventivne i kliničke medicine, pripremljeni su programi za specijalističke strukovne studije. Osnovne studije nisu prvobitno bile u fokusu jer je već nekoliko ustnova koje se bave obrazovanjem zdravstvenog kadra pokrenulo takav vid studija. Zbog toga su pripremljeni programi za specijalističke strukovne studije sestrinstva, fizioterapeuta, laboratorijskih tehnologa, sanitarno ekoloških inženjera, strukovnog medicinskog radiologa i strukovnog anestetičara. U prvom aktu, 2009. godine, akreditovana su prva dva programa, specijalista strukovna medicinska sestra i specijalista strukovni

fizioterapeut. Iste godine je počela i nastava koju su izvodili nastavnici Medicinskog fakulteta u Beogradu i koja se odvija u prostorijama Fakulteta, klinika i bolnica gde se obavlja i nastava za studente medicine. Imajući na umu prvi i najvažniji uslov koji je decenijama održava na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a to je najviši stepen profesionalizma i najviši kvalitet kadrova koji završavaju ovaj Fakultet, programi studija su urađeni mnogo strože i složenije nego što je to zahtev opštih normativnih odredbi koje prate ovu oblast. Naime, upravo sa velikim iskustvom i poznavanjem kadrova koji sada rade na sestrinskim i tehničarskim poslovima, odlučeno je da se program odvija u dve godina studija, četiri semestra sa po 600 časova po godini studija, ukupno 1200 časova svih vidova nastave. Cilj je bio da se na prvoj godini studija, koja je zajednička za sve programe, pruži najbolje poznavanje bazične medicine, kliničke medicine, preventivne medicine, informatike i menadžementa u zdravstvu. Postizanjem ovog cilja značajno se podigao kvalitet znanja polaznika kako bi u drugoj godini mogli uspešno da prate nastavu za sticanje specijalističkih znanja i veština iz programa koji su odabrali. Na taj način se obezbeđuje najveći obim informacija i najviši kvalitet znanja i veština koji polaznici stiču u integrisanoj bazičnoj i specijalističkoj nastavi.

Posle upisane četiri generacije polaznika i pošto je već značajan broj polaznika diplomirao, može se reći da je ovaj sistem dao stručnjake sa neuporedivo većim fondom stečenog znanja, veština i sa kompetencijama koje ih čine sposobnim da se bave i najsloženijim specijalističkim poslovima u svojoj oblasti. Zbog toga je pokrenut proces akreditacije još četiri programa koji su pripremljeni na isti način: posle prve godine zajedničkih studija na drugoj godini će se specijalizovati laboratorijsko medicinski tehnolozi specijalisti, ekološki inženjeri specijalisti, strukovni radiolozi specijalisti i strukovni anestetičari specijalisti.

Novi standardi EU utiču na pojedinačne države na mnogo načina kao što će neminovno uticati i na Srbiju, bez obzira kada će i posle kakvih priprema pristupiti Zajednici. Tradicionalno, institucionalno (Vladino) prepoznavanje akademskih nivoa u sestrinstvu kasni za promenama implementiranim na Univerzitetima. Iako je sestrinska edukacija u Srbiji prihvaćena na univerzitetima, službeno priznanje ove edukacije je diploma posle tri godine osnovnih studija. Vodeće ličnosti školovanja sestrinstva i profesionalna udruženja sestara i

tehničara insistiraju na višim nivoima školovanja i većem stepenu akademskog uvažavanja ovog društveno izuzetno važnog posla. Visokokvalitetne zdravstvene službe za svoj rad zahtevaju da svaki profesionalac obavlja svoj posao sa optimalnim znanjem i najvećim interesovanjem za praćenje najnovijih znanja i veština u struci. Odluke u svakodnevnoj profesionalnoj praksi su retko zasnovane na istraživanjima ili kritički procenjenim dokazima. Znanje stečeno iskustvom, tradicijom ili od autoriteta još uvek je isuviše čvrsto ukorenjeno i služi kao najčešća baza za donošenje odluka. Zbog toga je potrebno negovati i razvijati istraživačku delatnost kojom bi se dobila visoko kvalitetna zdravstvena služba. To je razlog da su u programe za školovanje zdravstvenih profesionalaca, strukovnih specijalista ugrađeni i elementi potrebni za razumevanje i korišćenje rezultata istraživanja, posebno sistematskih revija kao neophodne veštine da se koristi i sprovodi praksa zasnovana na dokazima.

Posle prvih teškoća, uzrokovanih u najvećoj meri odsustvom institucionalnih okvira, nastava na specijalističkim strukovnim studijama na Medicinskom fakultetu u Beogradu pokazuje prve rezultate koji ohrabruju. Polaznici su motivisani i spremni da uz značajna odricanja postignu najviši nivo obrazovanja i veština koje u ovom trenutku mogu da dobiju u svojoj struci. Duže trajanje i znatno veći obim nastave od neophodnog minimuma su potpuno kompenzovani znanjem i sposobnošću, ali i ličnom satisfakcijom da je rezultat vredan uloženog napora. Zbog toga se sa pravom očekuje da će i novi programi, sada u akreditaciji, privući najkvalitetnije polaznike, iz vodećih zdravstvenih ustanova, koji znaju da će, uz veći napor i trud, postići najviše.

Specijalizacija iz intenzivne medicine za medicinske sestre u Vojnomedicinskoj akademiji Beograd

Pk prof. dr Predrag Romić

Načelnik naučno-istraživačke delatnosti VMA, predsednik UAIS

Savremena intenzivna medicina se bavi lečenjem najtežih bolesnika u medicini uopšte. To su „kritično oboleli“ pacijenti, oni kojima je život ugrožen i oni koji su trenutno stabilizovanih vitalnih funkcija ali u svakom trenutku može doći do fatalnog pogoršanja.

Ovako teški bolesnici zahtevaju kontinuirani nadzor, negu i lečenje, a lice koje najviše vremena provodi uz kritično obolelog jeste medicinski tehničar i jasno je da je uloga ovih medicinskih radnika od ogromne važnosti. Međutim, *rad u odeljenju intenzivnog lečenja od medicinskih tehničara zahteva posebna znanja i veštine*, posebno iz oblasti monitoringa vitalnih funkcija, mehaničke ventilacije, intravenske terapije i slično.

Stoga je u svetu, posebno u sad, oformljena *nova specijalizacija iz intenzivne nege/medicine (critical care nurses)*, koja stiće sve veću popularnost širom sveta, posebno u Evropi.

Prateći ova savremena stremljenja, *Vojnomedicinska akademija Beograd* u saradnji sa *VMŠ „Milutin Milanković“* iz Beograda, započela je program *jednogodišnjih specijalističkih studija* strukovnih medicinskih tehničara iz oblasti intenzivnog lečenja.

Prva generacija studenata iz Beograda, Novog Pazara, Subotice, Požarevca i ostalih gradova uspešno savladava nastavni plan i program koji je većinom baziran na praktičnoj obuci u odeljenjima intenzivnog lečenja VMA (hirurška, kardiološka, neurološka, toksikološka intenzivna nega i jin za opekotine).

Nastavu izvode *nastavnici iz VMA i VMŠ „M. Milanković“*. Program je akreditovan, a najviše pažnje se poklanja *praktičnoj obuci studenata u odeljenjima intenzivnog lečenja*.

Ovaj program specijalističkih studija iz intenzivne medicine ima za cilj stvaranje što većeg broja stručnih, *sertifikovanih kadrova - medicinskih tehničara specijalista intenzivne medicine*, čime bi se značajno poboljšao kvalitet nege i lečenja kritično obolelih pacijenata u našoj zemlji.

Vodič za autore

SJAIT (Serbian Journal of Anaesthesia and Intensive Therapy, Srpski časopis anestezija i intenzivna terapija) je časopis koji objavljuje naučne i stručne članke o teorijskim i kliničkim aspektima anesteziologije, intenzivne terapije, reanimatologije i terapije bola. Časopis objavljuje i članke iz domena srodnih naučnih disciplina: kliničke farmakologije, kliničke patofiziologije, hirurgije, interne medicine, sudske medicine, urgentne medicine i drugih oblasti medicine koji se bave problemima vezanim za preoperativnu pripremu, anesteziju, reanimaciju, intenzivno lečenje i terapiju bola. Časopis se izdaje na srpskom i engleskom jeziku. Svi članci se recenziraju i posle prihvatanja za objavljivanje svrstavaju u jednu od sledećih kategorija:

1. analiza filozofskih, etičkih ili socijalnih aspekata anestezije i intenzivnog lečenja
2. revijalni članak
3. originalno istraživanje
4. originalna klinička studija (praćena analizom i diskusijom)
5. procena novog metoda ili kliničke procedure
6. prikaz slučaja (sa diskusijom)
7. izveštaj sa domaćih i stranih kongresa i sastanaka
8. radovi iz istorije medicine

Časopis takođe objavljuje novosti na polju anestezije i intenzivnog lečenja, revijalno prikazuje novoizdane stručnu literaturu, izveštava o aktivnostima domaćih i stranih udruženja anesteziologa, kao i srodnih asocijacija, objavljuje pisma uredništvu, jednom rečju izveštava o svim novostima među anesteziolozima, intenzivistima i lekarima posvećenih pre, peri i postoperativnoj medicini uopšte.

Molimo Vas, ukoliko želite da Vaš rukopis bude objavljen, pripremite ga prema uputstvima i pošaljite na adresu: **prof. dr Nevena Kalezić, urednik časopisa SJAIT, Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija; ili: doc. dr Radmilo Janković, zamjenik glavnog i odgovornog urednika, Centar za anesteziju Klinički centar Niš. e-mail: casopis.anestezija@gmail.com Tel: +381 66 83 00 877**

Uređivačka politika

Autori se obavezuju da svoje tekstove koji su primljeni za objavljivanje u našem časopisu (SJAIT), neće objaviti u nekoj drugoj publikaciji. Izuzeci iz ovog pravila postoje i biće objašnjeni u daljem tekstu. Obaveza Uredništva je da sve autore obavesti o prijemu njihovog materijala. Prihvatanjem objavljivanja u našem časopisu autori predaju pravo na odobravanje preštampanja njihovog materijala izdavaču časopisa SJAIT.

Rukopisi se ne vraćaju, čak ni u slučaju neprihvatanja za objavljivanje. Svi materijali se čuvaju 3 meseca posle objavljivnja u časopisu (ili odluke uredništva da NE objavi rukopis) u arhivi uredništva i potom uništavaju. Unutar tog vremenskog perioda, na izričit zahtev autora, mogu se vratiti jedino originalni crteži i/ili fotografije.

Članci koji opisuju klinička istraživanja moraju da poštuju etičke standarde postavljene u helsinškoj Deklaraciji. Nije dozvoljena identifikacija bolesnika ni u pisanom niti u ilustrativnom materijalu. Neophodna je pismena saglasnost bolesnika za objavljivanje fotografskog materijala u kojem je angažovan. Ukoliko rad opisuje rezultate eksperimenta na životinjama, mora postojati jasna potvrda da su uslovi postupanja sa životinjama bili maksimalno bliski humanim.

Prispele rukopise najpre pregleda tehnički urednik i, ukoliko ima tehničkih propusta (nepridržavanja "uputstva autorima"), odmah vraća rukopis autoru za korespondenciju radi korekcija propusta. Rukopise koji ispunjavaju tehničke kriterijume, pregleda glavni urednik da li se tematikom uklapaju u uređivačku politiku, da li su stilski i jezički razumljivi. Ukoliko rukopis ne ispunjava te osnovne kriterijume, urednik može odbiti štampanje i pre (bez) recenziranja. Takođe, urednik zadržava pravo da skрати materijal prihvaćen za objavljivanje. Ovo obuhvata i pravo na stilske izmene prihvaćenog materijala.

Rukopis se prihvata za objavljivanje tek nakon odluke dva anonimna recenzenta će procenjivati svaki od prispelih radova. Recenzentu se ne predaje prva strana rukopisa (koja sadrži imena

autora i institucija), tako da je recenziranje duplo anonimno (autorima su nepoznati recenzenti i recenzentima su nepoznati autori). Recenzenti se određuju na uređivačkom odboru. Po potrebi, tražićemo i stručnu procenu pouzdanosti i tačnost statističkog metoda primenjenog u radu. O prioritetu objavljivanja materijala prihvaćenog za štampanje odlučuje urednik.

Autori su dužni da jasno označe grafički materijal koji je pozajmljen iz drugih izvora. Preuzeti materijal neće biti objavljen bez prethodno pribavljene dozvole za preštampavanje od izvornog urednika i izdavača. Svaki Vaš materijal upućen uredniku mora biti propraćen pismom, potpisanim od strane svih autora, u kome se potvrđuje da su svi autori materijala učestvovali u njegovoj izradi i da su upoznati/saglasni sa sadržajem finalne verzije. U pismu treba posebno naglasiti da li postoji **konflikt interesa** nekog od autora članka. Na primer, da li je neki od autora plaćeni konsultant farmaceutske kompanije koja se direktno ili indirektno (preko fabričkog naziva medikamenta) spominje u članku. Ukoliko se utvrdi da konflikt interesa neosporno postoji, časopis zadržava pravo da o tome zatraži i objavi odgovarajuću izjavu autora.

Broj autora, koautora i saradnika u članku je ograničen na šest. Ukoliko je u pitanju velika, multicentrična studija, dozvoljen je i veći broj saradnika. Za svaki članak u kome je više od 6 autora, potrebno je da prvi autor ili nosilac rada obrazlože doprinos svakog autora.

Opšta uputstva

Tekst rukopisa

Potrebno je uredništvu poslati dve kopije rukopisa, uključujući dodatni ilustrativni/grafički materijal. Rukopisi se priređuju u skladu sa "Jedinstvenim zahtevima za pripremu rukopisa koji se podnose biomedicinskim časopisima" ["Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals" (*British Medical Journal* 1991; 302: 338-341)]. URM se može naći i na web-adresi Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa: [The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org>]. Rukopisi treba da su na papiru formata A4.

U formatiranju teksta potrebno je koristiti dvostruki prored (**double-spaced**). Trebalo bi štampati tekst samo na jednoj strani lista papira.

Leva margina treba da je 3.5 cm (1.5 inč), dok sve ostale (desna, gornja i donja) treba da budu 2.5 cm (1 inč). **Ne bi trebalo koristiti** funkciju za poravnavanje desne ivice teksta! Trebalo bi kucati isključivo sa funkcijom **left-aligned** koristeći font Times New Roman 12. Potrebno je ostaviti jedan prazan red između pasusa. **Nije potrebno povlačiti** prvi red pasusa u desno! Revijalni članci i prikazi originalnih istraživanja ne bi trebalo da pređu 5000 reči, za prikaz bolesnika 2 000 reči, za rad iz istorije medicine 3 000 reči, a radovi za ostale rubrike do 1 000 reči, uključujući i strane sa dodacima (ilustracije, grafikoni, fotografije i sl.).

Molimo Vas da lekove označavate njihovim generičkim nazivima. Zaštićene (fabričke) nazive lekova pokušajte da izbegnete gde god je to moguće. Ukoliko predstavljate novi lek ili lek koji je u eksperimentalnoj upotrebi, molimo Vas da navedete izvor od koga preparat potiče. **Gde god je to moguće, trudite se da izbegnete skraćenice u tekstu** (videti niže – Slike). Ukoliko je skraćenica neizbežna, dajte njeno tumačenje u onom delu teksta gde se prvi put koristi.

Prilozi

Ukupan broj priloga (slike, tabele, grafikoni) ne bi trebalo da bude veći od 5, sem u izuzetnim slučajevima (ako je u pitanju neka nova tehnika koju je neophodno ilustrovati slikama isl.) . Svaki prilog treba da sadrži numeraciju i jasan naslov na vrhu, a legendu (objašnjenje skraćenica) ili objašnjenje priloga na dnu. Potrebno je priloge numerisati redom, arapskim ciframa (1, 2, 3...) i označiti njihovo mesto u tekstu.

Slike

Većina slika (ilustracija) danas se radi uz pomoć kompjuterskog, grafičkog softvera. Ukoliko i Vi koristite kompjuter za pripremu ilustracija, vodite računa o debljini linija na dijagramima jer, tokom pripreme za štampu, dolazi do izvesne redukcije njihove širine. Ukoliko crtate rukom, koristite crni tuš na belom hamer-papiru ili glatkom kartonu. Sve pripadajuće oznake/legende unesite na posebni list običnog papira. Crteže možete poslati i kao crno-bele fotografije. SJAIT ne štampa fotografije/ilustracije u boji.

Ukoliko šaljete ilustraciju na hameru/kartonu

ili fotografiju, potrebno je zalepiti malo uputstvo na poleđini iste. Prethodno, treba ispisati uputstvo grafitnom olovkom. Ono treba da sadrži: Oznaku gornje ivice ilustracije/fotografije, numeraciju (redni broj) i ime prvog autora. Slike ne bi trebalo savijati, niti fiksirati za list papira na kojem je tekst, niti hvatati spajalicama, niti pisati po njenoj poleđini. Poželjno je da slike dodatno budu zaštićene prilikom slanja poštom. Potrebno je staviti ih između dva čvršća parčeta kartona i spakovati u posebnu, manju kovertu, unutar glavne, velike.

Svaka slika mora biti praćena legendom. Legenda mora u potpunosti da objasni ilustraciju, da značenje svakom od upotrebljenih simbola i skraćenica (u ilustracijama skraćenice su dozvoljene). Sve legende treba grupisati i numerisati na poslednjim listovima rukopisa.

Tabele

Svaku tabelu je potrebno odštampati na posebnom listu papira sa zaglavljem iznad tabelarnog materijala. Naslov tabele treba da je centralno postavljen, iznad tabele. Ispod tabele može se odštampati objašnjenje koje bliže određuje poreklo predstavljenih podataka. Ukoliko tabela sadrži skraćenice, potrebno je ispod tabele objasniti skraćenice. Trebalo bi koristiti dvostruki prored (double-spaced) i u tabeli. Nije potrebno numerisati listove na kojima su tabele. Nije poželjno slati fotografije snimljenih tabela.

Tekst rada

Uobičajeno, rukopis bi trebalo da poštuje sledeći redosled: naslovna strana, sažetak, tekst rada, izjave zahvalnosti, literatura, tabele, legende ilustracija. Odštampane listove trebalo bi obeležiti redom arapskim brojevima, počevši od naslovne strane, zaključno sa zadnjim listom literature. Broj stranice trebalo bi označiti u donjem, desnom uglu stranice.

Naslovna strana

Označite naslovnu stranu kao stranu **1** vašeg rukopisa. Odštampajte naslov **VELIKIM SLOVIMA (capitals)** preko sredine strane. Ovaj naslov će se pojavljivati na gornjoj margini neparnih strana koje, u štampanom broju časopisa, pripadaju Vašem članku. Ukoliko je naslov veliki, is-

pod naslova (u zagradi) potrebno je dati skraćeni naslov, tzv. running title, koji će se pojavljivati na gornjoj margini neparnih strana rada. Na primer: Incidenca otežanih intubacija kod bolesnika podvrgnutih tireoidektomijama zbog hipertireoze u periodu od 2000-2010 godine: iskustva Centra za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije (Otežana intubacija kod tireoidektomija).

Ispod naslova, potrebno je odštampati puno ime i prezime svih autora. Nije potrebno navoditi titule niti profesionalni status. Ispod imena autora navesti pun naziv ustanova iz koje potiču. Ustanove numerisati rednim brojevima, koje treba povezati sa imenima autora (u superskriptu). Ukoliko neki od autora ne radi više u ustanovi iz koje je učestvovao u istraživanju/studiji, u fusnoti naslovne strane treba navesti naziv ustanove u kojoj trenutno radi i odgovarajućim brojem ga povezati sa imenom u listi autora. Kada su u pitanju autori koji su nastavnici ili saradnici Medicinskog (ili nekog drugog) fakulteta, onda je potrebno navesti dve ustanove za tog autora: Medicinski fakultet i nastavnu bazu. Na primer: Nevena Kalezić^{1,2}, Dušica Simić^{1,3} i Radmilo Janković^{4,5}

1. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Centar za anesteziju Kliničkog centra Srbije, Beograd
3. Odeljenje anestezije Univerzitetske dečje klinike, Beograd
4. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
5. Centar za anesteziju Kliničkog centra Niš

Na kraju naslovne strane potrebno je odštampati: puno ime i prezime, titulu, adresu, e-mail, broj telefona i/ili faksa **autora-korespondenta**. Sva dalja prepiska oko: korektura, lektorisanja, prepravki rukopisa, itd. obavljaće se preko tog autora.

Sažetak

Sažetak (Summary), **na engleskom jeziku**, koji će biti objavljen na početku vašeg članka, ne bi trebalo da bude duži od 250 reči. Potrebno je odštampati ga na posebnom listu papira kao jedinstveni pasus koji daje suštinu: problema koji obrađujete, metoda koji primenjujete, rezultata i zaključaka. Sažetak treba da je jezgrovit, informativan i upotrebljiv za indeksaciju u velikim medicinskim bazama podataka. Iz tog razloga, poželjno je da sadrži neophodne numeričke podatke (rezultate istraživanja), a ne samo statističku ocenu o njihovoj

značajnosti. U sažetku ne bi trebalo koristiti skraćenice, niti citirati literaturu. Ispred sažetka na engleskom jeziku, potrebno je prevesti i naslov na engleski jezik. Ovu stranutreba označiti kao stranu 2.

Osim sažetka na engleskom jeziku, potrebno je odštampati i sažetak **na srpskom jeziku**. Sažetak na srpskom jeziku treba da je na posebnom listu papira, broj 3. Ukoliko je ceo rad pisan na engleskom jeziku, potrebno je da sadrži i sažetak na srpskom jeziku, a ispred sažetka naslov na srpskom jeziku.

Ključne reči [keywords] je potrebno odštampati kao poseban pasus ispod svakog sažetka, na jeziku kojim je pisan sažetak. Ne bi trebalo navoditi više od **pet generičkih pojmova** kao što je, npr.: TEHNIKE ANESTEZIJE [ANAESTHETIC TECHNIQUES], iza kojih navodite detaljni pojam kao: 'blok brahijalnog pleksusa' [brachial plexus block]. Molimo vas da koristite uobičajenu punktuaciju: zapeta (,) iza generičkog pojma; tačka-zapeta (;) iza detaljnog pojma. Ukoliko navodite više od jednog detaljnog pojma, razdvojite ih zaptetama (,).

Ukoliko niste sigurni u korektnost vaše terminologije, potražite web-adresu MedLine baze podataka: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>. Američka Nacionalna medicinska biblioteka (National Library of Medicine) formirala je **MeSH**, kontrolisani rečnik medicinskih termina koji se koristi za indeksiranje članaka uvrštenih u MedLine. MeSH omogućava konzistentnost pretraživanja medicinskih baza podataka i nalaženje informacija koje koriste različitu terminologiju za iste naučne koncepte. Kad stignete na web-stranu PubMed, potražite 'PubMed Services', potom kliknite na MeSH pretraživač (browser) i unesite sporne termine: pokazaće se hijerarhijsko grananje terminološki bliskih ključnih reči. Izdvojite termin koji najpribližnije opisuje ono što tražite. Ukoliko reč koju ste uneli nije korektan MeSH termin, biće vam ponuđeno nekoliko mogućih alternativa.

Ostala uputstva koja se odnose na tekst

Poželjno je rukopis pisati u trećem licu, u prošlom vremenu i izbegavati pasivne oblike glagola. Izbegavati reči stranog porekla (napr. umesto reči engleskog porekla "pacijent" prikladnije je upotrebiti srpsku reč "bolesnik"), kao i zastarele nazive (napr. umesto "intenzivna nega," savremenija terminologija je "jedinica intenzivnog lečenja"). Poželjno je konsultovati lektora (za srpski i za engleski jezik).

Rukopis treba da sadrži sledeće delove: uvod, cilj, metod, rezultate, diskusiju, zaključak i literaturu (svaki naslovljen nabrojanim terminima). Naslove je potrebno formirati na sledeći način: Naslov rada: VELIKIM SLOVIMA (capitals) preko sredine stranice

Podnaslovi: **Bold italicom** uz levu marginu, neposredno iznad pasusa kojem prethodi;

Uvod: treba da je jasan, da ukazuje na suštinu problema. Potrebno je citirati referentnu literaturu u kojoj je problem obrađivan.

Cilj: treba da sadrži jasno definisan problem istraživanja.

Metod: opšte poznate metodološke postupke ne bi trebalo opisivati u detalje, već usmeriti potencijalnog čitaoca na referentne izvore. Ukoliko dajete nov metod ili modifikaciju postojećeg metoda istraživanja, trebalo bi metod detaljno opisati. Posebno je poželjno istaći metod korišćen u statističkoj analizi podataka.

Rezultati: bi trebalo da su precizni i jasni, statistički obrađeni. Rezultati merenja treba da su dati u SI jedinicama. Izuzetak se može napraviti kod rezultata merenja krvnog pritiska koji se mogu izraziti u mmHg i merenja količine hemoglobina u krvi (g dL⁻¹) Nije poželjno koristiti tačke unutar skraćenica. Engleske skraćenice treba da odgovaraju: *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5th edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.

Diskusija: Rezultate treba diskutovati i uporediti sa rezultatima iz referentnih izvora. Na osnovu učinjenih poređenja treba izvesti nekoliko ključnih zaključaka.

Zaključak: treba da bude jasan i da proistekne iz ciljeva i rezultata istraživanja. Trebalo bi izbegavati zaključke koji ne proizilaze iz rezultata istraživanja.

Izjave zahvalnosti

Potrebno je odštampati ih na sledećem numerisanom listu papira.

Literatura

Spisak referentne literature trebalo bi započeti na novom listu papira. Reference treba numerisati redom kako se pojavljuju u tekstu. Potrebno je identifikovati reference u: tekstu rada, tabelama i legendama, pomoću arapskih brojeva, koristiti "superscript". Reference koje se pojavljuju samo u tabelama ili legendama vezanim za ilustracije treba numerisati shodno mestu pojavljivanja tabele/ilustracije unu-

tar teksta rada. Ukoliko se jedna referenca više puta spominje u tekstu rada, označava se istim brojem. Izbegavati korišćenje sažetaka kao referentnih izvora. *Reference se ne navode u: sažetku, cilju, metodu, rezultatima i zaključku, već samo u uvodu i diskusiji.* Ne bi trebalo kao referentne izvore koristiti neobjavljene studije i ličnu prepisku istraživača. U spisak referentne literature mogu se uključiti i radovi koji nisu još objavljeni, ali su prihvaćeni za štampu. Iza takve reference stavite oznaku: u štampi (in press).

Reference se štampaju u obliku prihvaćenom od strane američke Nacionalne medicinske biblioteke (U. S. National Library of Medicine), a koji se koristi u *Index Medicus-u*. Vankuverska pravila precizno utvrđuju redosled podataka i znake interpunkcije. U svakoj pojedinačnoj referenci treba navesti inicijale i prezimena svih autora (ukoliko ih ima šest ili manje). Ako ima više od šest autora, navedite samo prva tri, posle čega se piše *et al.* Posle imena autora navedite naslov članka, naslov časopisa (*italikom*), skraćen prema pravilima *Index Medicus-a*, godinu štampanja, redni broj godišta (the volume number), broj prve i poslednje stranice referisanog članka. Iza naslova knjige navedite mesto gde je štampana, izdavača i godinu štampanja.

Primeri:

1. Članak u časopisu:

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30:2769–812.

2. Poglavlje u knjizi:

Kalezić N, Jovanović D, Živaljević V, Gvozdenović Lj, Malenković V, Vučović D. Preoperativna evaluacija bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i bubrežnom insuficijencijom, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 16:249–66

3. Knjiga:

Kalezić N. Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), Medicinski fakultet, Beograd, 2009.

Prpratno pismo

Uz rukopis je potrebno priložiti izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu i izjavu potpisanu od strane svih autora da su saglasni sa štampanjem rada u dostavljenom obliku.

Kompjuterska priprema materijala

Zajedno sa papirnim primercima vašeg rukopisa, molimo vas da nam obavezno pošaljete i elektronsku verziju - fajl urađen upotrebom nekog od standardnih tekst-procesora, na disketi, USB-u ili e-mail-om. Molimo vas da obratite pažnju na sledeće:

• Konačna verzija vašeg rukopisa na papiru i fajl u elektronskom obliku moraju biti identični.

- Svi tekstualni delovi rada moraju biti unutar jedinstvenog fajla.

- Pokušajte da izbegnete bilo kakvo formatiranje teksta. Drugim rečima, ne bi trebalo koristiti funkciju 'style' vašeg tekst-procesora.

- Ne bi trebalo koristiti taster: 'carriage return' (enter) da bi prešli u novi red teksta, unutar jednog pasusa. Treba pustiti da tekst-procesor to sam odradi.

- Treba isključiti opciju/funkciju 'hyphenation'.

- Potrudite se da ne koristite l (malo L) umesto 1 (jedan), O (veliko o) umesto 0 (nula) ili ß (nemačko esszett) umesto β(beta).

- Da razdvojite podatke u tabelama, koristite taster: 'tab', a ne 'space'.

- Ukoliko koristite editor tabela, proverite da se svaki podatak nalazi unutar svoje, jedinstvene ćelije. Ne bi trebalo koristiti taster: 'carriage return' unutar ćelija.

- Potrebno je naznačiti: naziv fajla/fajlova, operativni sistem (npr. MS-DOS, Mac, Windows 9x) i naziv tekst-procesora koji ste koristili (uključujući broj verzije). Molimo vas da tražene podatke napišete na nalepnici koja obeležava disketu. U nazivu fajla (elektronske verzije), bilo da šaljete elektronskom poštom ili na disketi, napisati ime prvog autora, kao i nekoliko ključnih reči koje identifikuju naslov rada.

U prpratnom pismu potrebno je naznačiti da li su korišćeni neki specijalni slovni znaci (characters).

Izjave autora

Na posebnom listu potrebno je priložiti svojeručno potpisane izjave svih autora, po sledećem modelu:

IZJAVA O NAMERI ŠTAMPANJA U SJAIT

Mi dole potpisani autori, ovim putem izjavljujemo da je rad pod nazivom:

(navesti pun naziv rada)

predat na recenziju Uredništvu SJAIT s namerom da se štampa.

(odštampati puno ime i prezime autora po redosledu doprinosa u radu i iza svakog odštampanog imena ostaviti dovoljan prored za svojeručn potpis autora)

Svojim potpisima garantujemo da smo dali doprinos u izradi rada, da smo ga u celosti pročitali, da smo saglasni sa svim činjenicama navedenim u radu, da ne postoji konflikt interesa, da smo upoznati sa uslovima objavljivanja i da ih prihvatamo. Pravo na preštampavanje članka pripada isključivo izdavaču časopisa SJAIT.

Korekture i autorski primerci

Nakon prihvatanja da se članak objavi, rukopis se mora pripremiti za štampu. Autor-korespondent će primiti prvi otisak ("prelom") članka radi ispravki. Trudite se da identifikujete sve postojeće greške i ispravite ih. Izdavač će obezbediti po jedan besplatan primerak autoru svakog članka. Preko tog broja primerci se mogu naručiti po ceni koja će biti poznata u trenutku korekture prvog otiska.

Pretplata na časopis

Na sednici Predsedništva UAIS, osnivača i vlasnika časopisa SJAIT, odlučeno je da se formira maloprodajna cena časopisa. Uбудuće se časopis može nabaviti po ceni od 300 dinara, za pojedinačni dvobroj. Godišnja pretplata (za sva 4 dvobroja), po ceni od 1000 dinara, može se izvršiti na sledeći račun:

205-187081-87

Za bliže informacije u vezi pretplate na časopis, možete se obratiti na adresu Uredništva (videti u „Impresum”-u) ili tehničkom uredniku (na telefon +381 65 507 508 1).

Instructions for authors

“*Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*”- SJAIT- is the journal publishing scientific and specialized articles on theoretical and clinical aspects of anaesthesiology, intensive care medicine, resuscitation and pain therapy. Furthermore, the journal publishes articles on scientific disciplines, such as: clinical pharmacology, clinical pathophysiology and/or forensic medicine, all of them related to the problems of anaesthesia, resuscitation, intensive care medicine and pain therapy. All manuscripts are being reviewed, and after final acceptance being classified to the following categories:

- 1.analysis of philosophical, ethical, or social aspects of the anaesthesia and intensive therapy practice;
- 2.critical review;
- 3.original research;
- 4.original clinical observation (accompanied by analysis and discussion);
- 5.description of evaluation of methods or procedures;
- 6.case report (with discussion).
- 7.report from domestic and foreign congresses and meetings
- 8.research dealing with history of medicine

There are also different reports and news, book reviews, reports on activities of domestic and international associations of anaesthesiologists and other related organizations, letters to the editor, and informations about innovations in the field of anaesthesia and intensive therapy.

Please prepare manuscripts for publication according to the following notes and sent to: **Prof. dr Nevena Kalezić, MD, PhD, Editor, SJAIT, Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia, 2 Pasterova st., 11000 BELGRADE, Serbia, or: Doc. dr Radmilo Janković, Deputy Editor in Chief, Center for anesthesiology, Clinical Center Niš. E-mail: casopis.anestezija@gmail.com. Tel: +381 66 83 00 877**

Much editorial time will be saved (and your paper will get into print sooner) if you adhere to this guide, and prepare your manuscript according to what follows. From experience, we know there are some aspects of preparation that authors tend to overlook.

Manuscripts that do not satisfy the proposed criteria will be returned to the corresponding authors for adaptation according to reviewers' suggestions. Final acceptance for publishing will be made by the Editorial Board.

Editorial policy

All material submitted for publication is assumed to be submitted exclusively to the SJAIT unless otherwise stated. All material received will be acknowledged. It is a condition of acceptance for publication that copyright becomes vested in the journal and permission to republish must be obtained from the publishers. Manuscripts are not returned. If your paper is rejected it will not be returned, too. We will keep it on file for 3 months and then destroy it. However, any original drawings and photographs will be returned only if you ask us within this time limit. Papers based on clinical investigation must conform to ethical standards as set out in the Declaration of Helsinki. Information or illustrations must not permit identification of patients, and the patients' written consent must be sought for any photograph. Reports describing data obtained from experiments performed in animals must clearly indicate that humane standards were adhered to. The manuscripts will be examined firstly by a technical editor. If there are some technical errors (failure to comply with the instructions for authors) it will be send to correspondent back in order to correct the omissions. The editor in chief will examine the technically corrected manuscripts only if their topic is acceptable for editorial policy and theirs language and style are understandable. If the manuscript does not meet the basic criteria, it will be rejected before (without) being examined by reviewers. The editor retains the right to shorten material accepted for publication. This may include sub-editing the text for style.

Papers will be refereed by two anonymous reviewers. The first page of the manuscript which is consisted of the names of the authors and the institutions should not be submitted to reviewers, so the assessment will be double blind. The reviewers will be decided by the editorial board. If there is a

need the manuscripts may be assessed statistically before acceptance. Priority and time of publication of accepted material will be decided by the editor.

Illustrations and other material obtained from other sources must be acknowledged and permission for reproduction must be obtained from the editor and publisher. All submissions must be accompanied by a letter, signed by all the authors which states that all the undersigned have contributed to the paper and are familiar with the contents of the final draft. The letter should also state whether any author has any conflict of interest, for example if an author is a paid consultant for a pharmaceutical company involved in the submission, or otherwise having an interest. If there is a conflict of interest, the Journal may need a statement to be made when the paper is published.

Number of authors, co-authors and associates per article, has been limited to six (6). If it is a multi-centre study than number of authors may exceed six. The first author or a project leader should explain the contribution of each author if the article contains more than six authors.

General instructions

Manuscripts

Send two copies of each manuscript, including enclosures. Manuscripts should be prepared in accordance with 'Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals' (British Medical Journal 1991; **302**: 338-341; or web site of The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org>). Paper size should be A4.

We recommend you to keep one copy for reference and checking of proofs. You should type double-spaced on one side of the paper with a 3.5 cm (1.5 in) margin on the left side of the sheet, and 2.5 cm (1 in) margins top, bottom and right. Do not right-align; leave a ragged right edge. You should leave a blank line between paragraphs, and should not indent the first line of paragraphs. Review articles and original papers should not exceed 5 000 words, case report 2 000 words, research dealing with history of medicine 3 000 and other articles 1000 words, including all enclosures.

Drugs should be given their official (not proprietary) names and the source of any new or experimental preparation should be given. **Abbreviations**

should be avoided in the text whenever possible (but see illustrations, below). If abbreviations are unavoidable, they must be spelt out when first used in the text.

- **Attachments**

Number of attachments (illustrations, tables and graphics) should not exceed 5, except in special occasions (for example: if it is a new technique which is needed to be illustrated etc.). Each attachment should be numbered in order and contain a clear heading on the top and the legend (the explanation of abbreviation) or explanation of the contents of attachments on the bottom.

- **Illustrations**

They should be numbered in order with arabic numerals (1, 2, 3...), and place in the text indicated. Most illustrations are prepared using computer graphics software. If you do this, ensure that the lines on the diagram are thick enough to bear reduction for printing. If you do not use a computer, line drawings should be in black Indian ink on heavy white paper or card with any labelling on a separate sheet. Line drawings may also be presented as black and white photographic prints. "*Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*" does not publish colour figures.

If the illustration is on card or photographic paper, paste a label on the back of each illustration and write on it in pencil: a mark for the top of each illustration, its number in order of appearance, and the first author's name. You should not staple, clip or write heavily on the back. If necessary, protect for mailing. It may be best to pack illustrations with a piece of card in a separate smaller envelope inside the main envelope. There must be a legend for each illustration. The legend must describe the illustration fully, giving the meaning of all symbols, error bars, and abbreviations. (Abbreviations are permitted on illustrations.) The legends should be grouped and numbered on pages at the end of the manuscript. Put all the legends on a separate sheet of paper.

- **Tables**

Tables are numbered in order with Arabic numerals (1, 2, 3...) consecutively in order of appearance. Each must be on a separate sheet of paper and must have a caption above the tabular material. There should be a title centered above the table and explanatory note below. Use double-spacing throughout. Do not number pages containing tables. Ta-

bles should not be submitted as photographs. Place of tables in the text should be indicated.

- **Text**

The manuscript should normally consist of the following sections in order: title page, summary, text, acknowledgements, references, tables, legends for figures. Number the pages consecutively, beginning with the title page, up to and including the pages for the references. You should put the page number in the upper right-hand corner of each page.

- **The title page**

Paginate the title page as page 1 of the manuscript. The title should be short and clear. You should type the main title in capitals across the centre of the page, and suggest a subsidiary running title which will appear on the upper margin of the odd pages of your article. For example: 'The incidence of difficult intubations in patients undergoing the thyroidectomy because of hypothyroidism in period of 2000-2010: experience of the Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia (Difficult intubations in thyroidectomy).'

Beneath the title, type IN CAPITALS the names and surnames of authors. You should not give degrees or designations. Beneath the names of authors you should type the names of their institutions of origin. The institution should be numbered by ordinary numbers and referenced to the names of authors (in the superscript). Where authors' present addresses differ from those at which their work was carried out, these should be given as a footnote and referenced to the appropriate place in the authors' list. If the authors are teachers or associates in the School of Medicine (or other faculty), please type the names of both institutions. For example: Nevena Kalezić^{1,2}, Dušica Simić^{1,3} and Radmilo Jančević^{4,5}

1.School of Medicine, University in Belgrade

2.Center for anaesthesiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

3.Department of anaesthesiology in the Children University Clinic, Belgrade

4.School of Medicine, University in Nis

5.Center for anaesthesiology, Clinical Center Nis

You should put the name and address, the e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author in the top left-hand corner of the title page. All proofs and other correspondence will

be sent to this author.

- **Summary**

The summary in English, which will be printed at the beginning of the paper, should normally not be more than 250 words. Type it on a separate sheet in the form of a single paragraph which gives a succinct account of the problem, the methods, results and conclusions.

It should be usable as it stands by abstracting journals. Because of this it should contain some numerical data (if appropriate), not just statistical statements, and it should not contain abbreviations or references. This page should be paginated as page 2.

Apart from the summary in English, you should print the summary in Serbian as well. A short summary in the Serbian language should be typed on the separate page 3, beginning with the Serbian title. If the whole manuscript is written in the English language, you should print the additional summary and the title above in the Serbian language.

Keywords are listed as a separate paragraph at the end of the summary. These must include up to five generic titles such as: ANAESTHETIC TECHNIQUES, followed by the details such as 'brachial plexus block'. Note punctuation: a comma (,) follows the generic title; a semicolon (;) follows the list of detail terms. If more than one detail, separate each with a comma (,).

If you do not know the correct keywords use the PubMed web browser (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>). **MeSH** is the National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles in PubMed. MeSH terminology provides a consistent way to retrieve information that may use different terminology for the same concepts. In this browser, under 'PubMed Services' click on MeSH browser and enter likely words: a hierarchical tree of keywords will be displayed and you should use the relevant parts of it. If the word you entered is not a correct MeSH term you will be offered alternatives to explore.

Remainder of text

The manuscript should be written in the third person and passive tense avoided. We recommend to you that your manuscript be text proved for the English language and the Serbian language. Introduction, Aim, Methods, Results, Discussion, Conclusion and Literature (all headed as such) follow in sequence. The headings should be printed on following way:

Title: CAPITALS typed across the centre of the page;

Subtitle: Bold italic typed to the left-hand side of the page above the paragraph which they precede;

Introduction: should be clear, pointing to the essence of the problem of the study. References related to the problem discussed in manuscript should be cited.

Aim: should consist of clearly define problem of the study

Methods: widely known methods should not be described in detail, but only references indicated. If the article deals with a new or modified method, full description should follow. Methods used in statistical analyses should be indicated.

Results: should be precise and clear, statistically processed. Scientific measurements should be given in SI units. Blood pressure, however, may be expressed in mmHg and haemoglobin as g dL⁻¹ (note there is no full stop, i.e. g.dL⁻¹ is incorrect). Full stops should not be used after contractions or abbreviations. Abbreviations should conform to *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5th edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.

Discussion: Results should be discussed and compared to reference results. Conclusion should be drawn on the basis of these comparisons.

Conclusion: should be derived from the aim of the study. You should avoid conclusions which do not derive from the results of your study.

Acknowledgements

You should type them on a separate, paginated, sheet.

References

Start a new sheet. Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends by Arabic numerals, enclosed in square brackets on the line (not superscript). References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration. If one reference is cited several times in the text, the same number is indicated in parentheses. Use the form of reference adopted by the U. S. National Library of Medicine and used in *Index Medicus*. If in doubt, look up the reference list of a recent paper published in any of recognized

journals covered by *Index Medicus*.

Avoid using abstracts as references except those published in a recognized journal. Unpublished observations and personal communications should not be used as references, although references to written (not verbal) communications may be inserted (in parentheses) in the text. Manuscripts that have been accepted but not yet published should be included in the list, followed by (in press). Information from manuscripts not yet accepted may be cited only in the text as (unpublished observations). Authors should verify references against the original documents before submitting the article.

Vancouver rules precisely determine the order of data and punctuation marks. In the full list of references give the names and initials of all authors (unless there are more than six, when only the first three are given followed by *et al.*). The authors' names are followed by the title of the article: the title of the journal (in italics) abbreviated according to the style of *Index Medicus*: the year of publication: the volume number (in bold type): the first and last page numbers. Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher and the year.

Examples:

1. Journals:

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30:2769–812.

2. Book chapter:

Maisch B, Ristic AD, Funck R, et al. Dilated cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Single PK, Dixon IMC, Kirshenbaum LA, Dhalla NS, editors. *Cardiac Remodeling and Failure*. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.35-65.

3. Book:

Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc editors. *Pericardiology: Contemporary Answers to Continuing Chall-*

enges. Beograd: Nauka; 2000.

Following letter

With your manuscript you should attach the announcement that your research is not to be published in another journals and the announcement signed by all authors that they agree with the study contents.

Electronic submission

We need a word-processed file of your manuscript submitted with the paper copy. Please ensure the following.

- **The final version of the hard copy and the file on disk must be exactly the same.**
- All text parts of the paper must be in a single file.
- Use as little formatting as possible within the text, i.e. avoid the 'style' functions of your word-processor.
- Do not use the carriage return (enter) at the end of lines within a paragraph.
- Turn the hyphenation option off.
- Take care not to use l (lower case L) for 1 (one), O (capital letter o) for 0 (zero) or ß (German esszett) for β (beta).
- To separate items in tables, use a tab, not spaces.
- If you use a table editor function, ensure that each item is contained within a unique cell, i.e. do not use carriage returns within cells.
- We need to know: the disk filename(s), the operating system (e.g. MS-DOS, Mac, Windows 9x), and the word-processing software (including version number). These should be written on the disk label, along with the first author's name, and a couple of identifying words from the title of the paper.

In a covering note, specify any special characters used to represent non-keyboard characters.

Announcement

With your manuscript you should attach the announcement signed by all authors and written on following way:

Announcement of publishing in the SJAIT

We give the announcement that the manuscript untitled: (print the full title of the manuscript) is submitted to Editor Board of the SJAIT for review and with the intention to be published.

(Print the full name and surname of each authors in order of contributions and leave the space for signature).

By our signature we prove that we made contributions to this manuscript, that we read it,

that we agree with all facts, that there was no conflict of interest, that we are familiar with the publishing conditions and that we accept it. Right to reprint the manuscript belong exclusively to publisher of the SJAIT.

Proofs and reprints

After acceptance of an article, the manuscript will be prepared for press. The corresponding author will receive first proofs for correction. Proof corrections should be kept to a minimum. The publisher will supply one (1) offprint of each paper, per author, free of charge. Further offprints may be ordered at extra cost at the time of proof correction on the order form supplied.

How to subscribe to the magazine?

At the session of the Presidency SAAI, founder and owner of the magazine SJAIT, it was decided to establish a retail price of the magazine. In the future, the magazine can be purchased at the price of 300 RSD for a single double issue. Annual subscription (for all 4 double issues) at the price of 1,000 RSD, can be made to the following account:

205-187081-87

For any further information, regarding subscription to the magazine, contact the Editorial board (see "Legal"-note), or technical editor (at +381 65 507 508 1).

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616(497.11)

SERBIAN Journal of Anesthesia and
Intensive Therapy : official Journal of
Serbian Association of Anesthesiologists and
Intensivists = Srpski časopis Anestezija i
intenzivna terapija : časopis Udruženja
anesteziologa i intenzivista Srbije / glavni
i odgovorni urednik Nevena Kalezić. - God.
33, br. 3/4 (2011)- . - Beograd
(Crnotravska 17) : Udruženje anesteziologa i
intenzivista Srbije, 2011- (Lajkovac :
La-pressing). - 30 cm

Tromesečno. - Je nastavak: Anestezija i
intenzivna terapija = ISSN 1451-5253
ISSN 2217-7744 = Serbian Journal of
Anesthesia and Intensive Therapy
COBISS.SR-ID 187988748