

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE....



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM. HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ĆU OVI
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA / SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI....

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA * INDEXED IN SCINDEKS BETA * COBISS.SR-ID 8421890 * ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik: Prim. dr **Ninoslav Zlatanović**

Predsednik Uređivačkog odbora: Prim. dr sc. **Saša Grgov**

Uređivački odbor:
Dr sc. **Zoran Andelković**,
Prim. dr **Tomislav Tasić**,
Prim. dr **Miomir Prokopović**,
Dr **Radomir Mitić**,
Dr **Dragan J. Jovanović**,
Dr **Vladimir Marković**,
Dr **Goran Mladenov**,
Prim. dr **Vanja Ilić**,
Dr **Nenad Zdravković**,
Mr sc. dr **Dragana Kocić**,
Prim. mr sc. dr **Suzana Milutinović**,
Dr **Suzana B. Mitić**,
Dr **Zoran Janković**,
Dr **Vesna Milosavljević**,
Dr **Aleksandar Ivanović**.

Redakcijski odbor:
Akademik **Jovan Hadži-Đokić** (Beograd),
Akademik **Milorad Mitković** (Niš),
Prof. dr **Goran Stanković**, dopisni član SANU (Beograd),
Prof. dr **Gordana Kocić** (Niš),
Prof. dr **Desimir Mladenović** (Niš),
Prof. dr **Aleksandar Nagorni** (Niš),
Prof. dr **Dragan Krasić** (Niš),
Prof. dr **Ivan Micić** (Niš),
Prof. dr **Dragan Stojanov** (Niš),
Prof. dr **Saša Milenković** (Niš),
Dr sc. **Goran Cvetanović** (Leskovac),
Doc. dr **Gordana Stanković-Babić** (Niš),
Dr sc. **Rade R. Babić** (Niš),
Doc. dr **Milan T. Stojičić** (Beograd),
Doc. dr **Sonja Šalinger-Martinović** (Niš),
Doc. dr **Andrej Veljković** (Niš),
Doc. dr **Maja Simonović** (Niš),
Prof. dr **Miodrag Krstić** (Beograd),
Prof. dr **Nevena Kalezić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Miodrag Damjanović** (Niš),
Doc. dr **Dejan Veličković** (Beograd),
Prof. dr **Biljana Radovanović-Dinić** (Niš),
Ass. dr sc. **Marko Jevrić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Mirjana Miljković** (Leskovac),
Prim. mr sc. dr **Stevan Glogovac** (Niš).

Lektor: **Ninoslav Zlatanović**

Tehnički urednik: **Cedomir Đorđević**

Kategorizacija časopisa: **M53**

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje
izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa: **Okružna podružnica SLD Leskovac**

Za izdavača: **Prim. dr Milan Petrović**, predsednik Okružne podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: **300 komada**

Adresa uredništva: 16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411

www.sld-leskovac.com

E-mail: [podruznicia.sldle@gmail.com](mailto:podruzница.sldle@gmail.com)

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

49. Korelacija kliničko-biohumoralnih i parametara doppler ultrasonografije u proceni kliničkog stadijuma i stepena portne hipertenzije

Correlation of clinical biohumoral and doppler ultrasonography parameters in the assessment of clinical stage and degree of port hypertension

Tomislav Tasić, S. Grgov

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

55. Neželjena dejstva lekova na jednjak

Side effects of drugs on the esophagus

Biljana Radovanović-Dinić,
S. Tešić-Rajković, S. Grgov, V. Živković

63. Kalkaneus – morfologija i biomehanika, prelomi i klasifikacija, lečenje i komplikacije

Kalkaneus - morphology and biomechanics, fractures and classification, treatment and complications

Marko D. Mladenović, P. Stojiljković,
K. Kutlešić, V. Jovanović, V. Anđelković, A. Krstić

STRUČNI RAD

PROFESSIONAL ARTICLES

71. Povezanost volumena indeksa leve pretkomore i povišenog krvnog pritiska

Correlation of index volume left atrium and high blood pressure

Goran Ž. Stojiljković

PRIKAZ SLUČAJA

CASE REPORT

77. Prikaz slučaja ulceroznog kolitisa

A case report of ulcerative colitis

Ivan Grgov, P. Ivanović, T. Tasić, S. Grgov

EDUKACIONI RAD

EDUCATIONAL ARTICLES

83. Uloga cinka u virusnim respiratornim infekcijama

The role of zinc in viral respiratory infections

Violeta P. Petrović, A. Prokić, B. Cvetković

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

KORELACIJA KLINIČKO-BIOHUMORALNIH I PARAMETARA DOPPLER ULTRASONOGRAFIJE U PROCENI KLINIČKOG STADIJUMA I STEPENA PORTNE HIPERTENZIJE

Tomislav Tasić, Saša Grgov

Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom,
Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Dopler ultrazvuk je važna tehnika u proceni vaskularizacije jetre. Protoci u cirkulaciji jetre zavise od stepena fibroze parenhima, elastičnosti zidova krvnih sudova, što određuje količinu retrogradnog protoka iz desne komore u raznim fazama srčanog ciklusa. Cilj studije je procena upotrebljivosti neinvazivne dopler ehosonografije, indeksa kongestije portne vene i indeksa rezistencije hepaticih vena u stepenovanju portne hipertenzije i korelacije ovih parametara sa kliničkim i biohumoralnim parametrima kod pacijenata sa cirozom. **Materijal i metode:** Prospektivna studija sprovedena u jednom centru, na 44 pacijenta hospitalizovana od januara 2018. do decembra 2019. godine. Pacijenti su klasifikovani u odgovarajući Child (Čajld) klasu prema kliničkim i biohumoralnim parametrima. Kod svakog pacijenta izračunate su vrednosti splenotrombocitnog količnika, indeks kongestije v. portae (R/2) $2\chi\pi$ (3.14)/V (brzina protoka), kao i indeks rezistencije hepaticih vena (Vmax-Vmin/Vmax). Korišćeni su statistički testovi aritmetičke sredine, standardne devijacije, test korelacije, Studentov t-test. **Rezultati:** Nije dokazana korelacija splenorenalnog indeksa i indeksa kongestije (IC) $r=-0.142$. Utvrđena je slaba korelacija između HVRI i stepena variksa jednjaka, $r= 0.257$. Korelacija Child klase i ranga vrednosti triglicerida nije bila značajna, $r=0.225$. Između ranga vrednosti indeksa kongestije i stepena variksa nije dokazana značajna korelacija tj. $r=0.028$. Za rang vrednosti HVRI i IC u našoj studiji nije dokazana statistički značajna korelacija, $r=0.062$. Korelacija Child klase i ranga vrednosti triglicerida nije bila značajna, $r=0.225$. Između ranga vrednosti indeksa kongestije i stepena variksa nije dokazana značajna korelacija tj. $r=0.028$. Za rang vrednosti HVRI i IC u našoj studiji nije dokazana značajna korelacija, $r=0.062$. **Zaključak:** U ovoj studiji nađena je značajna korelacija HVRI desne hepaticke vene i stepena variksa. Ustanovljena je korelacija između vrednosti splenotrombocitnog količnika i stepena variksa jednjaka. Postoji značajna inverzna korelacija između vrednosti serumskog holesterola i Child skora i klase. Visoke vrednosti IC i niske vrednosti HVRI su potencijani pokazatelj neželjenih događaja i loše prognoze kod pacijenata sa cirozom, ali su potrebne nove studije sa većim brojem pacijenata.

Ključne reči: portna hipertenzija, parametri dopler ultrasonografije

SUMMARY

Background: Doppler ultrasound is an important diagnostic technique in the characterization of hepatic vascularization. The flows in the hepatic circulation depend on the degree of fibrosis of the parenchyma, the extensibility of the walls of the hepatic blood vessels and determines the amount of retrotgrade flow from the right ventricle of the heart in certain phases of the cardiac cycle. The goal of this study is to establish the useful value of non invasive technique of Doppler echosonography, Portal Vein Congestion Index and Hepatic Vein Resistance Index in assessing the degree of portal hypertension and to correlate these parameters with clinical and biohumoral parameters in patients with cirrhosis. **Methods.** This prospective study, conducted in one center, included 44 hospitalized patients since January 2018. until December 2019. All patients were classified into the appropriate Child class according to clinical biohumoral parameters. In each patient, the values of splenotrombocyte ratio were calculated, then the Congestion Index of V. Portae according to the formula $(R/2) 2\chi\pi$ (3.14)/V (flow rate), as well as the Index of Hepatic Vein Resistance (HVRI) according to the formula (Vmax-Vmin/Vmax). Statistical tests of arithmetic mean, standard deviation, correlation test and Student's t-test were used. **Results.** Between the range of values of the splenorenal index and the congestion index we found $r=-0.142$, which are values that do not indicate a significant correlation. The established value of the correlation between the rank of HVRI and the degree of varices was $r=0.257$ and indicates a weak correlation. The value of the correlation between the range of splenotrombocyte index and the degree of varices was $r=0.278$, indicating correlation of a lower degree. The value of the correlation between the Child class and the cholesterol level was $r=0.303$, a correlation of a lower degree. The correlation between Child class and rank of triglyceride values was not statistically significant, $r=0.225$. No significant correlation was proven between the range of congestion index values and the degree of varices, $r=0.028$. For the range of HVRI and IC values, no significant correlation was proven, $r=0.062$. **Conclusion.** A weak correlation was found between HVRI of the right hepatic vein and the degree of varices. A weak correlation was found between the value of splenotrombocyte ratio and the degree of varices. There is an inverse correlation between cholesterol values and Child score and class. High IC values and low HVRI values are a potential indicator of adverse events and poor prognosis in patients with cirrhosis, which requires new studies.

Key words: portal hypertension, Doppler ultrasonography parameters

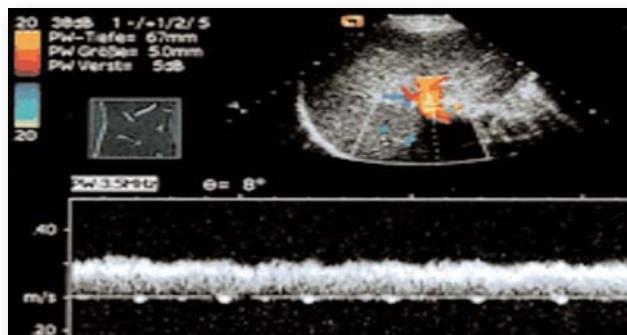
Uvod

Dopler ultrazvuk je važna neinvazivna dijagnostička tehnika u karakterizaciji hepatičke vaskularizacije. Promene u krvotoku jetre mogu biti surogat markeri za značajne promene u parenhimu jetre i njihove komplikacije (portna hipertenzija, ciroza ili steatoza). Protoci u hepatičkoj cirkulaciji zavise od stepena fibroze parenhima. Rastegljivost zidova krvnih sudova jetre uslovljava količinu retrogradnog protoka iz desne komore srca u određenim fazama srčanog ciklusa. Prisutne su karakteristične promene protoka u cirozi, koje odražavaju promene u čvrstini jetrenog parenhima koje su posledica formiranja ozbiljnog tkiva u organu.¹

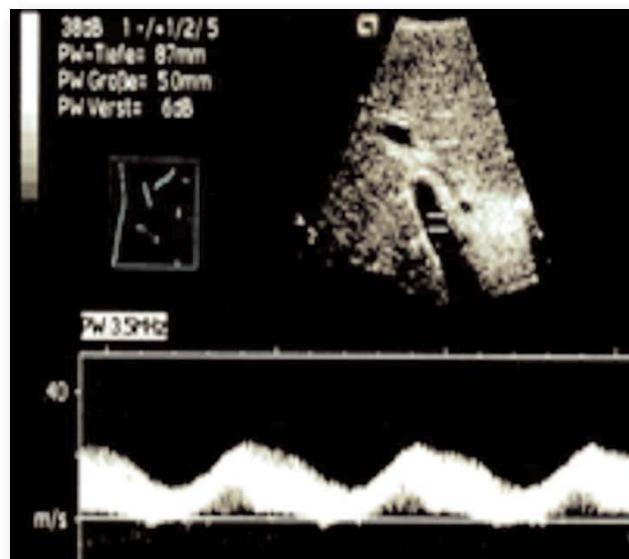
Kod zdravih osoba krivulja protoka u portnoj veni je monofazna hepatopetalna (slika 1). Mogu biti prisutne minimalne varijacije u skladu sa disanjem i srčanim ciklusom. Normalno pulsatsilni protok može biti prisutan u portnoj veni, pogotovo kod mršavih osoba, i on predstavlja odnos između razlike maksimalne i minimalne brzine protoka, podeljeno sa maksimalnom brzinom protoka, koji je kod većine normalnih osoba (90%) do 0,54. Pulsatsilni protok u portnoj veni se prvenstveno nalazi kod pacijenata sa insuficijencijom desnog srca, u prvom redu hepatofugalni pulsatsilni protok je karakterističan za osobe u klasi NYHA III i IV (slika 2), a hepatopetalni pulsatsilni protok za osobe u klasi NYHA I i II. U portnoj hipertenziji dolazi do smanjenja brzine hepatopetalnog protoka ispod +12 cm/s, uz proširenje poprečnog preseka v. portae, ka postepenoj reverziji protoka u hepatofugalmu smeru. Index kongestije $(R/2)\pi/V_{max}$ koji predstavlja merilo otpora u portnoj veni raste na vrednosti $> 0,07$ koje su patološke i ukazuju na značajnu portnu hipertenziju.

Dopler signal desne hepatične vene menja se u cirozi jetre od trifazičnog prema monofazičnom. Prevalenca monofaznog protoka ima negativnu prognostičku vrednost za pacijente sa portnom hipertenzijom. Izvodi se pri mirnoj ili zaustavljenoj respiraciji po formuli $V_{max} - V_{min}/V_{max}$. U slučaju uredne trifazične krive, retrogradni protok dovodi do indeksa koji je >1 . U slučaju bifazičnog protoka, nema retrogradnog

protoka u hepatičkim venama, što je udruženo sa višim stepenom fibroze. $>FII$. HVRI je u tom slučaju <1 . Kod monofaznog protoka, koji se obično detektuje kod fibroze visokog stepena (FIV), HVRI je 0 (slika 3). Hepatički venski protok je ocenjen kao marker za monitoring terapije portne hipertenzije.^{2,3}

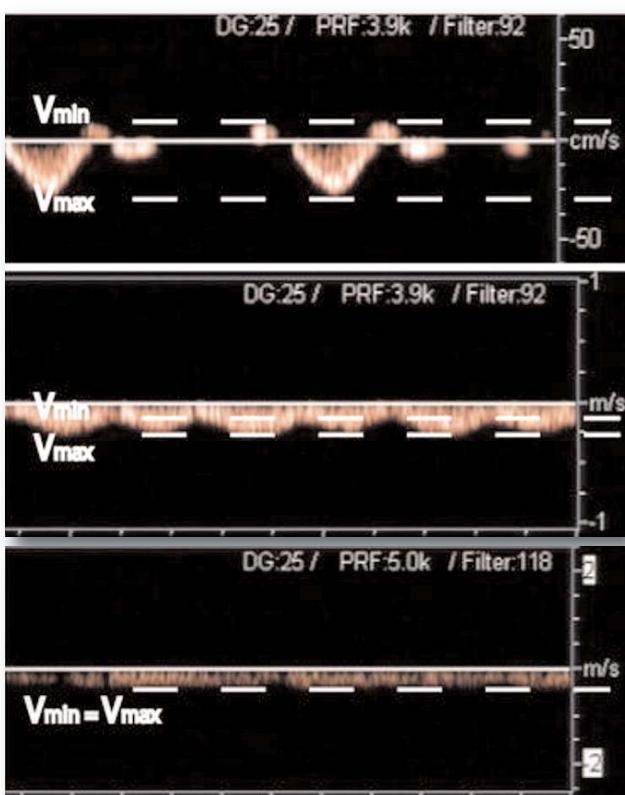


Slika 1. Normalan monofazični hepatopetalan protok u v. portae



Slika 2. Normalan hepatopetalni pulsatsilni protok u portnoj veni





Slika 3. Procena HVRI (Hepatic Vein Resistance Index) dopler tehnikom

Tranzijentna elastografija (TE; FibroScan®) je neinvazivni metod za merenje krutosti kao surrogat marker za fibrozu kod hroničnih bolesti jetre. TE nije dovoljno precizna kod medijalnog stadijuma fibroze (st. II i III). Holestaza, inflamacija i steatoza imaju uticaj na vrednosti merenja. Uprkos tim ograničenjima, TE postaje glavni alat u neinvazivnom stepenovanju bolesti jetre.⁴

Cilj studije

Ustanoviti upotrebnu vrednost neinvazivne tehnike dopler ultrasonografije, indeksa kongestije portne vene i indeksa rezistencije hepatickih vena u proceni stepena težine portne hipertenzije i korelirati ove parametre sa kliničkim i biohumoralnim parametrima kod pacijenata sa cirozom jetre.

Materijal i metode

U ovu prospективnu studiju koja je sprovedena u jednom centru, uključeni su hospitalizovani pacijenti od januara 2018. do decembra 2019. godine.

Uključeni su svi pacijenti stariji od 18 godina (od 50 do 78 godina), lečeni zbog hroničnih bolesti jetre, tj. kompenzovane ili dekompenzovane ciroze poznate ili kriptogene etiologije.

Pacijenti su tokom hospitalizacije podvrgnuti dopler ehosonografiji pri prijemu i pri otpustu, uz uslov da pre pregleda nisu uzimali vazoaktivne lekove ili obedovali.

Urađena je gornja digestivna endoskopija radi uvida u stanje variksa, kao i biohumoralne analize.

Dopler ultrasonografija je rađena uz tri mereњa, sa izračunavanjem prosečnih vrednosti, koristeći interkostalni pristup u lateralnom dekubitusu (X i XI interkostalni prostor), u uslovima mirne respiracije ili zadržavanja disanja, sa merenjima u nivou 6-8 cm od konfluensa sa VCI, a za portnu venu u nivou merenja u predelu v. hepaticae.

Svi pacijenti su prema kliničko-biohumoralnim parametrima klasifikovani u odgovarajuću Child klasu.

Kod svakog pacijenta izračunavane su vrednosti splenotrombocitnog količnika po formuli – broj trombocita/mm³/ uzdužni dijametar slezine u mm, zatim indeksa kongestije (IC) v. portae po formuli $(R/2)2x\pi(3,14)/V$ (brzina protoka), kao i indeksa rezistencije hepatickih vena (HVRI) po formuli $V_{max}-V_{min}/V_{max}$.

Komparirane su srednje vrednosti pojedinih biohumoralnih parametara između pojedinih grupa pacijenata svrstanih uz pomoć podele po Child klasi.

Korišćeni su statistički testovi aritmetičke sredine, standardne devijacije, test korelacije i Studentov t-test.

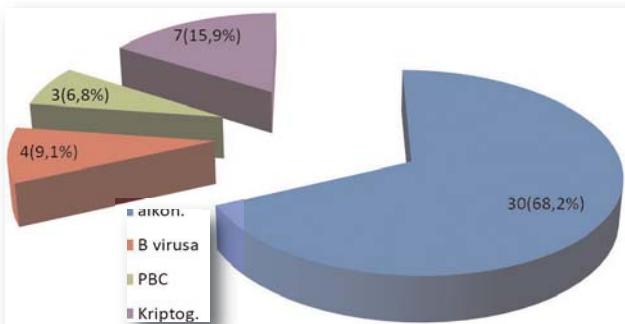
Rezultati

Etilizam je bio najčešći etiološki faktor ciroze, kod 30 (68,2%) pacijenata, potom kriptogene ciroza kod 7 (15,9%), B virusna ciroza kod 4 (9,1%) pacijenata, primarna biljarna ciroza kod 3 (6,8%) pacijenata (dijagram 1).

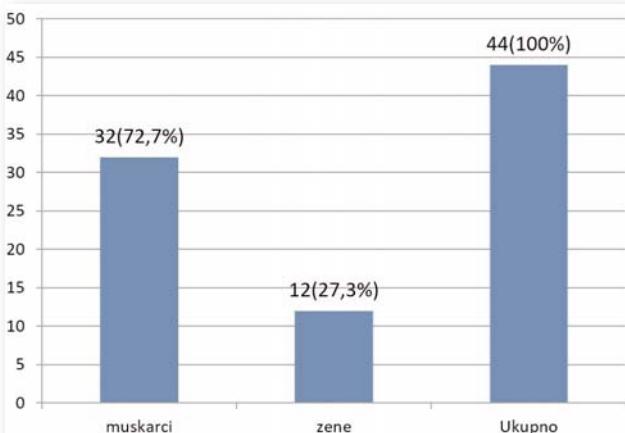
U studiju je uključeno ukupno 44 pacijenata sa cirozom jetre, prosečne starosti 64,17 godina,

od ukupnog broja, 32 (72,7%) je bilo muškog, a 12 (27,3%), ženskog pola (dijagram 2).

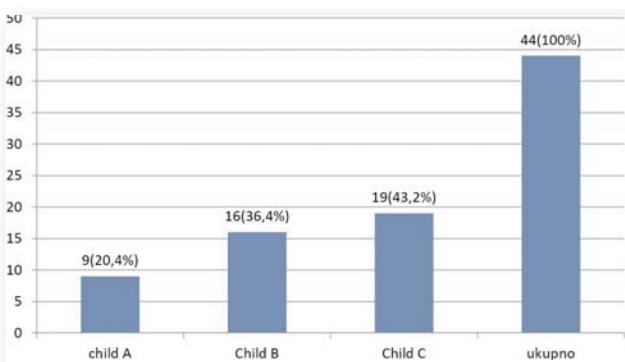
Struktura pacijenata po Child klasi: najmanji broj pacijenata je na osnovu kliničko-biohumoralnih parametara svrstan u klasu A po Childu – 9 (20,4%), potom klasu B – 16 (36,4%), a najveći broj u klasu C – 9 (43,2%) (dijagram 3).



Dijagram 1. Struktura pacijenata po etiološkom faktoru ciroze



Dijagram 2. Struktura pacijenata sa cirozom po polu



Dijagram 3. Struktura pacijenata sa cirozom po Child klasi

U našoj studiji je ustanovljena korelacija ranga vrednosti splenotrombocitnog indeksa i indeksa kongestije v. portae $r=-0,142$, što su vrednosti koje ne ukazuju na značajnu povezanost.

Ustanovljena vrednost korelacije ranga HVRI i stepena variksa je bila $r=0,257$ i ukazuje na statistički značajnu slabu korelaciju.

Vrednost korelacije između ranga vrednosti splenotrombocitnog indeksa i stepena variksa bila je $r=0,278$, ukazujući na statistički značajnu korelaciju, nižeg stepena.

Vrednost korelacije Child klase i nivoa vrednosti holesterola bila je $r=0,303$, statistički značajna korelacija nižeg stepena.

Korelacija Child klase i ranga vrednosti triglicerida, nije bila statistički značajna, $r=0,225$.

Između ranga vrednosti indeksa kongestije i stepena variksa nije dokazana značajna korelacija, $r=0,028$.

Za rang vrednosti HVRI i IC u našoj studiji nije dokazana statistički značajna korelacija, $r=0,062$.

Kod jednog pacijenta je tokom hospitalizacije došlo do ispoljavanja hepatorenalnog sindroma i kod dvoje pacijenata je došlo do krvarenja iz variksa. Kod ovih pacijenata su registrovane visoke vrednosti IC (0.19;0.19;0.16). Vrednosti HVRI su bile niske kod istih pacijenata (0.45;0;0.35).

Diskusija

Postoji jasna potreba za definisanjem dovoljno pouzdanih neinvazivnih parametara za procenu statusa i stepena portne hipertenzije i stepena fibroze koji bi ujedno imali i prognostičku vrednost.

Fibrosken je veoma često pominjan u literaturnim podacima kao pouzdana neinvazivna metoda za procenu stepena fibroze kod hroničnih bolesti jetre, pogotovo kod pacijenata sa hroničnom Hepatitis C virusnom infekcijom.⁶

Upotrebljena vrednost fibroskena može biti umanjena steatozom, holestazom ili inflamacijom. Fibroskenu se pripisuje nedovoljna preciznost kod medijalnih stadijuma fibroze jetre (II i III), prema većem broju studija.

Dopler hepatickih vena sa svojim prametrima može biti upotrebljiv ne samo kod pacijenata sa cirozom nego i kod drugih hroničnih bolesti, za procenu stepena fibroze. Prema nekim studijama

ma se indeksu HVRI pripisuje veća preciznost u detekciji pacijenata sa II i III stadijumom fibroze.^{6,7}

Prema našim rezultatima, nađena je statistički značajna korelacija, mada nižeg stepena, između vrednosti HVRI i stepena variksa jednjaka. Ovaj podatak potkrepljuje pomenuta saznanja iz literature o potencijalnoj ulozi HVRI u proceni stepena fibroze i portne hipertenzije.⁷ U prilog ovoj korelaciji govori i studija Nema i saradnika iz 2016. godine koja ukazuje na značaj upotrebe SPI i Damping indexa (količnik minimalne i maksimalne brzine krivulje protoka u hepatičnim venama, „cut off“ vrednosti za portnu hipertenziju su 0,6).⁸

Između ranga vrednosti IC i stepena variksa kod naših pacijenata nije nađena statistički značajna korelacija. Ovaj rezultat bi mogao biti objašnjen literaturnim podacima da u portnoj cirkulaciji dolazi do značajnih promena u smislu dilatacije portne vene (što direktno utiče na povećanje vrednosti IC, kao i smanjenje brzine protoka), tek u odmakloj fazi fibroze odnosno kod već cirotički izmenjene jetre, sa izraženom periportnom fibrozom i inflamacijom, tako da nema ekstremnih oscilacija u vrednosti IC između pacijenata sa cirozom (bez obzira na Child klasu).

Međutim, moguća je upotreba IC u definisanju prisustva portne hipertenzije u odnosu na pacijente sa steatozom i fibrozom na osnovu „cut off“ vrednosti (0,07), što u svojoj studiji iz 2019. godine potvrđuju Sangma i saradnici.⁹

U našoj studiji nije dokazana značajna korelacija između ranga vrednosti IC i HVRI, što je u saglasnosti sa rezultatom istraživanja Dietricha i saradnika iz 1998. godine sa 135 pacijenata, gde nije dokazana statistički značajna korelacija između protoka u portnoj veni i krive protoka u hepatičkim venama.¹⁰

Između stepena težine kliničke slike po Childu i ranga vrednosti ukupnog holesterola nađena je statistički značajna inverzna korelacija, nižeg stepena. Slični rezultati su objavljeni u argentinskoj studiji iz 2015. sa 153 pacijenta, u kojoj je adekvatna korelacija pronađena i za nivo triglicerida.¹¹

Naši rezultati pokazuju statistički značajnu korelacijsku vrednost = od 660-909) i stepena variksa jednjaka, što je takođe u skladu sa literaturnim podacima koji ovom količniku pripisuju određena prognoštika svojstva u cirozi jetre, što je opisano u studiji Colli sa saradnicima iz 2017. godine¹², kao i Shi-Hao Xu sa saradnicima. Oni naglašavaju splenotrombocitni, ali i splenoportni indeks (SPI) = Splenic Index (SI=Transversed splenic d./cm x vertical d. /cm) / mean Portal Vein velocity, „cut off“ vrednost = 6) kao značajan neinvazivni parametar za procenu stepena portne hipertenzije i rizika za krvarenje iz variksa.^{13,14}

U našoj studiji zapaženo je da su vrednosti kako IC, tako i HVRI kod troje pacijenata sa najtežim komplikacijama u smislu ispoljavanja hepatorenalnog sindroma i krvarenja iz variksa, za IC bile srazmerno visoke (0,16 i 0,19, „cut off“ vrednost 0,07), odnosno za HVRI niske (0,45; 0,35; „cut off“ vrednost prema Lutzu i saradnicima <1,185).¹⁵

Iako je ova studija utemeljena na relativno malom uzorku, mogla bi da posluži kao predmet budućih istraživanja u smislu eksploracije predikcionog značaja vrednosti ovih parametara dopler sonografije za klinički tok kod pacijenata sa cirozom i portnom hipertenzijom.

Poteškoće i nedostaci koji mogu ugroziti pouzdanost i preciznost ove metode i njenih parametara su: izabiranje pogrešne lokacije za plasiranje sonde od strane ultrasonografiste i dobijanje nepreciznih vrednosti; uticaj faze respiracije i kardijalnog statusa na nalaz doplera v. portae i vv. hepaticae; nemogućnost adekvatnog prikazivanja desne hepatičke vene zbog anatomskih varijacija i abnormalnosti.¹⁶

Zaključak

U našoj studiji nađena je značajna korelacija HVRI desne hepatičke vene i stepena variksa.

Ustanovljena je korelacija između vrednosti splenotrombocitnog količnika i stepena variksa jednjaka.

Postoji značajna inverzna korelacija između vrednosti serumskog holesterola i Child skora i klase.

Visoke vrednosti IC i niske vrednosti HVRI su potencijalni pokazatelj neželjenih događaja i loše prognoze kod pacijenata sa cirozom, ali su potrebne nove studije sa većim brojem pacijenata.

Dopler ultrazvuk hepatičke cirkulacije je veoma korisna neinvazivna tehnika u proceni kako stepena fibroze, tako i u praćenju pacijenata sa odmaklom fibrozom i cirozom sa portnom hipertenzijom.

Za procenu stepena fibroze kod hroničnih oboljenja jetre na osnovu podataka iz literature preporučuje se određivanje HVRI desne hepatičke vene. Merenje protoka i IC mogli bi imati značajnu ulogu kod praćenja pacijenata sa odmaklom fibrozom i cirozom.

U literaturi se pominje još nekoliko dopler i ultrasonografskih parametara kao SI, SPI, Damping index, HARI (Hepatic artery resistance index) i drugi, koji su potencijalno značajni neinvazivni parametri procene stepena portne hipertenzije i rizika od hemoragije, što je potrebno dalje definisati budućim studijama.

LITERATURA

1. Salvatore V, Borghi A, Peri E, Colecchia A, Li Bassi S, Montrone L, et al. Relationship between hepatic haemodynamics assessed by Doppler ultrasound and liver stiffness. *Dig Liver Dis* 2012;44(2):154-9.
2. Görg C, Riera-Knorrenschild J, Dietrich J. Colour Doppler ultrasound flow patterns in the portal venous system. *The British Journal of Radiology*, 75 (2002), 919–929 E 2002 The British Institute of Radiology.
3. Von Herbay A, Frieling T, Haussinger D. Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:25–30.
4. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. for the FIBROSTIC study group † Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) February 2011 *Journal of Hepatology* 55(1).
5. Sangma MA, Biswas N, Paul P. Relation of Hepatic Venous Doppler Sonography and Portal Flowmetry in Determination of Severity of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Mymensingh Med J*. 2019;28(4):727-33.
6. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the fibroscan XL probe. *J Hepatol* 2012; 56 (3): 564-70.
7. Kim SY, Jeong WK, Kim Y, Heo JN, Kim TY, Sohn JH. Changing waveform during respiration on hepatic vein Doppler sonography of severe portal hypertension: comparison with the damping index. *J Ultrasound Med*. 2011;30 :455–62.
8. Nema A, Blint S, Manesh K M, Amita M, Bhupender G, Brij B T. Hepatic Venous Waveform, Splenoportal and Damping Index in Liver Cirrhosis: Correlation with Child Pugh's Score and Oesophageal Varices. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10(2):
9. Sangma MA, Biswas N, Paul P. Relation of Hepatic Venous Doppler Sonography and Portal Flowmetry in Determination of Severity of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Mymensingh Med J*. 2019;28(4):727-33.
10. C. F. Dietrich J.-H. Lee, R. Gottschalk. Herrmann, C, Sarrazin w. F. Caspary S. Zeuzem. Hepatic and Portal Vein Flow Pattern in Correlation with Intrahepatic Fat Deposition and Liver Histology in Patients with Chronic Hepatitis C. *AJR* 1998; 171:2, 437-43
11. Bassani L, Fernandes SA, Raimundo FV, Harter DL, Gonzalez MC, Marroni CA. Lipid Profile Of Cirrhotic Patients and Its Association with Prognostic Scores –a cross- sectional study. *Arq Gastroenterol*. 2015 52(3):210-5.
12. Colli A, Gana JC, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC, et al. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 26;4(4):
13. Xu SH, Wu F, Guo LH, Zhang WB, Xu HX. Liver fibrosis index-based nomograms for identifying esophageal varices in patients with chronic hepatitis B related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2020 7;26(45):7204-21.
14. Tharwa El-S, Gamil K, Abdel-Samiee M, El-Abd O, Abd-Almonem E. A Noninvasive Panel for Diagnosis of Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis. *JMSCR* 2017; 05 (03): 18747-57.
15. Lutz HH, Gassler N, Tischendorf FW, Trautwein C, Tischendorf JJ. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(8):2222-30.
16. Cosgrove DO, Arger PH, Coleman BG. Ultrasonic anatomy of hepatic veins. *J Clin Ultrasound*. 1987;15(4):231-5.

PREGLEDNI RADOVI

NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA NA JEDNJAK

Biljana Radovanović-Dinić^{1,2}, Snežana Tešić-Rajković^{1,2}, Saša Grgov³, Valentina Živković^{2,4}

1 Univerzitet u Nišu, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija
2 Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

3 Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju sa hepatologijom, Leskovac, Srbija

4 Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niška Banja, Srbija

SAŽETAK

Vrsta i ozbiljnost oštećenja jednjaka izazvanih neželjenim dejstvom lekova zavise kako od strukture, sastava, dužine i načina primene leka, tako i od osjetljivosti gastrointestinalnog trakta (GIT) na primjenjeni lek. Broj lekova koji mogu prouzrokovati oštećenje jednjaka stalno je u porastu. Najčešće su u pitanju antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i bifosfonati. Faktori rizika za nastanak oštećenja jednjaka lekovima su: starija životna dob, gojaznost, uzimanje lekova u ležećem položaju (naročito pre spavanja), uzimanje lekova sa malo tečnosti, velike tablete, naročito kapsule; spoljna kompresija jednjaka i već postojeće oboljenje jednjaka. U grupu oštećenja jednjaka koja su rezultat neželjenih dejstva lekova spadaju: ezofagitis ("Pill Oesophagitis"), refluxni esophagitis i dismotilitet. Postoje dva osnovna mehanizma kojima nastaju ova oštećenja. Prvi mehanizam je direktno, lokalno oštećenje jednjaka lekovima koji imaju kaustičnu prirodu i drugi mehanizam je indukcija refluksa želudačne kiseline koja će dovesti do oštećenja jednjaka. Dijagnoza neželjenih dejstava pojedinih lekova na jednjak postavlja se anamnezom (disfagija, odinofagija ili retrosternalni bol nevezano za gutanje, par sati ili dana nakon uzimanja određenih lekova) i proksimalnom endoskopijom. Tokom pregleda najčešće se verifikuju hiperemija sluzokože, erozije i ulceracije. U kliničkoj praksi se ne razmišlja dovoljno o ovoj vrsti oštećenja jednjaka. To dovodi do nastavka primene leka što može izazvati i ozbiljnije komplikacije kao što su krvarenja i strikture jednjaka što zahteva dodatnu terapiju. Terapija nastalih oboljenja zavisi od prirode istih. Idealno je obustaviti lek koji je doveo do oštećenja i primeniti terapiju nastalih lezija inhibitorima protonskih pumpa. U slučaju da su nastupile komplikacije potrebno je lečiti iste. Prevencija oštećenja jednjaka lekovima podrazumeva izbegavanje lekova koji imaju takvu nuspojavu ili u slučaju da nema alternativnog leka uzimanje istog pravilno, što podrazumeva uzimanje leka sa najmanje 200 ml tečnosti u stojećem položaju.

Ključne reči: jednjak, lekovi, neželjena dejstva

SUMMARY

The type and severity of esophageal damage caused by the adverse effects of the applied drugs are related to the structure, content, manner and length of drug application, as well as the sensitivity of gastrointestinal tract to the applied drug. The number of drugs that may cause damage to the esophagus is on a constant rise. The most common are antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and bisphosphonates. Risk factors for esophageal drug damage are: old age, obesity, taking medication in a supine position (especially before bedtime), taking medication with little fluid, large tablets – capsules in particular; external compression of the esophagus and pre-existing esophageal disease. The group of esophageal damage resulting from the adverse effects of drugs includes: esophagitis ("Pill Osophagitis"), reflux esophagitis and dysmotility. There are two primary mechanisms by which the damage occurs. The first mechanism refers to a direct, local damage to the esophagus by drugs with caustic nature. The second mechanism is the induction of gastric acid reflux that causes damage to the esophagus. The diagnosis of adverse effects of certain drugs on the esophagus is made by conducting an anamnesis (have there been dysphagia, odynophagia or retrosternal pain, unrelated to swallowing, a couple of hours or days after taking specific drugs), and by means of proximal endoscopy. During the medical examination hyperemia of the mucous membrane, erosion and ulceration are most often verified. This type of esophageal damage is not sufficiently considered in clinical practice. Consequently, the continued use of the drug may lead to more serious complications, such as bleeding and strictures of the esophagus – a condition that requires additional therapy. The treatment of the resulting diseases depends on their nature. Ideally, the use of the drug that caused damage should be discontinued, and instead the lesions that occurred are to be treated with proton pump inhibitors. In case of complications, it is necessary to treat them. When it comes to the prevention, drugs with the adverse effect of damage to the esophagus are to be avoided completely. In case there is no alternative drug, the correct use of the drug is essential – the medical patient should take the drug with at least 200 ml of fluid and in a standing position.

Key mords: esophagus, drugs, drug side effects

UVOD

Gotovo da ne postoji lek koji nema neželjениh dejstava. Neželjena dejstva lekova mogu biti blaža ili izraženija, usmerena na pojedine organe, organske sisteme ili na ceo organizam. Oko 10% svih neželjenih dejstava lekova usmereno je na gastrointestinalni trakt (GIT).¹ Neželjena dejstva lekova na GIT predstavljaju ozbiljan problem savremene farmakoterapije.

Uporedo sa prekomernom ekspanzijom farmakoloških preparata u kliničkoj praksi linearno je zabeležen porast neželjenih dejstava na GIT koja se najčešće manifestuju otežanim i/ili bolnim gutanjem, mučinom, povraćanjem, dijarejom i konstipacijom. U retkim slučajevima mogu se javljati komplikacije nastalih lezija u vidu krvarenja, struktura i perforacija. Pojedini lekovi mogu imati neželjena dejstva na sve segmente GIT-a.²

Vrsta i ozbiljnost oštećenja GIT-a zavise kako od strukture i sastava leka, dužine i načina primene leka, tako i od osjetljivosti GIT-a na primjeni lek. Oštećenje GIT-a lekovima može pogoršati već postojeće oboljenje GIT-a. U cilju pravovremene dijagnoze neželjenog dejstva leka na GIT neophodno je uzeti detaljne podatke o vrsti i načinu uzimanja lekova, kao i vremenu nastanka tegoba. Promene na GIT-u, koje su nastale primenom određenih lekova, najbolje se verifikuju proksimalnom ili distalnom endoskopijom.¹⁻² Neželjena dejstva lekova na GIT mogu imitirati različita gastrointestinalna oboljenja. U slučaju kada se ne postavi pravovremena dijagnoza neželjenog dejstva na GIT bespotrebno se proširuje dijagnostika.³

Terapija se svodi na isključenje ili smanjenje doze leka koji je doveo do oštećenja GIT-a i ordiniranje gastroenterološke terapije u skladu sa lokalizacijom i prirodom oštećenja.

U cilju prevencije neželjenog dejstva određenog leka na GIT neophodno je voditi računa o načinu primene datog leka i po mogućству zamjeniti isti lekom koji neće imati iste ili slične nuspojave. Na neželjena dejstva lekova treba uvek misliti kako ne bi bila previđena.

Cilj nam je da sagledamo kliničke i patofiziološke karakteristike neželjenih dejstava leko-

va na jednjak i ukažemo na praktični značaj pravovremenog preveniranja, dijagnostikovanja i lečenja istih.

1. LEKOVIMA IZAZVANA OŠTEĆENJA JEDNJAKA

Različiti, uobičajeno korišćeni lekovi mogu imati neželjena dejstva na jednjak. Mnoga jedinjenja koja ulaze u sastav različitih lekova su potencijalno agresivna za jednjak, bilo direktnim toksičnim delovanjem na sluzokožu, bilo proizvodnjom kaustičnih kiselih ili alkalnih rastvora koji oštećuju sluznicu.⁴

Faktori koji povećavaju rizik neželjenog dejstva lekova na jednjak su: starija životna dob, gojaznost, uzimanje lekova u ležećem položaju (naročito pre spavanja), uzimanje lekova sa malo tečnosti, velike tablete, naročito kapsule; polifarmacija, spoljna kompresija jednjaka i već postojeće oboljenje jednjaka.^{3,4}

I pored mogućnosti nastanka vrlo ozbiljnih oštećenja, koja ponekad mogu pogoršati već postojeće oboljenje jednjaka, još uvek se u kliničkoj praksi ne razmišlja dovoljno o ovom problemu. Shodno tome, neretko se i pored opasnosti za nastanak različitih lezija nastavlja sa primenom leka koji je do istih doveo. Prekidanjem upotrebe leka koji je doveo do oštećenja jednjaka, povećava se verovatnoća pogoršanja osnovne bolesti za koju je isti primjenjen. U literaturi postoje relativno oskudni podaci o neželjenim dejstvima lekova na jednjak, i uglavnom se svode na prikaze slučajeva ili kraća saopštenja.⁵

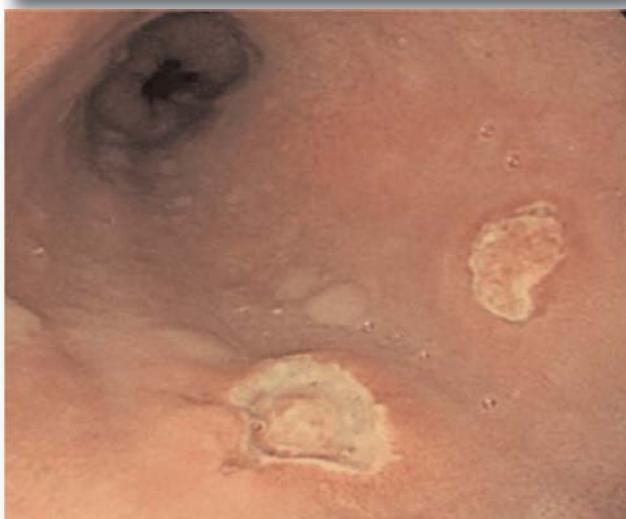
Veliki spektar lekova od kojih najčešće antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i bifosfonati, različitim mehanizmima imaju različita neželjena dejstva na jednjak (tablica 1).^{2,5} Međutim, Dömöör i saradnici su u najnovijoj metaanalizi 39,047 pacijenata koji koriste bifosfonate, pokazali da bifosfonati nemaju značajna neželjena dejstva na jednjak i preostali deo GIT-a.⁶

Lezije jednjaka nastale neželjenim dejstvom lekova dijagnostikuju se proksimalnom endoskopijom. Endoskopski nalazi obično su ograničeni na srednju trećinu jednjaka, pogotovo kada je ovaj deo jednjaka potisnut lukom aorte ili

uvećanom levom srčanom prekomorom. Najčešće lezije su erozije i ulceracije koje se mogu komplikovati nastankom krvarenja, fibrozom, stenozom i perforacijom jednjaka (slika 1).^{4,7}

Tabela 1. Neželjena dejstva lekova na jednjak

Vrsta oštećenja jednjaka	Mehanizmi oštećenja	Lekovi
Ezofagitis izazvan tabletom/pilulom	Zadržavanje čišćenja pilule od ezofagitisa	Antibiotici (tetraciklin, doksičiklini, klindamicin, penicillin, rifampin)
	Kaustična povreda lokalno puštenog leka	Bifosfonati Kalijum hlorid NSAIL Preparati gvožđa
Gastroezofagealni refluks	Smanjenje pritiska u DES-u	Nitrotri Antagonisti kalcijumskih kanala Dopamin/dopamnergici agensi Antiholinergici Progesteron Methylxanthines Progesteron
Dismotilitet	Inhibišu prugaste funkcije mišića	Antipsihotici (dopamin antagonisi);
	Inhibišu prugaste funkcije mišića	Antiholinergici Blokatori kalcijumskih kanala Teofilin
	Kserostomija	Antiholinergici Opijati Antipsihotici Antihistaminici Klonidin



Slika 1. Pilulama izazvan ezofagitis

1.1. Mehanizmi nastanka lekovima izazvanih oštećenja jednjaka

Postoje dva osnovna mehanizma neželjenog dejstva lekova na jednjak. Prvi mehanizam je direktno, lokalno oštećenje jednjaka lekovima koji imaju kaustičnu prirodu i drugi mehanizam je indukcija refluksa kiseline koja će dovesti do

oštećenja jednjaka (npr. antagonisti kalcijumovih kanala). Lekovi koji direktno oštećuju sluznicu jednjaka deluju tako što:

1. toksično deluju na sluznicu;
2. stvaraju hiperosmolarni rastvor u kontaktu sa sluznicom jednjaka (npr. kalijum-hlorid);
3. proizvode kaustični alkalni rastvor (npr. alendronat);
4. proizvode kaustični kiseli rastvor (npr. askorbinska kiselina i gvozdeni sulfat).

Na oštećenje jednjaka lekovima utiče i sastav leka (npr. tablete od celuloznih vlakana i guar gume mogu da nabubre u jednjaku, što dovodi do potpune opstrukcije usled sposobnosti upijanja vode). Od značaja je i vreme kontakta leka sa sluznicom jednjaka.^{4,8-9}

Kod ezofagitisa izazvanog direktnim, lokalnim delovanjem leka postoji mogućnost da je oštećenje jednjaka predisponirano: anatomske poremećajem jednjaka (kompresija jednjaka uvećanim srcem, ahalazija, rak jednjaka, postoperativna anastomozna stenoza i hijatusna hernija), poremećajem pokretljivosti jednjaka ili nepravilnim uzimanjem leka (npr. sa malo vode u ležećem položaju).¹⁰⁻¹³ U svakom od ovih slučajeva omogućeno je produženo izlaganje sluznice jednjaka uzetom leku.

Smatra se da gojaznost izaziva usporeni klijens jednjaka zbog povećanog trbušnog pritiska ili abnormalnosti peristaltike jednjaka.¹⁴ Daigneault i saradnici izvestili su da je 51% pacijenata sa srednjim BMI od 46 imalo dismotilitet jednjaka bez obzira na gastrointestinalne simptome.¹⁵

Kod jednjaka koji ima normalan položaj i peristaltiku lokalna neželjena dejstva lekova najčešće se javljaju tamo gde postoje područja normalne hipomotilnosti ili ekstrinzične kompresije, na primer u najnižoj zoni jednjaka ili na nivou aortnog ili levog bronhijalnog otiska na jednjaku.⁴

Metode nepravilnog uzimanja lekova koji predisponiraju povredu uključuju unošenje leka bez dovoljno vode i/ili zauzimanje ležećeg položaja ili spavanje odmah nakon uzimanja leka. Uzimanje leka u ležećem položaju, naročito pre

spavanja uklanja pomoć gravitacije u tranzitu jednjaka i smanjuje stvaranje pljuvačke i često gutanje, koje se normalno javlja u budnom stanju. Međutim, važno je da mnogi, ako ne i većina pacijenata koji pretrpe neželjeno dejstvo lekova na jednjak, verovatno ima normalnu funkciju jednjaka, ali unose svoje lekove na pogrešan način. Da povreda jednjaka izazvana lekovima može da se dogodi pod „normalnim“ uslovima, potvrđuju podaci koji pokazuju produženo radiografsko zadržavanje kapsula u jednjaku kod normalnih ispitanika, čak i kada se uzimaju sa vodom u uspravnom položaju.^{4,16}

1.2. Vrste oštećenja jednjaka neželjenim dejstvom lekova

Pilulama izazvani ezofagitis (“Pill Oesophagitis”)

Pilulama izazvani ezofagitis zabeležen je prvi put 1970. godine od strane Pembertona koji je opisao slučaj pacijentkinje koja je osećala retrosternalni bol i imala utisak da joj je nešto „zaglavljeno“ u grudnom delu jednjaka nakon uzimanja tablete kalijum-hlorida. Na proksimalnoj endoskopiji je potvrđena ulceracija u srednjem delu jednjaka.¹⁷

Pilulama izazvani ezofagitis je relativno retko oboljenje jednjaka. Verovatnoća ove dijagnoze je često potcenjena. Ipak, u poslednjih nekoliko godina, ovaj entitet je sve prepoznatljiviji. Ako se tokom endoskopskog pregleda verifikuju ostaci leka na mestu oštećenja jednjaka dijagnoza je jasna.¹⁸ Međutim, to se dešava izuzetno retko. Pravovremeno neprepoznavanje ovog ezofagitisa može dovesti do teških komplikacija ili nepotrebnog daljeg ispitivanja. Incidencija pilulama izazvanog ezofagitisa nedovoljno je poznata. Rezultati jednog švedskog, četvorogodišnjeg istraživanja pokazala su da je nakon ispitivanja 700000 pacijenata incidencija ovog entiteta 3,9 na 100000.¹⁶

Danas postoji preko 100 različitih vrsta lekova koji mogu dovesti do ove vrste oštećenja jednjaka.^{4,19} U tabeli 1. dat je prikaz najčešćih lekova koji dovode do ove vrste ezofagitisa. Podaci iz literature ukazuju da su to najčešće antibiotici.¹⁹ Najčešće nastaje usled neadekvatnog

uzimanja leka. Može nastati na terenu već postojećeg oboljenja jednjaka i pogoršati isto.

Pacijenti starije životne dobi imaju veći rizik za pojavu ove vrste oštećenja jednjaka, s obzirom na to da imaju smanjeno lučenje pljuvačke, smanjenu pokretljivost jednjaka ili anatomska abnormalnost jednjaka (strikture jednjaka usled hroničnog refluksa, ahalaziju, kompresiju od strane uvećanog srca).^{5,20} Ezofagitis izazvan lekovima je češće prisutan kod žena.²¹

Ova vrsta oštećenja jednjaka moguća je i kod dece. Postoje podaci da je najmlađe dete imalo samo tri godine. Pilulama izazvani ezofagitis češće se javlja kod upotrebe kapsula.²² Većina osoba kod kojih je došlo do ove vrste ezofagitiса nije imalo simptome oštećenja jednjaka pre uzimanja lekova.¹⁶

Pilulama izazvani ezofagitis klinički se manifestuje naglo nastalom disfagijom, odinofagijom ili retrosternalnim bolom nevezano za gutanje.¹⁶ Tegobe je najčešće javljaju unutar 3 dana od uzimanja leka.⁴⁻⁵ Simptomi ezofagitisa izazvanog lekovima mogu se razviti u roku od nekoliko sati do 10 dana nakon uzimanja lekova.²³ Istovremeno postojanje gastroezofagealne refluksne bolesti može pogoršati ezofagitis izazvan lekovima.²⁴

Dijagnoza pilulama izazvanog ezofagitisa postavlja se uzimanjem anamnestičkih podataka o uzimanju određenih lekova, proksimalnom endoskopijom i po potrebi histopatološkom analizom biopsijskog uzorka verifikovane lezije. Proksimalnom endoskopijom verifikuju se: hipermemija sluznice, erozije, ulceracije (solitarne ili multiple). Postojanje kissing ulkusa je češće kod ovog oblika ezofagitisa u odnosu na ezofagitise druge etiologije.²⁵ Nastale lezije u sklopu ovog ezofagitisa najčešće se verifikuju u distalnom delu jednjaka, na udaljenosti od oko 35 cm od prednjih zuba ili u srednjem delu jednjaka, na nivou luka aorte, na oko 20-25 cm od prednjih zuba (slika 1). Higuchi i saradnici su u svom istraživanju ustanovili da je 80% ulceracija, koje su nastale usled primene lekova, verifikovano u srednjem delu jednjaka.²⁶

Srednja trećina jednjaka je podložna kompresiji lukom aorte ili uvećanom levom pretkomono-

rom; stoga je ezofagitis izazvan lekovima često smešten u sredini jednjaka.⁴ U retkim slučajevima mogu se dijagnostikovati komplikacije u vidu krvarenja ili stenoze jednjaka.¹¹

Dakle, anamnestički podaci o uzimanju određenih lekova (naročito u ležećem položaju sa malo vode), akutna simptomatologija i lokalizacija ovako nastalih ulceracija značajno doprinose pravovremenom postavljanju dijagnoze i lečenju ovog entiteta. Diferencijalno-dijagnostički najčešće treba razmišljati o refluksnom i eozinofilnom ezofagitusu. Pilulama izazvani ezofagitis i refluksni ezofagitis čine više od 1/5, odnosno 2/3 verifikovanih ulceracija jednjaka. Promene u refluksnom ezofagitusu se obavezno nalaze u distalnom delu jednjaka, dok se kod eozinofilnog promene najčešće verifikuju u srednjem delu kao i kod ezofagita izazванog lekovima. S obzirom na to da se eozinofilna infiltracija može naći i kod refluksnog i kod pilulama izazvanog ezofagitisa, diferencijalna dijagnoza između ova dva oboljenja ponekad je nejasna.^{16,26}

²⁸ Razlikovanje ova dva ezofagitisa zahteva odgovarajuće kliničke i histopatološke kriterijume.²⁹ Pilulama izazvan ezofagitis se češće javlja kod pacijenata starije životne dobi koji daju podatak da uzimaju lekove u ležećem položaju ili pre spavanja, sa malo vode i da su simptomi nastali unutar dve nedelje od uzimanja lekova.³⁰⁻³¹ Histopatološkom analizom pilulama izazvanog ezofagitisa verifikuje se nespecifični ulkus ili intraepitelna eozinofilna infiltracija.¹⁶⁻¹⁷ Noviji izveštaji sugerisu da se intraepitelna eozinofilna infiltracija unutar jednjaka indukuje kroz više signalnih puteva, uključujući ekstracelularnu kinazu povezanu sa signalom (ERK), leptin i proteine povezane sa signalima leptina, kao što su pretvarač signala i aktivator transkripcije 3 (STAT3) i meta rapamicina sisara (mTOR).²⁶

Jedan od oblika pilulama izazvanog ezofagita jest eksfolijativni ezofagitis. To je retko neželjeno dejstvo leka dabigatrana (oralni direktni inhibitor trombina). Incidencija je 0,03%. Eksfolijativni ezofagitis može biti indukovani autoimmunom bolešću, hranom, lekovima ili je idiosfatskog porekla. Ova vrsta ezofagitisa se endoskopski manifestuje pojavom beličastih eksfoli-

jacija u vidu membrana na mestu kontakta leka sa sluznicom.¹²⁻¹³ Histopatološki, membrane se sastoje od površinskih slojeva skvamoznog epitelia kojima nedostaje bazalni ćelijski sloj (slika 2).



Slika 2. Eksfolijativni ezofagitis

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

GERB može biti posledica uzimanja određenih lekova koji mogu da dovedu do relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera (DES) i posledičnog refluksa. Lekovi koji svojim neželjenim dejstvom potenciraju ili precipitiraju GERB su: teofilin, blokatori kalcijumskih kanala, diazepam, triciklični antidepresivi, antiholinergički agensi, β-agonisti koji su u masivnoj upotrebi kod astmatičara.⁴ Nažalost, stariji pacijenti neređko koriste istovremeno više ovakvih lekova. Studije su pokazale da je najčešća gastrointestinalna reakcija kod pojedinaca koji koriste niske doze aspirina bio gastroezofagealni refluks, koji se manifestovao regurgitacijom kiselog sadržaja.³¹⁻³² GERB se klinički manifestuje gorušicom i regurgitacijom želudačnog sadržaja u jednjak i usnu duplju.

Lečenje lekovima izazvanog GERB-a uključuje smanjenje doze ili isključenje leka koji je isti izazvao, higijensko-dijeteski režim i standarnu terapiju za GERB, gde je lek izbora neki od inhibitora protonskog pumpa.

Dismotilitet jednjaka

Poremećaj motiliteta jednjaka sa posledičnom disfagijom, može biti jedno od neželjenih dejstava pojedinih lekova na jednjak. Postoje lekovi čija primena ima za posledicu disfunkciju cele muskulature jednjaka ili samo donjeg ezo-fagealnog sfinktera (DES). Opuštanje DES-a omogućava slobodan prolaz želudačnog sadržaja u distalni jednjak. Pacijenti mogu ostati asimptomatski ili imati simptome refluksa, koji se manifestuju vraćanjem hrane u usnu duplju, i/ili gorušicom. Vremenom dolazi do oštećenja sluznice ezofagusa, što će rezultovati ezofagitisom koji se može komplikovati fibrozom i mogućom strikturom. Relaksanti glatkih mišića poput antagonista kalcijumovih kanala koji se koriste u lečenju ishemijske bolesti srca, hipertenzije i spazma jednjaka mogu izazvati ili pogoršati simptome refluksne bolesti.^{4,16}

Disfagija može nastati ili biti pogoršana nedostatkom ili smanjenim lučenjem pljuvačke (kserostomija) koja ima lumbrikantni efekat u jednjaku. Kserostomija je jedan od najčešćih neželjenih dejstava lekova na usnu duplju.^{1,4,32}

Ezofagealna kandidijaza

Velika upotreba antibiotika širokog spektra i imunosupresiva poput kortikosteroida (naročito za inhalaciju) može dovesti do oportunističke kolonizacije jednjaka gljivicama, naročito vrste *Candida*. Prisustvo kandide u jednjaku se manifestuje beličastim naslagama (slika 3).



Slika 3. Kandidijaza jednjaka

Infekcija kandidom može biti svedena temeljnom oralnom higijenom nakon inhalacione terapije kortikosteroidima, i edukacijom o pravilnoj tehnici inhaliranja.⁴ U cilju prevencije kandidijaze savetuje se primena probiotika.

1.3. Prevencija i terapija oštećenja jednjaka lekovima

U cilju prevencije oštećenja jednjaka pojedinih lekovima preporučuje se: uzimati lek sa najmanje 200 ml tečnosti; uzimati lek u uspravnom položaju koji treba zadržati najmanje 30 min po uzimanju leka; kod pacijenata sa potencijalnim osnovnim povećanim rizikom od oštećenja jednjaka lekovima (npr. nemogućnost da se slede prethodna uputstva, loša pokretljivost jednjaka, anatomsко suženje lumena jednjaka), treba potražiti alternativne, sigurnije lekove ili pažljivo izvagati rizike i koristi ovog leka.²²

Otklanjanje uzroka oštećenja jednjaka ukidanjem leka koji je doveo do istog je samo po sebi razumljivo, iako to nije uvek lako postići pogotovo kada se radi o leku koji nema odgovarajuću zamenu. Terapija oštećenja jednjaka je usmerena na kontrolu simptoma i prevenciju razvoja komplikacija. Kontrola simptoma može se lokalno postići lokalnim anesteticima kao što je viskozni rastvor lidokaina. Lečenje superponiranog refluksa najbolje je postići inhibitorom protonske pumpe dva puta dnevno, iako nijedan podatak jasno ne sugerira da sprečavanje refluksa kiseline ubrzava simptomatsko ili histološko poboljšanje oštećenja koje je izazvano tabletama. Pacijentima koji imaju ozbiljnu odinofagiju, koja zabranjuje adekvatan oralni unos, neophodna je parenteralna ishrana i hidratacija do saniranja tegoba i ponovnog oralnog unosa.^{4-5,16}

Nema podataka koji se bave pitanjem da li ponovni izazov sa lekom koji je ranije izazvao ezofagititis predstavlja veći rizik od ponovljenih povreda ako se lek uzima sa oprezom. Takođe, nejasno je da li pacijenti koji imaju rizik za oštećenje jednjaka lekovima zbog npr. dismotiliteta, imaju još veći rizik od ezofagitisa sa ponovnim uzimanjem rizičnog leka.

Zaključak

Neželjena dejstva određenih lekova na jednako mogu indukovati oštećenje jednjaka koje je praćeno određenom gastrointestinalnom simptomatologijom. Pravovremeno neprepoznavanje etiologije verifikovanih oštećenja i simptoma može dovesti do komplikacija istih, nepotrebnih daljih ispitivanja i neadekvatnog lečenja. Takođe, potreba za prekidanjem unosa spornih lekova može izazvati komplikacije osnovne bolesti zbog kojih se isti primenjuju.

U cilju prevencije bilo kakvih komplikacija pacijente treba upoznati sa nuspojavama lekova koje koriste i načinima primene istih. U situacijama kada pacijent navodi da je ranije doživeo nuspojave određenog leka isti treba zameniti alternativnim lekom, davati minimalnu moguću dozu i primeniti sve moguće preventivne mere.

Literatura

- Domagała-Rodacka R, Cibor D, Szczechlik K, Rodacki T, Mach T, Owczarek D. Gastrointestinal tract as a side-effect target of medications. *Przegl Lek.* 2016;73(9):652-8.
- Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 22: 237-249.
- Anderson JG. A systems approach to preventing adverse drug events. *Stud. Health Technol. Inform.* 2003; 92:95-102.
- Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2003; 2(4):421-429.
- Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah HA, et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy* 2005; 37: 740-744.
- Dömöör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; Nov 10; 11:573976.
- Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48:439-47.
- Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38:527-36.
- Antunes C, Sharma A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2020.
- Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrunk WH, Brill G, Pezalla EJ, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation- quality and cost implications. *Am J Med.* 2014 Nov; 127(11):1075-1082.e1.
- Kim SH, Jeong JB, Kim JW, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 21; 20(31):10994-9.
- Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy* 2012;44:E23-4.
- Ootani A, Hayashi Y, Miyagi Y. Dabigatran-induced esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e55-6.
- Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* 2017 May; 152(7):1656-1670.
- Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun; 28(6):311-4.
- Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterol.* 2014;5(1):49-57.
- Pemberton J. Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br Heart J.* 1970 Mar; 32(2):267-8.
- Chen Z, Scudiere JR, Montgomery E. Medication-induced upper gastrointestinal tract injury. *J Clin Pathol* 2009; 62: 113-119.
- Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:91-7.
- Triantafyllou K, et al. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 Apr;24(2):203-15.
- Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, Kaltsas G, Digalakis M. Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus* 2009; 22: 633-637.
- Dağ MS, Öztürk ZA, Akin I, Tutar E, Çıkman Ö, Gülsen MT. Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature. *Turk J Gastroenterol.* 2014 Apr;25(2):180-4.
- Boyce Jr HW. Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. *Gastrointest Endosc* 1998;47:547-50.
- Bigard MA, Pelletier AL. [Esophageal complications of non steroid antiinflammatory drugs]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Apr;28 Spec No 3:C58-61.
- Kim GB, Jeong JJ, Park S, Ko JE, Ko SH, Kang HM, et al. A large symmetrical esophageal ulcer caused by thermal and compressive injury from a solid foodstuff known as 'Song-Pyen'. *Korean J Med* 2012; 82: 589-593 [6,7].
- Higuchi D, Sugawa C, Shah SH, Tokioka S, Lucas CE. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:836-842.
- Seminario J, McGrath K, Arnold CA, Voltaggio L, Singhi AD. *Gastrointest Endosc.* 2014 Jan; 79(1):140-50.
- Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1175-1180.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 2

april-jun/2021.

29. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
30. Read AJ, Pandolfino JE. Biomechanics of esophageal function in eosinophilic esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 357-364
31. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 298-305
32. Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thiefin G, Woimant F, Montalescot G: Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: The UGLA survey. *Int J Cardiol*. 2012; 156:69-75.

KALKANEUS – MORFOLOGIJA I BIOMEHANIKA, PRELOMI I KLASIFIKACIJA, LEČENJE I KOMPLIKACIJE

Marko D. Mladenović¹, Predrag Stojiljković^{1,2}, Katarina Kutlešić¹,
Vladimir Jovanović¹, Vladimir Anđelković², Andrija Krstić²

¹ Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija

² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Kalkaneus je tarzalna kost koja ima ulogu prenošenja telesne težine, sa potkolenicu preko skočnog zgloba na prednji deo stopala do prstiju. To je spongiozna kost koja se najčešće lomi pri skoku, a ređe u saobraćajnim udesima.

On učestvuje u formiraju spoljašnjeg i unutrašnjeg uzdužnog svoda stopala koji imaju veliku ulogu u hodu i transferu težine.

Prelomi kalkaneusa mogu biti ekstraartikularni i intraartikularni. Intraartikularni prelomi su teži, remete formu i funkciju kalkaneusa, a time i celog stopala, pa zato često ostaju velike posledice u vidu otoka, bola, deformiteta stopala i subtalarne artroze.

Lečenje preloma kalkaneusa može biti konzervativno i operativno kada treba uraditi potpunu i pravilnu repoziciju fragmenata i osteosintezu, time se obnovi statika i dinamika skočnog zgloba i stopala.

Ključne reči: kalkaneus, prelom, dinamika stopala, osteosinteza kalkaneusa.

SUMMARY

The calcaneus is the tarsal bone that plays the role of transferring body weight, from the lower leg over the ankle to the front of the foot to the toes. It is a spongy bone that most often breaks when jumping, and less often in traffic accidents.

It participates in the formation of the outer and inner longitudinal arches of the feet, which play a major role in gait and weight transfer.

Calcaneus fractures can be extraarticular and intraarticular. Intraarticular fractures are more severe, disrupting the shape and function of the calcaneus, and thus the entire foot, and therefore often have major consequences in the form of swelling, pain, foot deformity and subtalar arthrosis.

Treatment of calcaneus fractures can be conservative and operative when complete and correct fragment repositioning and osteosynthesis need to be performed, thus restoring the statics and dynamics of the ankle and foot.

Key words: calcaneus, fracture, foot dynamics, calcaneus osteosynthesis.

UVOD

Kalkaneus je najveća tarzalna kost i ima funkciju prenosa težine tela.¹ Ima formu nepravilnog kvadra koji leži ispod talusa i u projekciji kostiju potkoleneice. Prelomi kalkaneusa predstavljaju oko 1-2% od svih preloma i 60-70% preloma tarzalnih kostiju.^{2,3}

U preko 60% slučajeva uzrok preloma je aksijalna sila, obično pri padu sa visine kada se aterira na stopala i u 10% slučajeva nastaju bilateralni prelomi.^{4,5} To su "ljubavne frakture" ili frakture "Don Žuana"- nastaju skokom sa visine u bekstvu ispred ljubomornog muža.^{6,7} Drugi razlog preloma kalkaneusa je saobraćajna nesre-

ća gde točak vozila pređe preko stopala pešaka koje je čvrsto oslonjeno na podlogu.⁸

Rizični faktori koji doprinose prelomu su osteoporoza, diabetes mellitus, periferna neuropatija, dugotrajna imunosupresivna terapija.⁹

Cilj rada je da ukažemo na ulogu, funkciju i značaj kalkaneusa u funkciji statike i dinamike hoda, na parametre normalne konfiguracije i na načine povređivanja i lečenja preloma.

MORFOLOGIJA I BIOMEHANIKA KALKANEUSA

Petna kost se zgobljava gore sa skočnom kosti (art. subtalaris) i napred sa kockastom kosti (art. calcaneocuboidea). Gornja strana u svom prednjem delu nosi dve zglobne glaćice za skočnu kost. Zadnje spoljnja glaćica je ispučе-

na i odgovara udubljenoj glaćici skočne kosti. Druga zglobna glaćica je udubljena i odgovara drugoj glaćici skočne kosti. Ona je podeljena usekom na srednju i prednju glaćicu. Ovaj usek je širok (sulcuscalcanea) i sa odgovarajućim žlebom skočne kosti gradi kanal nožja (sinus tarsi). On je ispunjen međukoštanom vezom (lig. talocalcaneum interosseum) – ona čvrsto vezuje skočnu sa petnom kosti i vaskularnom mrežom koja ishranjuje 2/3 tela talusa.¹⁰ Ispod njega je veoma čvrsta struktura kalkaneusa, sustentaculum tali – nalazi se u projekciji vrata talusa, stabilan je i zadržava svoju anatomsku poziciju kod mnogih preloma. Iza njega je masivni deo tela kalkaneusa, tuber calcanei, čija je zadnja strana neravna i široka. Prekrivena je masnim tkivom i burzom što čini zaštitu tendo Achilli.

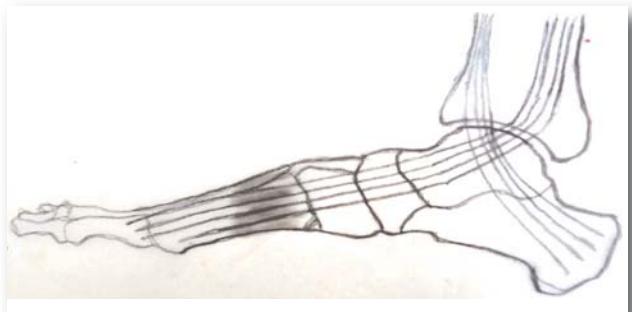
Lateralna strana kalkaneusa je ravna i ima prednost i pogodnost za internu fiksaciju ali je mekotkivni pokrivač loš i predstavlja izazov za sanaciju preloma i rane.^{11,12} Sa medijalne strane kalkaneusa nalazi se postero-medijalni neurovascularni snop sa svojim granama što predstavlja opasnost kod hirurškog pristupa.

Svojom prednjom stranom, kalkaneus gradi petno kockasti zglob (art. calcaneocuboidea). Ovo je lateralni deo Chopart-ovog zglobova (art. tarsi transversa). Ovaj zglob grade i talus sa navikularnom kosti (art. talonaviculare) kao i prednji zglob između skočne i petne kosti (art. talocalcanea anterior). Ovo ima značaja u traumi jer sa kominutivnim prelomima talusa i kalkaneusa nastaje i dislokacija u ovim zglobovima.

Sa biomehaničkog aspekta, stopalo ima važnu ulogu u prijemu i prenosu sila opterećenja i težine tela. Pravac trajektornih linija sa potkolenicama ukršta se u skočnom zglobu. Jedan deo ide preko talusa i kalkaneusa prema dole i pozadi, a drugi deo preko talusa duž srednjeg i prednjeg dela stopala (slika 1). Stopalo čoveka formirano je po principu dinamičko-statičkih svodova, uzdužnog i poprečnog, koji omogućavaju elastičnu regulaciju hoda. Prilikom stajanja stopalo prima težinu tela, koju zatim prenosi na podlogu. Tlo prvo dodiruje peta, zatim spoljni rub stopala i njegov prednji kraj. Ove činjenice ukazuju na ulogu i integritet petne kosti i art. calcaneocuboidea.

Stopalo ima uzdužni i poprečni svod. Uzdužni svod čini medijalni (kalkaneus, talus, navikularna kost, prva klinasta i prva metatarzalna kost) i lateralni uzdužni luk (kalkaneus, kuboidna i peta metatarzalna kost). Medijalni uzdužni luk je elastičniji i viši od podloge, sa ulogom amortizacije. Lateralni uzdužni svod je niži i čvršći, kod njega preovladava funkcija oslonca. Uzdužni svod nosi celu težinu tela. Značajnu ulogu ima aponeuroza tabana – sa tuber calcanei lepezano se pruža prema glavicom metatarzalnih kostiju i kao zategnuta struna održava ovaj svod, i ova činjenica upućuje na važnost i celinu petne kosti.

Poprečni svod stopala čini prednji (glavice metatarzalnih kostiju) i zadnji (kuboidna i tri klinaste kosti) poprečni luk. Pritisak stopala na tlo nije ravnomerno raspoređen. Osnovni predeo oslonca je kalkaneus i glavice metatarzusa, odnosno, pozadi tuber calcanei, a napred glavica I i V metatarzalne kosti.¹³

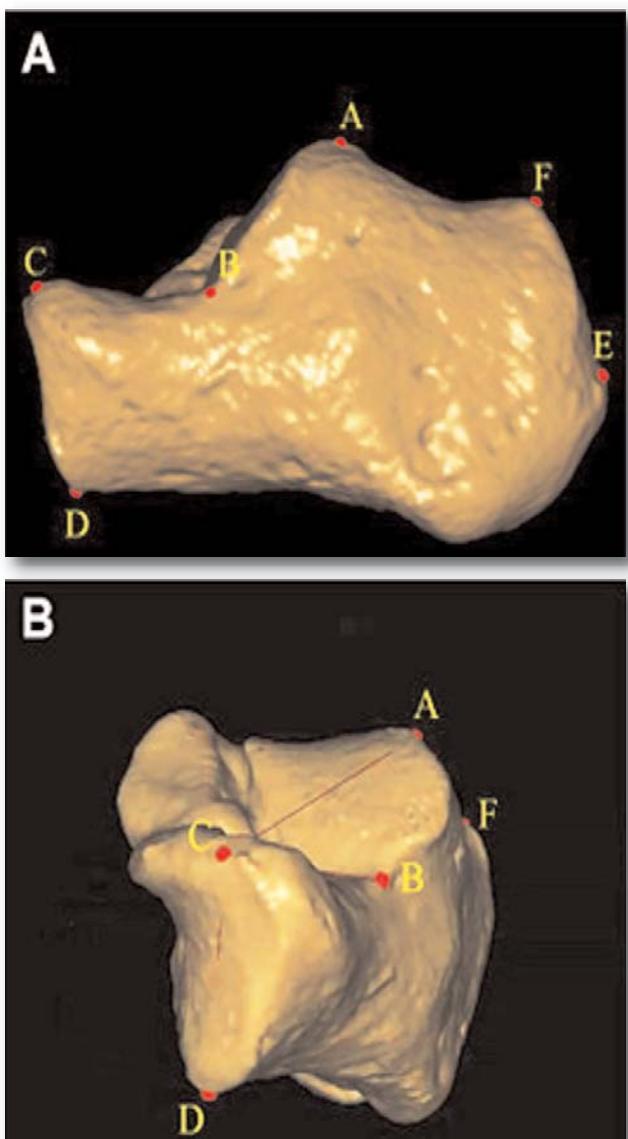


Slika 1. Pravac trajektornih linija sa potkolenicice ukršta se u skočnom zglobu. Jedan deo ide preko talusa i kalkaneusa prema dole i pozadi, a drugi deo preko talusa duž srednjeg i prednjeg dela stopala.

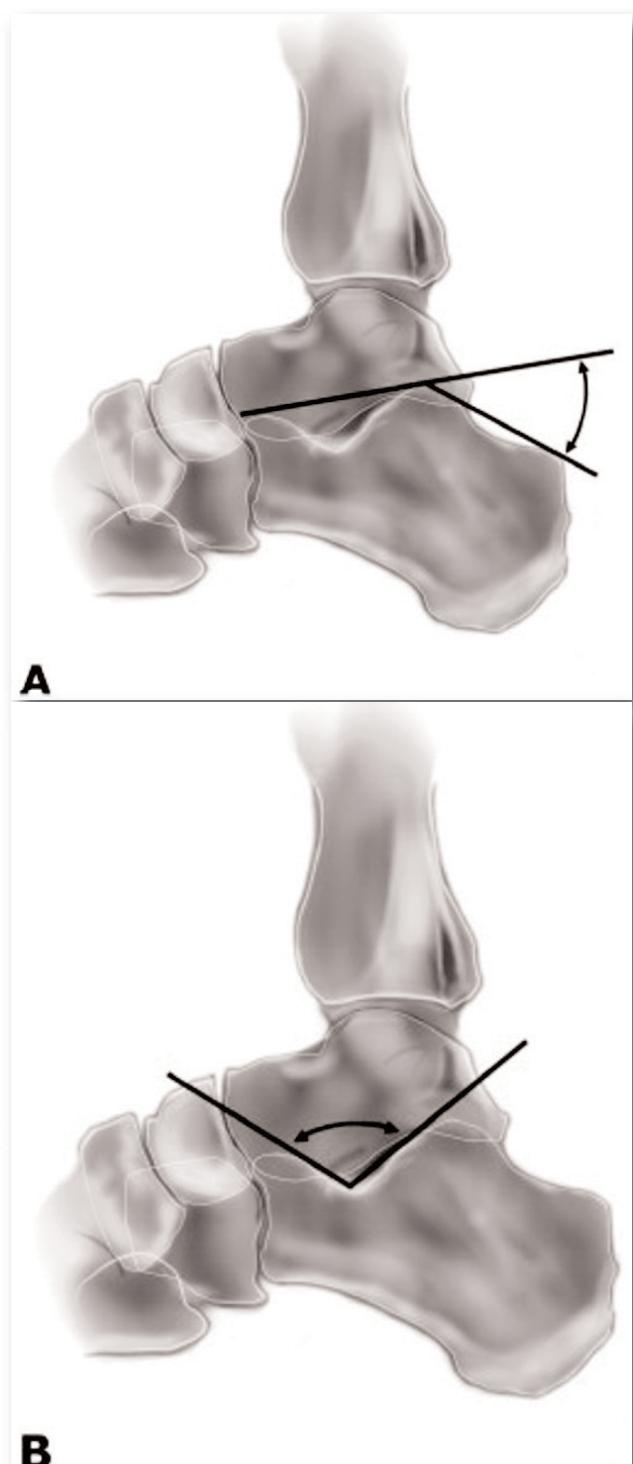
Sa aspekta anatomije i biomehanike kalkaneusa, važni su merljivi parametri njegovog tela – oni govore o njegovom integritetu i sposobnosti obavljanja mnogih funkcija. Parametri su prikazani na slici 2:

- Dužina kalkaneusa – dužina od najizbočenije tačke na tuber calcanei do distalne ivice art. calcaneocuboidea (linija CE). Prema merenjima, prosečna dužina kalkaneusa kod muškaraca je 75mm, a kod žena 70mm.¹⁴
- Visina kalkaneusa – distanca od inferiornog kortexa do najviše tačke na zadnjoj faseti (vertikalna linija iz tačke A).

- c) Širina kalkaneusa je distanca između later-alnog i medijalnog korteksa.
- d) Bohler-ov ugao je ugao između linije koja spaja najvišu tačku processus anterior (tačka C) i najvišu tačku zadnje fasete (tačka A) i linije duž gornje ivice tuber calcanei (linija AF) – to su linija CA i AF. Normalna vrednost ovog ugla je 25 - 400 (slika 3A).
- e) Gissan-ov ugao je ugao između tangente duž artikularne površine zadnje fasete (linija AB) i linije duž gornje strane kalkaneusa do art. calcaneocuboidea (linija BC). Prosečna vrednost ovog ugla je 1300 (slika 3B).^{15,16}



Slika 2. Dužina kalkaneusa-linija CE. Visina kalkaneusa - vertikala iz tačke A. Bohler-ov ugao-ugao između linija CA i AF. Gissan-ov ugao-ugao između linija AB i BC.



Slika 3. Tehnika merenja Bohler-ovog ugla (A) i Gissan-ovog ugla (B)

KLASIFIKACIJA PRELOMA KALKANEUSA

Postoji više tipova preloma kalkaneusa.

Intraartikularni prelomi su češći (oko 75%) i prema Sanders klasifikacionom sistemu² postoje četiri tipa, (slika 4):

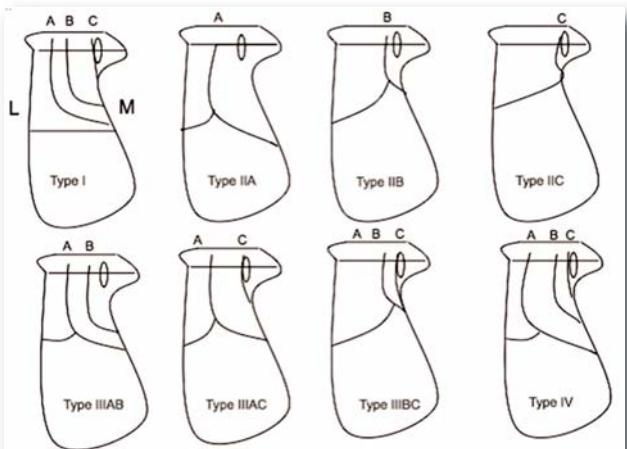
Tip I – ne dislocirane frakture, deplasman < 2mm.

Tip II – jedna frakturna linija i dva fragmenta, na osnovu pružanja frakturne linije postoje tri subtipa: lateralno (IIA), centralno (IIB) i medijalno (IIC).

Tip III – dve linije preloma i tri fragmenta i tri pod tipa: (IIIAB – lateralna i centralna linija na zadnjoj faseti i subtalarnom zglobu), (IIIAc – lateralna i medijalna linija na zadnjoj faseti i subtalarnom zglobu) i (IIIBC – centralna i medijalna linija na zadnjoj faseti i subtalarnom zglobu).

Tip IV – tri linije preloma i četiri fragmenta.^{17,18}

Primarna frakturna linija prolazi kroz zadnju zglobnu fasetu kalkaneusa i usmerava se lateralno ili medijalno. Ako je sila traume jaka, javlja se druga frakturna linija i formira zglobni depresivni prelom u obliku jezička različite lokacije i dislokacije.¹⁹ Ova linija može imati različite pravce pružanja preko zadnje fasete i tela kalkaneusa. Ovakva sila traume često izaziva povredu kože i veliku dislokaciju fragmenta, pa je to razlog za hirurški tretman.



Slika 4. Sanders klasifikacija intraartikularnih preloma kalkaneusa

Ekstraartikularni prelomi ne zahvataju zadnju fasetu subtalarnog zgloba, ima ih do 25%.^{4,18} Postoje tri tipa:

Tip A – prelom prosessus anterior calcanei.

Tip B – sredina tela, processus lateralis, sustentaculum tali ili processus trochlearis.

Tip C – zadnji deo kalkaneusa uključujući tuberkul medialis i posterior.¹⁸

Radi razumevanja šarenolikosti linija preloma kalkaneusa, Harnroongroj et al.²⁰ dodao je i sistem preloma sustentakulum tali. On predstavlja stub stabilnosti kalkaneusa i nalazi se u projekciji vrata talusa, a prelomi su jasno vidljivi na CT:

Tip A – sustentakulum tali fragment lokalizovan na srednjoj faseti kalkaneusa.

Tip B – sustentakulum tali fragment lokalizovan na srednjoj faseti kalkaneusa, a uključuje i medijalni deo zadnje fasete.

Tip C – sustentakulum tali fragment lokalizovan na srednjoj faseti kalkaneusa, a uključuje i celu zadnju fasetu.

Težina i obimnost preloma stavlja u korelaciju izbor implantata, odabir hirurške intervencije i kvalitet redukcije preloma. Prelom tipa C predstavlja loš odnos fragmenata i njihovu tešku redukciju.



Slika 5. Prelom petne kosti, Sanders tip III (A), osteosinteza angularnom pločom (B)

Veoma retko (1,3 - 2,7% od preloma kalkaneusa) srećemo i tzv. avulzije prelome²¹⁻²³, to su:

Tip 1 – avulzije koštanih fragmenata različitih veličina.

Tip 2 – kljunaste frakture sa zadnjeg dela tela kalkaneusa.

Tip 3 – infraburzalna avulzija površnih vlakana tendo Achilli.

Tip 4 – kljunaste frakture u visini pripoja tetiva.

Ovde spada i veoma retka i neobična ruptura plantarne fascije.

LEČENJE I KOMPLIKACIJE

Povređeno stopalo je sa velikim otokom, krvnim podlivom i bolom. Odmah treba uraditi elevaciju noge, hlađenje do 48 sati i smanjiti nabreklost noge i bol. Operacija ne sme da se uradi dok je otok kože evidentan, dok postoje bule i dok se ne pojavi naboranost kože. Ako postoji udružena povreda (kičma, karlica, noga) prvo treba nju zbrinuti. Ako postoji hipertenzija, dijabetes, hronična oboljenja pluća, treba uraditi interdisciplinarne konsultacije i regulisati acidobazni disbalans i elektrolite.²⁴ Operaciju treba uraditi do 21. dana, ako je moguće i ranije, do 14. dana.

U momentu prijema treba uraditi tačnu dijagnozi i uvid u težinu i oblik preloma. Uradi se lateralna radiografija i odrede se parametri kalkaneusa. Krucijalna su dva parametra: redukcija Gissan-ovog ugla i smanjenje Bolher-ovog ugla ispod 200 ukazuje na veliki kolaps zadnje fasete kalkaneusa.²⁵ Treba uraditi i CT sa rekonstrukcijom preloma kao zlatno pravilo.

Konzervativni tretman

Ekstraartikularni prelomi ne zahvataju subtalarni zglob i ne izazivaju deplasman ili je on minimalan, i oni se mogu tretirati ne operativno. Postavlja se imobilizacija, pacijentu je zabranjen oslonac na nogu minimum 4-6 nedelja, a potom je dozvoljeno postupno povećanje opterećanja.

Intraartikularni prelomi, Sanders tip I, mogu biti tretirani konzervativno. Ako postoji mini-

malna intraartikularna dislokacija kod Sanders preloma tip II, može se primeniti ne operativni način lečenja, a svi drugi intraartikularni tipovi preloma zahtevaju operativni tretman.^{26,27}

Operativni tretman

Operativno lečenje preloma kalkaneusa ima indikacije i treba ga primeniti uvek kod sledećih stanja:

- 1) Sanders tip II – IV,
- 2) neravnost zglobnih površina i deplasman >1cm,
- 3) gubitak visine kalkaneusa >1,5cm, povećanje širine >1cm i skraćenje >2cm,
- 4) Bohler-ov ugao < 200, Gissan-ov ugao <1000 ili > 1350,
- 5) varus kalkaneusa > 500 i everzija > 100.²⁸

Operativno lečenje metodom Essex-Lopresti¹⁶ primenljivo je kod preloma Sanders tip I i II gde postoji jedna linija preloma i nema velike dislokacije fragmenata. Linija preloma zahvata zadnju fasetu kalkaneusa, zadnji deo kalkaneusa (tuber calcanei) je ceo i povučen je Achillovom tetivom prema gore. Ovakva dislokacija fragmenta može se lako reponirati i postići nivelacija zadnje fasete tako što se postave dva Steimann-ova klini kroz tuber i telo, a uz pretvodnu relaksaciju mišića i povlačenja tubera prema dole, i sve to proveriti radiološki.

Za prelome sustentaculum tali obično koristimo medijalni pristup uz osrvrt na neuro-vaskularni snop, posebno na n. calcaneus medialis i tendo m. tibialis posterior.²⁹

U operativnom lečenju preloma kalkaneusa, najčešće koristimo lateralni pristup. U opštoj ili epiduralnoj anesteziji, pacijent leži na zdravi bok sa postavljenim turniquet sa pritiskom 45 KPa. Uradi se "L" incizija, početna tačka je iza vrha malleolus lateralis, horizontalni krak ide prema napred do art. calcaneocuboidei, a vertikalni krak se produži za 2-3cm. Disekcija kože ide sa podkožjem, sve do periosta, uz oprez na n. suralis i peronealne mišiće. Treba doći do subtalarnog zgloba, postaviti Steimann klin u talus i veliki fragment kalkaneusa, pa uraditi repoziciju i adaptaciju fragmenata sa posebnim

osvrtom na zadnju fasetu i uglove. Najčešće se koristi modelirana višeugaona pločica za kalkaneus – postoji mogućnost plasiranja šrafova u zdravi deo fragmenata i tako se postiže stabilna osteosinteza, a u poređenju sa klasičnom pločicom pokazala je dobru mehaničku čvrstoću.^{30, 31} Posle repozicije, uradi se radiološka kontrola i provere parametri kalkaneusa (poseban osrvt na Bohler-ov i Gissan-ov ugao). Kada se postigne dobra pozicija fragmenata, postavi se i pozicionira ploča pa se fiksira šrafovima – najmanje tri, a po mogućnosti i više. Ukoliko postoji koštani defekt kalkaneusa, indikovano je postaviti autologni koštani grefon i tako nadoknaditi gubitak spongioze i osigurati anatomski oblik kalkaneusa kao i poziciju i potporu fragmenata.³² Njime se osigurava pozicija fragmenata i zadržavaju vrednosti uglova, jer inkongruencija zadnje fasete kalkaneusa izaziva redukciju funkcije stopala, a ispoljava se bolom i subtalarnom artrozom koja sa vremenom progredira (slika 5 A, B).

Postoperativni tretman sastoji se u elevaciji i hlađenju stopala uz aktivne pokrete prstiju. Drugog dana skida se drenažni sistem, a od trećeg počinje aktivnost skočnog zgloba kao i vertikalizacija i hod uz pomoć štaka bez oslonca na nogu. Opterećenje stopala počinje posle 6-8 nedelja uz postepeno povećanje i redovno radiološko praćenje.

Postoperativne komplikacije su moguće, posebno kod otvorenih preloma gde je stepen oštećenja kože različit, gradirano prema Gustilo et al.³³ Najčešća komplikacija je superficialna infekcija sa nekrozom kože i može se javit i do 15% što zavisi od prirode povrede i obimnosti i dužine trajanja operativnog zahvata.²⁴ Duboka infekcija se javlja u 4-6%, lokalni hematom do 3%, kao i subtalarna artroza do 10-15% što zavisi od stepena oštećenja zglobne površine i dislokacije fragmenata. Kod preloma Sanders tip IV, preporuka je da se uradi primarna artrodeza jer je nemoguća repozicija i restauracija zgloba.^{34,35} Kod ovog tipa preloma, nastaje irreverzibilno oštećenje hrskavice i kominutivni prelom gde je anatomska rekonstrukcija zgloba ne izvodljiva.

LITERATURA

- Daftary A, Haims AH, Baumgaertner MR. Fractures of the calcaneus: a review with emphasis on CT. *RadioGraphics*. 2005;25(5):1215–26.
- Michele Galluzzo, Federico Greco, Michele Pietragalla, Alioscia De Renzis, Mattia Carbone, Marcello Zappia, Nicola Maggialetti, Alfredo D'andrea, Giuseppe Caracchini, Vittorio Miele. Calcaneal fractures: radiological and CT evaluation and classification systems. *Acta Biomed*. 2018; 89(Suppl 1): 138–150.
- Sanders II–III calcaneal fractures fixed with locking plate in elderly patients Cheng Long, Yue Fang, Fu-Guo Huang, Hui Zhang, Guang-Lin Wang, Tian-Fu Yang, Lei Liu. *Chin J Traumatol*. 2016 Jun; 19(3): 164–167.
- Stoller DW, Tirman PFJ, Bredella M. Ankle and foot, osseous fractures, calcaneal fractures. Diagnostic imaging: orthopaedics. Salt Lake City. 2004:70–4.
- Aisha Razik, Mark Harris, Alex Trompeter. Calcaneal fractures: Where are we now? *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2018 Apr; 13(1): 1–11.
- Pinto A, Brunese L, Pinto F, Acampora C, Romano L. E-learning and education in radiology. *Eur J Radiol*. 2011;78(3):368–371.
- Janzen DL, Connell DG, Munk PL, Buckley RE, Meek RN, Schechter MT. Intraarticular fractures of the calcaneus: value of CT findings in determining prognosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(6):1271–4.
- Benson E, Conroy C, Hoyt DB, Eastman AB, Pacyna S, Smith J, et al. Calcaneal fractures in occupants involved in severe frontal motor vehicle crashes. *Accid Anal Prev*. 2007;39(4):794–9.
- Hedlund LJ, Maki DD, Griffiths HJ. Calcaneal fractures in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 1998;12(2):81–7.
- Branko Šljivić. Osteologija. Naučna knjiga. 1984, Beograd.
- Benirschke SK, Sangeorzan BJ. Extensive intraarticular fractures of the foot. Surgical management of calcaneal fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;292: 128–134.
- Epstein N, Chandran S, Chou L. Current concepts review: intra-articular fractures of the calcaneus. *Foot Ankle Int/American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle*. 2012;33(1):79–86. doi: 10.3113/FAI. 2012. 0079.
- Grubor P. Osnovi biomehanike lokomotornog sistema i implantata. Glas srpski. Banja Luka. 2003.
- Minfei Qiang, Yanxi Chen, Kun Zhang, Haobo Li, Hao Dai. Measurement of three-dimensional morphological characteristics of the calcaneus using CT image post-processing. *J Foot Ankle Res*. 2014; 7: 19.
- Böhler L. Diagnosis, pathology, and treatment of fractures of the os calcis. *J Bone Joint Surg*. 1931;13:75–89.
- Essex – Lopresti P. The mechanism, reduction technique, and results in fractures of the os calcis. *Br J Surg*. 1952;39:395–419.
- De Filippo M, Corsi A, Evaristi L, Bertoldi C, Sverzellati N, Averna R, et al. Critical issues in radiology requests and reports. *Radiol Med*. 2011; 116(1):152–62.

18. Badillo K, Pacheco JA, Padua SO, Gomez AA, Colon E, Vidal JA. Multidetector CT evaluation of calcaneal fractures. *Radiographics*. 2011;31(1):81–92.
19. Gardner MJ, Nork SE, Barei DP, Kramer PA, Sangeorzan BJ, Benirschke SK. Secondary soft tissue compromise in tongue-type calcaneus fractures. *J Orthop Trauma*. 2008;22(7):439–445.
20. Harnroongroj T, Harnroongroj T, Suntharapa T, Arunakul M. The new intra-articular calcaneal fracture classification system in term of sustentacular fragment configurations and incorporation of posterior calcaneal facet fractures with fracture components of the calcaneal body. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(5):519–26.
21. Yu SM, Yu JS. Calcaneal Avulsion Fractures: An Often Forgotten Diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(5):1061–7.
22. Lee SM, Huh SW, Chung JW, Kim DW, Kim YJ, Rhee SK. Avulsion fracture of the calcaneal tuberosity: classification and its characteristics. *Clin Orthop Surg*. 2012;4(2):134–8.
23. Pai VS. Rupture of the plantar fascia. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(1):39–40.
24. Stefan Rammelt, Hans Zwipp, Wolfgang Schneiders, Constanze Dürr. Severity of Injury Predicts Subsequent Function in Surgically Treated Displaced Intra-articular Calcaneal Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Sep; 471(9): 2885–2898.
25. Sengodan VC, Amruth KH, Karthikeyan K. Bohler's and Gissane Angles in the Indian population. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:77.
26. Brauer CA, Manns BJ, Ko M, Donaldson C, Buckley R. An economic evaluation of operative compared with nonoperative management of displaced intra-articular calcaneal fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(12):2741–2749.
27. Stefan Rammelt, Bruce J Sangeorzan, and Michael P Swords. Calcaneal Fractures – Should We or Should We not Operate? *Indian J Orthop*. 2018 May-Jun; 52(3): 220–230.
28. Zhe Wang, Xiu Hui Wang, Sheng Long Li, Xin Tang, Bei Gang Fu, Ming Hui Wang, Sheng Li. Minimally invasive (sinus tarsi) approach for calcaneal fractures. *Xia. J Orthop Surg Res*. 2016; 11: 164.
29. Lowery RB, Calhoun JH. Fractures of the calcaneus. Part I: anatomy, injury mechanism, and classification. *Foot Ankle Int/American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle*. 1996;17(4):230–235.
30. Redfern D. J., Oliveira M. L., Campbell J. T. A biomechanical comparison of locking and nonlocking plates for the fixation of calcaneal fractures. *Foot Ankle Int*. 2006;27:196–201.
31. Illert T. , Rammelt S. , Drewes T. Stability of locking and non-locking plates in an osteoporotic calcaneal fracture model. *Foot Ankle Int*. 2011;32:307–313.
32. A. K. Singh and K. Vinay. Surgical treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: is bone grafting necessary? *J Orthop Traumatol*. 2013 Dec; 14(4): 299–305.
33. Gustilo RB and Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-four open fractures of long bones. Retrospective and prospective analysis. *J Bone Joint Surg*. 1976;58A:453-458.
34. Schepers T. The primary arthrodesis for severely comminuted intra-articular fractures of the calcaneus: a systematic review. *Foot Ankle Surg*. 2012;18(2):84–88.
35. Buckley R, Tough S, McCormack R, Pate G, Leighton R, Petrie D, et al. Operative compared with nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multi-center trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(10): 1733–1744.

STRUČNI RADOVI

POVEZANOST VOLUMENA INDEKSA LEVE PRETKOMORE I POVIŠENOG KRVNOG PRITiska

Goran Ž. Stojiljković

Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom,
Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Arterijska hipertenzija (HTA) je najčešće hronično oboljenje savremenog čoveka. Udržena je sa porastom obolovanja i smrtnosti od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti. Pored ostalih metoda koje se koriste u ispitivanju obolelih od hipertenzije, ehokardiografija je od velikog značaja kako u ranoj dijagnostici hipertenzivne bolesti srca (HBS) tako i u boljem lečenju i prevcjenju ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.

Cilj rada: Osnovni cilj rada je pokazati povezanost povišenih vrednosti krvnog pritiska i povećane vrednosti volumena indeksa leve pretkomore (LAVI) merenog „Biplane area-length“ metodom.

Ispitanici i metode: Ehokardiografski su ispitivane dve grupe ispitanika, 40 sa hipertenzijom i 20 bez hipertenzije. Ehokardiografski je određivan volumen indeks leve pretkomore (LAVI). U radu je korišćeno određivanje volumena indeksa leve pretkomore „Biplane area-length“ metodom svih bolesnika, ehokardiografskim aparatom VIVID 4, transdžuserom 3,5 MHz, pregledom u levi bočni položaj.

Rezultati rada: Jasno je pokazana povezanost LAVI merenog „Biplane area-length“ metodom i povišenih vrednosti krvnog pritiska. LAVI je bio u direktnoj vezi sa sa težinom stepena i dužinom trajanja hipertenzije i bolji je pokazatelj veličine leve pretkomore od prednje-zadnjeg dijametra leve pretkomore (LAD), izmerenog u uzdužnom parasternalnom preseku.

Ključne reči: hipertenzivna bolest srca, ehokardiografija, volumen indeks leve pretkomore

SUMMARY

Arterial hypertension (AH) is the highest incidence chronic disease for the modern man. It is associated with an increase in morbidity and mortality from cardiovascular, cerebrovascular and renal disease. Alongside other methods used in the process of diagnosing hypertension, echocardiography is of great importance in early diagnostic of hypertensive heart disease (HHD) as in better treatment and prevention of serious cardiovascular and cerebrovascular complications.

Goal: The main goal is to showcase the connection between the increased blood pressure values and increased values of left atrium volume index (LAVI) measured by „Biplane-area length“ method.

Examinees and methods: Two groups of examinees were tested by using echocardiography, 40 with hypertension and 20 without. The left atrium volume index (LAVI) was measured by using echocardiography. The method used for measuring left atrium volume index (LAVI) was „Biplane area-length“ of all examinees, the apparatus used was VIVID 4, transducer 3.MHz, viewed in the left lateral position.

Results: The connection between LAVI measured, using „Biplane area-length“ method, and increased values of blood pressure was clearly shown. LAVI was in direct correlation with the degree and length of hypertension, and is a better indicator of the left atrium size than anteroposterior left atrium diameter (LAD), measured in long axis view.

Key words: hypertensive heart disease, echocardiography, left atrium volume index

Uvod

Arterijska hipertenzija (HTA) je najčešće hronično oboljenje savremenog čoveka. Udržena je sa porastom obolovanja i smrtnosti od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti.¹

Prema podacima iz 2018. godine od povišenog krvnog pritiska boluje oko milijardu stano-

vnika širom sveta, a do 2025. godine procenjuje se da će taj broj iznositi 1,5 milijardu ljudi. Prevalenca hipertenzije u visoko razvijenim industrijskim zemljama iznosi 18-27%, dok je u srednje razvijenim zemljama 24-30%.² Prevalenca povišenog krvnog pritiska u odraslim je 30-45%, 24% kod muškaraca i 20% kod žena. Kod starijih od 60 godina prevalenca iznosi preko 60%.

Pored ostalih metoda koje se koriste u ispitivanju obolelih od hipertenzije, ehokardiografija je od velikog značaja kako u ranoj dijagnostici

Adresa autora: Dr Goran Ž. Stojiljković, Opšta bolnica Leskovac, Služba za interne bolesti sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija
Email: alsazilale69@gmail.com

hipertenzivne bolesti srca (HBS), tako i u boljem lečenju i prevenciji ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.

Ranije studije pokazale su da ehokardiografski utvrđeno povećanje LP prethodi HLK i da predstavlja rani znak HBS. Zapremina leve pretkomore (LP) je u korelaciji sa stepenom dijastolne disfunkcije i koristan je prediktor budućih kardiovaskularnih događaja.³ Prevalenca pacijentata kod kojih je dokazano povećanje LP na osnovu ehokardiografskog pregleda, sa očuvanom EF bila je veća u odnosu na one koji su imali smanjenu EF.^{4,5}

Identifikacija ranih znakova HBS i otkrivanje oštećenja srca u asimptomatskoj ili subkliničkoj fazi ključ je kako zaustaviti ili usporiti proces srčane insuficijencije (SI).^{6,7}

Ehokardiografsko merenje LP podrazumeva merenje prednje-zadnjeg dijametra iz uzdužnog parasternalnog preseka na kraju sistole LK kada je LP najveća ili određivanje volumena LP „Biplane area-length“ metodom ili „modifikovanom metodom po Simpsonu“. Određivanje volumena LP bolji je pokazatelj veličine LP naročito kod remodeledvane LP i u većoj pozitivnoj korelaciji je sa kardiovaskularnim rizikom.^{8,9}

Cilj rada

Osnovni cilj rada je pokazati povezanost povišenih vrednosti krvnog pritiska i povećane vrednosti LAVI merenog „Biplane area-length“ metodom.

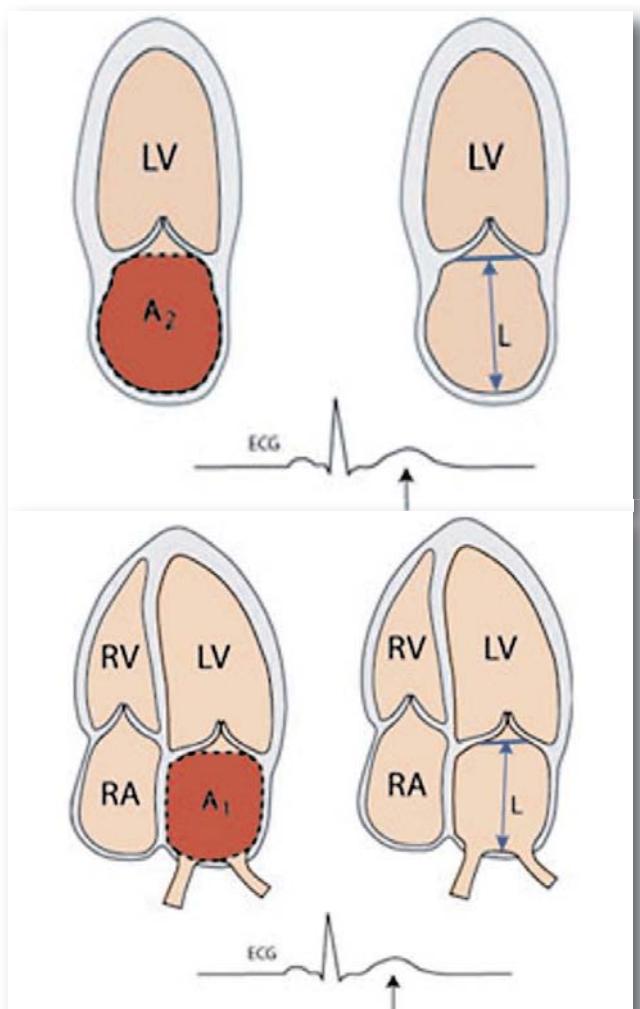
Ispitanici i metode

U izradi ovog rada obrađivane su dve grupe ispitanika. Prva grupa ispitanika je bolovala od hipertenzije od ranije, na osnovu podataka iz anamneze da ispitanici već uzimaju antihipertenzivnu terapiju ili su u dva i više ponovljena i odvojena navrata izmerene vrednosti povišenog krvnog pritiska ili na osnovu ambulatorno izmerenog povišenog krvnog pritiska (AMBP). Druga grupa ispitanika nije imala hipertenziju i nije bolovala od drugih konkomitantnih bolesti.

Kriterijumi za isključivanje bili su postojanje koronarne bolesti, prisustvo urođenih i/ili steče-

nih srčanih mana, prisustvo pretkomorske fibrilacije, anemija i bolest štitaste žlezde.

Ehokardiografski je određivan dijametar leve pretkomore (LAD), dijametar leve komore na kraju dijastole (EDD LV), E/a odnos, decelaciono vreme, hipertrofija leve komore (HLK), vrednost ejekcione frakcije leve komore (EF), volumen indeks leve pretkomore (LAVI).



Slika 1. „Biplane area-length“ metoda

Standardno merenje leve pretkomore izvodi se transtorakalnom ehokardiografijom (TTE). U radu je korišćeno određivanje volumena indeksa leve pretkomore „Biplane area-length“ metodom svih bolesnika, ehokardiografskim aparatom VIVID 4, transdžuserom 3,5 MHz, pregledom u levi bočni položaj. Veličina leve pretkomore (LP) merena je na kraju sistole leve komore (LK), kada su dimenzije LP najveće. Da bi smo dobili volumen indeks leve pretkomore (LAVI) planimetrijski smo izračunavali areu

leve pretkomore iz četvoro- i dvošupljinskog preseka izbegavajući skraćenje srčanih šupljina. Naročito je ovo značajno kada postoji remode-lovana LP. Endokardijalna granica LP iz četiri i dve srčane šupljine isključuje ušće plućnih vena i prostire se do u projekciji mitralnog anulusa. U izračunavanje LAVI uzimana je i manja dužina LP merena iz dve i četiri srčane šupljine. Dobijenu vrednost volumena indeksiramo uzimajući u obzir visinu bolesnika izraženu u cm i težinu izraženu u kg. Kao povećane vrednosti za LAVI uzimane su vrednosti preko 34ml/m².

Rezultati

Kod ispitanika sa i bez hipertenzije izvršeno je merenje više ehokardiografskih parametara, ali je dat akcenat na određivanju LAVI "Biplane area-length" metodom.

Tabela 1. Vrednosti aritmetičke sredine i standardne devijacije ispitivanih parametara kod pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije

PARAMETAR	Hipertenzija					
	sa hipertenzijom			bez hipertenzije		
	N	Srednja vrednost	SD	N	Srednja vrednost	SD
LAD	40	41,98	4,688	20	37,30	4,473
EDD	40	53,15	7,305	20	49,20	5,187
E/a	40	1,025	,1498	20	1,155	,1395
Deceleraciono vreme	40	213,20	31,865	20	186,20	10,071
EF	40	60,95	7,147	20	64,50	5,196
TG	40	1,9315	1,49863	20	2,1000	,75394
HDL-C	40	1,1230	,32433	20	1,3540	,45322
LAVI	40	34,48	8,265	20	31,83	8,226

SD, standardna devijacija; LAD, prednje-zadnji dijametar leve pretkomore; EDD, enddijastolni dijametar; EF, ejekciona frakcija; TG, trigliceridi; HDL-C, HDL holesterol; LAVI, volumen indeks leve pretkomore.

Prosečna vrednost LAVI kod pacijenata bez hipertenzije iznosila je $31,83 \pm 8,226$, dok je vrednost kod pacijenta sa hipertenzijom bila $34,48 \pm 8,265$ (tabela 1).

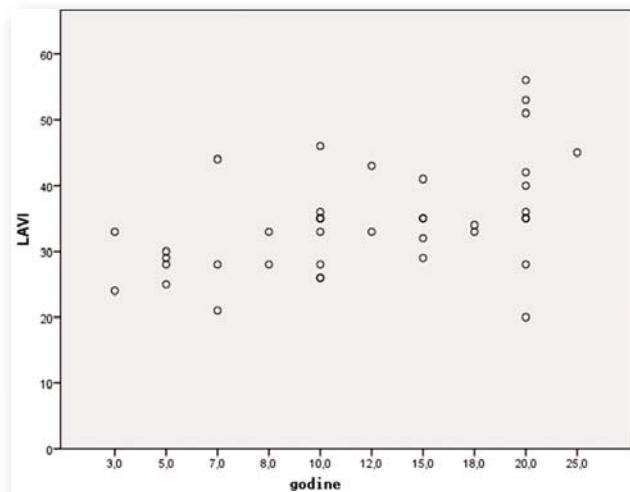
U tabeli 2. je prikazano da je 25,0% pacijenata bez hipertenzije i 72,5% pacijenata sa hipertenzijom imalo patološke vrednosti parametra LAVI.

Tabela 2. Distribucija procentualne zastupljenosti patoloških vrednosti parametra LAVI u odnosu na obolevanje od hipertenzije

LAVI	Hipertenzija		UKUPNO
	sa	bez	
Normalne vrednosti	Broj ispitanika	11	15
	Procenat	27,5%	75,0%
Patološke vrednosti	Broj ispitanika	29	5
	Procenat	72,5%	25,0%
UKUPNO	Broj ispitanika	40	20
	Procenat	100,0%	100,0%

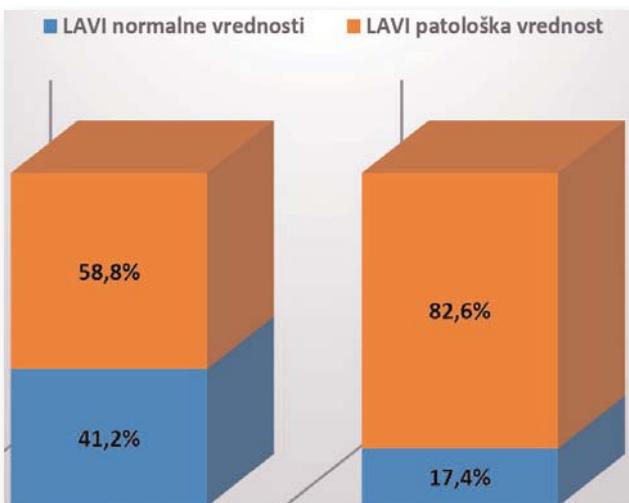
Ispitivanjem značajnosti razlike u vrednostima parametra LAVI kod pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije nađeno je da postoji visoko statistički značajno veća vrednost LAVI kod hipertoničara u odnosu na ispitanike bez povišenog krvnog pritiska ($\chi^2=10,393$; df=1; $p<0,01$).

Rezultati ispitivanja pokazuju statistički značajnu pozitivnu korelaciju između stepena hipertenzije i vrednosti LAVI, $\rho=0,382$, $n=40$, $p<0,05$. Povećanje stepena hipertenzije za posledicu ima povećane vrednosti LAVI.



Grafikon 1. Dijagram rasturanja zavisnosti između dužine trajanja hipertenzije u vrednosti parametra LAVI

Rezultati ispitivanja su pokazali statistički visoko značajnu pozitivnu korelaciju između dužine trajanja hipertenzije i vrednosti LAVI, $\rho=0,510$, $n=40$, $p<0,01$. Sa povećanjem dužine trajanja bolesti povećavaju se vrednosti parametra LAVI.



Grafikon 2. Odnos parametara LAVI i LAD kod pacijenata sa hipertenzijom

Na grafikonu 2. prikazana je distribucija procenta pacijenata koji boluju od hipertenzije u odnosu na parametre LAD i LAVI. 58,8% hipertoničara koji imaju normalne vrednosti parametra LAD ima patološke vrednosti LAVI. Patološke vrednosti oba parametra ima 82,6% pacijenata koji boluju od hipertenzije.

Diskusija

Ukupno je u ambulantnim uslovima ehokardiografski pregledano 60 ispitanika, od kojih je 40 bilo sa povišenim a 20 sa normalnim krvnim pritiskom. Određivano je više ehokardiografskih parametara, ali je glavni cilj bilo merenje LAVI "Biplane area-length" metodom i dokazivanje eventualne povezanosti ovog parametra sa povišenim krvnim pritiskom.

Patološke vrednosti LAVI imalo je 72,5% hipertoničara i 25% onih bez hipertenzije što je statistički značajna razlika. Kao što se iz prikazanog vidi jasna je povezanost volumena leve pretkomore i povišenog krvnog pritiska. To je posledica povećanog pritiska punjenja leve komore, te je to svojevrsni barometer loše regulisane hipertenzije što dovodi do remodelovanja leve pretkomore. Iz prikazanog se takođe uočava da je LAVI bio povećan kod 25% ispitanika kod kojih se nije znalo za postojanje povišenog krvnog pritiska. To ukazuje na potrebu ambulantnog merenja krvnog pritiska i merenja krvnog pritiska u kućnim uslovima, kod ovih ispitanika jer se može raditi o postojanju maskirane hiper-

tenzije. Smatra se da ambulatorno izmeren povišeni krvni pritisak ili povišen krvni pritisak u kućnim uslovima, u značajnoj meri koreliše sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Na vrednost LAVI uticao je stepen je i dužina trajanja hipertenzije tj. što je hipertenzija bila težeg stepena i dužeg trajanja i vrednost LAVI je bila veća. Patološke vrednosti LAD, merenog iz uzdužnog parasternalnog preseka i LAVI merenog "Biplane area-lentg" metodom imalo je 82,6% ispitanika sa hipertenzijom dok je 58,8% hipertoničara imalo uredne vrednosti LAD i patološke vrednosti LAVI. To ukazuje na bolju povezanost LAVI merenog "Biplane area-lentgh" metodom i povišenog krvnog pritiska i potrebu uvođenja standardnog merenja LAVI kod svih pacijenata. Povećane vrednosti LAVI zabeležene su u značajnom procentu i kod ispitanika koji nisu imali povećane vrednosti dijametra leve komore na kraju dijastole (EDD LK) a takođe i kod ispitanika sa urednim vrednostima globalne kontraktilne snage leve komore (LK) koja je predstavljena merenjem ejekcione frakcije LK.¹⁰ To govori u prilog da povećan volumen leve pretkomore predstavlja rani znak hiperenzivne bolesti srca (HBS)¹¹ koja inače u svom razvoju ima četiri stadijuma: stadijum dijastolne disfunkcije bez hipertrofije miokarda, dijastolna disfunkcija sa koncentričnom hipertrofijom miokarda, srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom i na kraju dilatantna kardiomiopatija sa smanjenom ejekcionom frakcijom.

Od povišenog krvnog pritiska do HBS vodi usporen i progresivni proces koji dovodi do kompenzatorne hipertrofije leve komore (HLK) koja se može potvrditi elektrokardiografski i/ili ehokardiografijom u 10 do 30% neselektovanih pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom (KP).

Ranije studije pokazale su da ehokardiografski utvrđeno povećanje LP, prethodi HLK i da predstavlja rani znak HBS. Zapremina LP je u korelaciji sa stepenom dijastolne disfunkcije i koristan je prediktor budućih kardiovaskularnih događaja. Otkrivanje ranih znakova HBS i oštećenja srca u asimptomatskoj ili supkliničkoj fazi ključ je kako zaustaviti ili usporiti proces srčane insuficijencije.^{12,13} Sve navedeno govori u prilog

određivanja volumena leve pretkomore kao dela standardnog ehokardiografskog pregleda.¹⁴

Zaključak

Postoji jasna povezanost LAVI merenog "Bplane area-lentgh" metodom i povišenih vrednosti krvnog pritiska.

Određivanje volumena LP treba da bude saставni deo standardnog ehokardiografskog pregleda.

Literatura

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J.* 2018;39(7):508-79.
3. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):7-17.
4. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et all. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577-605.
5. Patel DA, Lavie CJ, Gilliland YE, Shah SB, Dinshaw HK, Milani RV. Prediction of All-Cause Mortality by the Left Atrial Volume Index in Patients With Normal Left Ventricular Filling Pressure and Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(11):1499-505.
6. Su G, Cao H, Xu S, Lu Y, Shuai X, Sun Y, et all. Left atrial enlargement in the early stage of hypertensive heart disease: a common but ignored condition. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(3):192-7.
7. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(9):1727-41.
8. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729-41;
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.
10. Patel DA, Lavie CJ, Yvonne E, Gilliland MD, Sangetta B, Shah MD, et al. Prediction of All-Cause Mortality by the Left Atrial Volume Index in Patients With Normal Left Ventricular Filling Pressure and Preserved Ejection Fraction Mayo Clin Proc. November 2015;90(11):1499-505
11. Guanhua Su, Heng C, Sudan Xu, Yongxin Lu, Shuai X, Sun YMD, et al. Left Atrial Enlargement in the Early Stage of Hypertensive Heart Disease: A Common But Ignored Condition. *The Journal of Clinical Hypertension, Vol 16, N3, March 2014.*
12. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1727-41.
13. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1727-41.
14. Cimadevilla C, Nadia B, Dreyfus J, Perez F, Cueff C, Malanca M, et al. Echocardiographic measurement of left atrial volume: Does the method matter. *Elesiver Masson. Archives of cardiovascular Disease (2015)* 108, 643-48.

PRIKAZ SLUČAJA**PRIKAZ SLUČAJA ULCEROZNOG KOLITISA**

Ivan Grgov¹, Predrag Ivanović¹, Tomislav Tasić², Saša Grgov²

¹ Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije i traumatologije, Odeljenje za abdominalnu hirurgiju, Odsek za endoskopsku hirurgiju, Leskovac, Srbija

² Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod. Ulcerozni kolitis (UC) je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu. Najčešće se javlja između 30 i 40 godina života, a drugi pik ovog oboljenja je između 60 i 70 godina života, mada se dijagnoza može postaviti u bilo kom životnom dobu. Prikaz slučaja. Pacijent je rođen 1957. godine, muškog pola, iz Leskovca, javlja se na klinički pregled maja 2014. godine zbog pogoršanja UC. Inače, leči se od UC već 8 godina, na terapiji je mesalazinom i često je bio na kortikopreparatima (Pronizon tbl), neredovno se kontrolisao. Biohumoralno povišeni su bili parametri inflamacije u krvi i fekalni kalprotektin, kolonoskopijom sa terminalnom ileoskopijom verifikuje se ekstenzivni UC. Mayo skor je iznosio 9 (srednje teška forma UC). Na ordiniranu terapiju mesalazinom i kortikosteroidima (KS) pacijent ima povremena pogoršanja bolesti i nakon 4 godine se ponovo javlja sa kliničkom slikom srednje teške bolesti - Mayo skor iznosio je 10. Pacijent je tek nakon više godina prihvatio uvođenje biološke terapije nakon čega je došlo do kliničkog poboljšanja i pada vrednosti Mayo skora na 7. S obzirom na težinu bolesti i rizične faktore za lošu prognozu imunomodulatorna i biološka terapija je trebala znatno ranije da se uključi ali nije bilo saglasnosti od strane pacijenta. Zaključak. Prezentovan je pacijent sa srednje teškom formom UC po tipu pankolitisa. Najverovatnije se radi o kortikozavisnom pacijentu. Zbog neredovnog odazivanja pacijenta na kontrolne preglede i time lošeg uvida u njegovo stanje značajno je prolungirano uvođenje drugih terapijskih modaliteta poput imunomodulatorne i biološke terapije.

Ključne reči: ulcerozni kolitis, prikaz slučaja.

SUMMARY

Introduction. Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the colon, localized in the mucosa, which affects the rectum and various lengths of the colon in continuity. It most often occurs between 30 and 40 years of age, and the second peak of this disease is between 60 and 70 years of age, although the diagnosis can be made at any age. Case report. A male patient (1957) from Leskovac appeared for a clinical examination in May 2014 due to worsening of UC. By the way, he has been treated for UC for 8 years, he was on mesalazine therapy and he has often been on corticosteroids (Pronizon tbl), he was irregularly controlled. The biohumorally parameters of inflammation in the blood and fecal calprotektin were elevated, and extensive UC was verified by colonoscopy with terminal ileoscopy. The Mayo score was 9 (medium form UC). On administered mesalazine and corticosteroid (KS) therapy, the patient has occasional exacerbations of the disease and after 4 years reappears with a clinical picture of moderate disease - Mayo score was 10. The patient only after several years accepted the introduction of biological therapy after which there was a clinical improvements and decreases in Mayo score to 7. Given the severity of the disease and risk factors for poor prognosis, immunomodulatory and biological therapy should have been included much earlier but there was no patient consent. Conclusion. A patient with a moderate form of UC by type of pancolitis was presented. It is most likely a corticosteroid dependent patient. Due to the irregular response of the patient to control examinations and thus poor insight into his condition, the introduction of other therapeutic modalities, such as immunomodulatory and biological therapy, has been significantly prolonged.

Key words: ulcerative colitis, case report.

UVOD

U inflamatorne bolesti creva (IBC) spadaju ulcerozni kolitis (UC), Kronova bolest (CB) i nedeterminisani kolitis kod koga nisu ispunjeni histološki kriterijumi za diferencijaciju UC i CB (oko 10%). UC je hronično inflamatorno obolje-

nje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu. Incidencu UC je 8.7 do 11 novih slučajeva godišnje na 100.000 stanovnika, dok je prevalenca 37 do 246 na 100.000 stanovnika. Najčešće se javlja između 30 i 40 godina života, a drugi pik ovog oboljenja je između 60 i 70 godina života, mada se dijagnoza može postaviti u bilo kom životnom dobu.^{1,2}

Adresa autora: Dr Ivan Grgov, doktor na specijalizaciji iz opšte hirurgije, Opšta bolnica Leskovac, Leskovac, Srbija

E-mail: grgovivan@gmail.com

Mayo skor procene težine UC bazira se na 4 klinička i endoskopska pokazatelja (tabela 1, slika 1). Aktivnost bolesti na bazi ovog skora se rangира od 0-12. Skor manji od 2 označava remisiju, dok vrednosti skora preko 10 označavaju tešku bolest. Klinički odgovor se smatra prihvativim ako dođe do pada vrednosti skora za 3 boda u odnosu na inicijalne bazalne vrednosti. Kod parcijalnog Mayo skora nisu uključene endoskopske mukozne promene. Numerički skor je pojednostavljen i podrazumeva samo procenu broja stolica i rektalnog krvarenja.³⁻⁵

Tabela 1. Mayo skor za procenu težine ulceroznog kolitisa

Stool Frequency
0 = Normal
1 = 1-2 stools/day more than normal
2 = 3-4 stools/day more than normal
3 = >4 stools/day more than normal
Rectal bleeding
0 = None
1 = Visible blood with stool less than half the time
2 = Visible blood with stool half of the time or more
3 = Passing blood alone
Mucosal appearance at endoscopy†
0 = Normal or inactive disease
1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
2 = Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)
3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician rating of disease activity
0 = Normal
1 = Mild
2 = Moderate
3 = Severe
Mayo score range 0-12
†The mucosal appearance at endoscopy is not included in the Partial Mayo Score

Izbor terapije UC zavisi od ekstenzivnosti bolesti (proktitis, levostrani kolitis, ekstenzivni kolitis), aktivnosti bolesti i ekstraintestinalnih

manifestacija. U lečenju UC koriste se antiinflamatorni lekovi tipa aminosalicilata i kortikosteroida, imunomodulatorni lekovi i biološka terapija.⁶⁻⁸

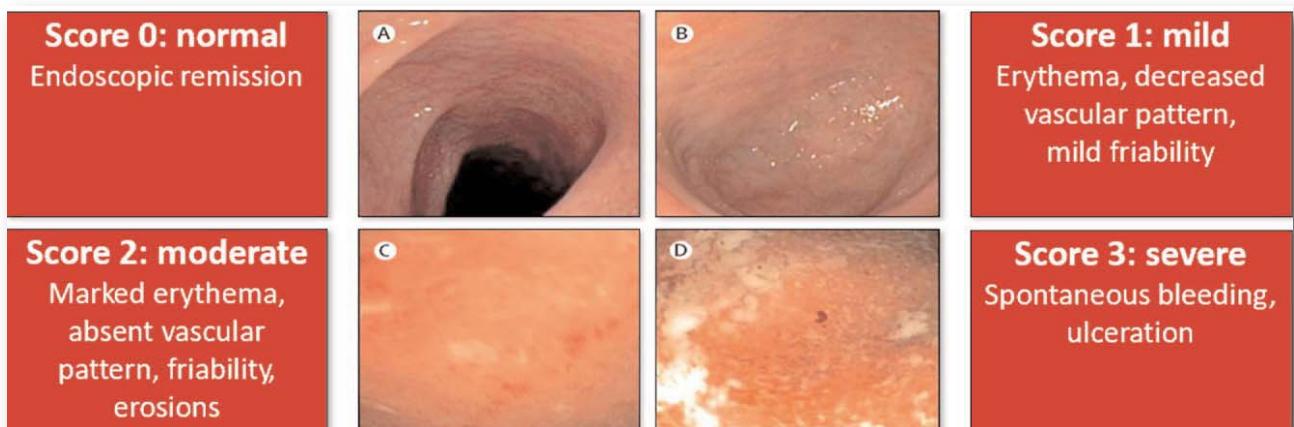
Koji će se terapijski pristup, step up ili top down (slika 2) odabrat u zavisnosti je od proce- ne rizika pacijenata. Kod lakše forme bolesti uobičajeno se počinje od preparata 5 aminosalicilne kiseline dok se kod teške forme bolesti može otpočeti odmah sa biološkom terapijom. Za pro- cenu rizika koriste se sledeći parametri prognoze UC:

1. Faktori dobre prognoze UC

- Početak > 40 godina
- Ograničen anatomska segment
- Laka endoskopska forma bolesti
- Apendektomija pre početka bolesti
- Pušenje
- Endoskopska remisija.

2. Faktori loše prognoze UC

- Ekstenzivni kolitis
- Početak bolesti < 16 godina
- Duboke ulceracije
- CRP >10 mg/L posle godinu dana eksten- zivnog kolitisa
- Aktivnost bolesti tokom prve 2 godine
- Ex-pušači
- Inflamacija apendiksa (rizik za paučitis)
- Backwash ileitis.



Slika 1. Mayo endoskopski skor za ulcerozni kolitis



Slika 2. Terapijski pristup ulceroznom kolitisu

Cilj rada je prikaz dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod pacijenta sa UC.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent je rođen 1957. godine, muškog pola, iz Leskovca, javlja se na klinički pregled maja 2014. godine zbog pogoršanja UC. Inače, leči se od UC već 8 godina, na terapiji je mesalazinom i često je bio na kortikopreparatima (Pronizon tbl), neredovno se kontrolisao. Nije pušač, ne konzumira alkohol, nema porodične opterećenosti za IBC. Leči se i od hipertenzije, uzima redovno terapiju. U mladosti je imao kardiohiruršku intervenciju, defectus septi interatrialis type sinus venosus. Uklonjena je slezina zbog traumske rupture.

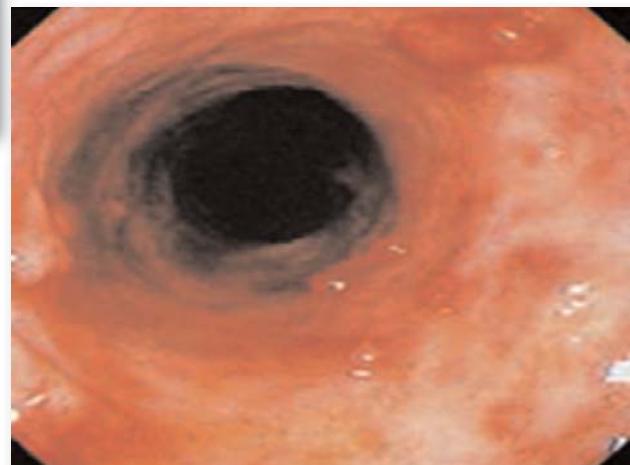
Anamnestički podaci: od pre 2 nedelje pojava učestalih neformiranih stolica 3-4 dnevno, sa prisustvom krvi i sluzi.

Laboratorijske analize: SE 40 mm/h, Hb 115 g/dL, CRP 20 mg/L, koprokultura b.o. Toksin Clostridium difficile u stolici negativan, GDH (glutamat dehydrogenaza) negativna u stolici. Fekalni kalprotektin 350 µg/g.

Totalna kolonoskopija sa terminalnom ileoskopijom (I): Valvula Bauchini je uobičajenog izgleda. Terminalni ileum se opservira u završnih dvadesetak centimetara, nalaz na mukozi je uredan. Kolon je uredne hastracije, lumena i mukoze u predelu cekuma i ascendensa. Počev od hepatične fleksure kolona pa distalnije prisutan je edem i zamućen aspekt mukoze, ulceraci-

je beličastog dna, pseudopolipoza, redukovanostruhaustri, uz fragilnost i krvarenje pri biopsijama. Promene su još izraženije u distalnom delu sigme i rektumu (slika 3). Uzete su biopsije po segmentima.

Endoskopska dijagnoza: colitis chronica ulcerosa (pancolitis).



Slika 3. Ulcerozni kolitis sa odsustvom haustri, hiperemijom, fragilnošću mukoze, odsustvom vaskularne šare i postinflamatornim polipima

PH nalaz: colitis ulcerosa, aktivnost procesa +, epitelna displazija ++.

Kompletan **Mayo scor** iznosio je 9 što pacijenta svrstava u grupu sa srednje teškom formom UC.

S obzirom na to da je bila prisustna epitelna displazija razmatrana je mogućnost u saradnji hirurga i gastroenterologa laparoskopske totalne kolektomije, te je zatraženo još jedno mišljenje patologa radi utvrđivanja interopservacione sa-glasnosti. Mišljenje referentnog patologa iz tercijarnog centra je da postoje znaci aktivnog ulceroznog kolitisa bez displazije epitela. Stoga, odustalo se od kolektomije i ordinirana je medikamentna terapija.

Ordinirana terapija:

- Salofalk tbl 500 mg 4x2,
- Salofalk mikroklizme 1x1 uveče,
- Budosan 9 mg dnevno sa smanjenjem doze ukupno 8 nedelja.

Pacijent je ponovo primljen 30. 10. 2018. godine na odeljenje gastroenterologije OB Leskovac zbog pogoršanja bolesti i ujedno skrining

kolonoskopije zbog UC od kojeg se leči 12 godina. Za period od 2014. do 2018. godine ne poseduje medicinsku dokumentaciju, ali ono što pacijent navodi u anamnezi je da je koristio mesalazin i često kortikopreparate (Pronizon tbl) uz neredovne kontrole kod lekara primarne zdravstvene zaštite.

Anamnestički podaci: od pre mesec dana učestalije stolice 5-6 dnevno, sa prisustvom krvi i sluzi, par dana febrilnost i lak bol u trbuhu.

EKG: sinusni ritam, frekvencija 90/min.

Eho abdomena: jetra, žučna kesa, pankreas i oba bubrega su ehotomografski uredni, slezina je odstranjena. Nema uvećanja paraaortnih, hepatickih i celijačnih Lgl kao ni slobodne tečnosti u abdomenu.

Laboratorijske analize: SE 40 mm/h, CRP 60 mg/L, s-Fe 4,4, Le 12,9, Tr 589, koprokultura b.o. Toksin clostridium difficile u stolici negativan, GDH negativna u stolici. Fekalni kalprotektin 560 µg/g.

Uradjena je **totalna kolonoskopija i terminalna ileoskopija (II).** V. Bauchini uobičajenog izgleda, viđeni deo terminalnog ileuma je uredne mukoze. Cekum i ascendens su normalne haustriranosti, urednog prikaza mukoze. U transverzumu naglašena fragilnost mukoze i erozije. Izražene promene se nalaze počev od lijenalne fleksure pa distalno u descendensu i sigmi po tipu eritema, fragilnosti, erozija, pseudopolipoze, redukovane haustri. U rektumu takođe izražena pseudopolipoza, eritem, fragilnost, edem mukoze, zamućen vaskularni crtež. Uzete su biopsije mukoze kolona i rektuma po segmentima. U analnom kanalu lividni unutrašnji hemoroidi.

Ph nalaz: colitis chr. ulcerosa activa (pancolitis)

Kompletan **Mayo scor** iznosio je 10 što pacijenta svrstava u grupu sa srednje teškom formom UC. Pacijent je tokom boravka na odeljenju tretiran kortikopreparatima parenteralno u dozi od 1 mg/kg tt i ostalom simptomatskom terapijom.

Ordinirana terapija pri otpustu iz bolnice:

- Salofalk granule 3g dnevno,
- Pronizon tbl 30 mg dnevno sa postupnim smanjenjem doze po šemi.

Neredovno se kontroliše, na **kontrolni pregled** se javlja tek 27. 1. 2020, navodi da ima 6-8 neformiranih stolica, sa prisustvom krvi i sluzi, uz prisustvo parametara inflamacije (SE 50, CRP 45, kalprotektin u stolici 600). Koprokultura je bila uredna, negativan je bio toksin Clostridium difficile u stolici.

Totalna kolonoskopija i terminalna ileoskopija (III): valvula Bauchini i viđeni deo terminalnog ileuma bez promena. Cekum je bez promena. Počev od ascendensa pa do distalnog dela rektuma prisutan zamućen aspekt mukoze, fragilnost, erozije, hiperemija, pseudopolipoza, redukcija haustri, promene najizraženije u sigmi. pH nalaz: colitis chr. ulcerosa activa (pancolitis).

Ukupni **Mayo skor** iznosio je 9.

Pacijentu se predlaže uključivanje **biološke terapije** na šta tek sad pristaje. Nakon uvođenja biološke terapije nastupilo je inicijalno kliničko poboljšanje bolesti. Ukupni Mayo skor pao je na 7.

DISKUSIJA

Prikazan je pacijent sa dugotrajnim UC, srednje teške forme (inicijalni Mayo skor je bio 9). S obzirom na to da se radilo o histološkom nazu displazije razmatrana je mogućnost kolektomije ali se odustalo od toga jer nalaz drugog patologa nije ukazao na displaziju.

Indikacije za elektivnu hirurgiju u UC uključuju:

1. dugotrajni kortikosteroid-zavisni UC i
2. displazija ili adenokarcinom na skrining kolonoskopiji kod pacijenata sa UC.

Indikacije za hitnu hirurgiju u pacijenata sa UC uključuju:

1. toksični megakolon refrakteran na medikamentni tretman;
2. fulminantni atak UC refrakteran na medikamentoznu terapiju i
3. nekontrolisano krvarenje iz kolona.^{9, 10}

Pacijentu je ordiniran mesalazin peroralno i mikrokлизme, kao i Budesonid peroralno. Budesonid peroralno ima efekta na ileum i desni hemikolon, te nije baš najbolje rešenje, ali uz mikrokлизme mesalazina koje deluju do lijenalne fleksure kolona zadovoljen je terapijski efekat na nivou celog kolona. Budesonid je izabran kao kortikosteroid sa manje sistemskih efekata u odnosu na prednizolon. Takođe, drugi razlog je što pacijent nije prihvatio predloženu imunomodulatornu terapiju (azatioprin) i biološku terapiju. U cilju pobošanja otpuštanja budesonida proizveden je tzv Budesonid MMX (Multi-Matrix sistem) koji se raspoređuje u čitavom kolonu što je potvrđeno scintigrafskim ispitivanjem. Budesonide MMX u dozi od 9 mg dnevno efikasan je i bezbedan u indukciji kliničke i endoskopske remisije u pacijenata sa lakom i srednje teškom formom UC, koji imaju neadekvatan odgovor ili su bili intolerantni na prvu liniju konvencionalne terapije sa topikalnim i oralnim mesalazinom. Američko udruženje gastroenterologa (AGA) preporučuje primenu oralnog prednizolona ili budesonida MMX kod pacijenata sa lakom i srednje teškom formom UC refrakternim na oralni i rektalni mesalazin.¹¹

Kod pacijenta je postojala i dalje stalna aktivnost bolesti, neredovno se kontrolisao, koristio pronizon tbl bez titritranja doze u dogovoru sa gastroenterologom i najverovatnije postaje kortiko-zavisan. Terapijski ciljevi u lečenju UC su: lečenje aktivne bolesti - eliminisanje simptoma, primena leka sa minimalnim nuspojavama, redukcija intestinalne inflamacije i postizanje kompletног zarastanja sluznice (mucosal healing); održavanje remisije bez kortikosteroida (KS); prevencija komplikacija bolesti i terapije; smanjenje potreba za hospitalizacijom i operacijama; održavanje dobrog nutritivnog statusa i poboljšanje kvaliteta života.⁷

Treba imati u vidu da će od 80% pacijenata koji odgovore na KS terapiju, bilo da postignu kompletну ili parcijalnu remisiju, za godinu dana samo oko 50% imati prolongiran odgovor, 22% će postati kortikozavisno, a oko 30% će zahtevati hiruršku intervenciju. Zbog toga, pacijente kojima se uvode KS uvek treba spremiti za

druge terapijske opcije. Treba uvesti AZA/MP uz Prednizolon 40 mg/dan u aktivnoj fazi. Ukoliko ovi pacijenti ne postignu remisiju za 3 meseca treba uključiti anti-TNF terapiju.

Pojam kortikozavisna bolest podrazumeva:

1. ne postoji mogućnost smanjenja kortikosteroida (prednisolon) ispod 10 mg/dan unutar 3 meseca od započinjanja terapije, a da ne dođe do relapsa;
2. dolazi do relapsa unutar 3 meseca od isključenja kortikosteroida iz terapije (rani relaps).

Pojam kortikorefrakterna bolest podrazumeva aktivnu bolest uprkos primeni prednisolona u dozi od 0.75 mg/kg/dan tokom 4 nedelje.¹² S obzirom na to da je pacijent imao dugotrajnu većinom aktivnu srednje tešku bolest i da je bio visoko rizičan za loš ishod bolesti bio je znatno ranije indikovan za imunomodulatornu terapiju i biološku terapiju.

ZAKLJUČAK

Prezentovan je pacijent sa srednje teškom formom UC po tipu pankolitisa. Najverovatnije se radi o kortikozavisnom pacijentu. Zbog neređovnog odazivanja pacijenta na kontrolne preglede i time lošeg uvida u njegovo stanje značajno je prolongirano uvođenje drugih terapijskih modaliteta po principu top down pristupa koji bi bio najprikladniji s obzirom na to da se radilo o visoko rizičnom pacijentu za loš ishod bolesti.

Literatura

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53 (3): 305-53.
2. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: inflammatory bowel disease: update August 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (10): 803-18.
3. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, et al. Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) versus Mayo endoscopic score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018; 6 (1): 38-44.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 2

april-jun/2021.

4. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61: 535-42.
5. Ivan Grgov, Biljana Radovanović-Dinić. Etiopatogeneza, kliničke manifestacije i dijagnostika ulceroznog kolitisa. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2019; 17 (3): 25-34.
6. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 601-16.
7. Ivan Grgov, D. Benedeto Stojanov, T. Tasić, S. Grgov. Terapija ulceroznog kolitisa. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2019; 17 (4): 17-22.
8. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Kane SV, Moayyedi P. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (12): 2070-7.
9. Basson MD, Arnand BS. Ulcerative colitis Treatment & Management. *Medscape education* 2019.
10. Zittan E, Ma GW, Wong-Chong N, Milgrom R, McLeod RS, Silverberg M, et al. Ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a Canadian institution's experience. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32 (2): 281-5.
11. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Bagin R, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonid MMX 9 mg pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (5): 409-18.
12. Matsuoka K, KobayashimT, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53 (3): 305-53.

EDUKACIONI RAD

ULOGA CINKA U VIRUSNIM RESPIRATORnim INFEKCIJAMA

Violeta P. Petrović¹, Anita Prokić¹, Bojan Cvetković²¹ Dom zdravlja Vlasotince, Srbija² Dom zdravlja Brus, Srbija

SAŽETAK

Cink je esencijalni mikronutrijent, neophodan za funkcijanje brojnih enzima i transkripcionih faktora. Zbog svojih fizičko-hemijskih osobina, neophodan je kako za strukturu tako i za funkciju velikog broja makromolekula i preko 300 enzimskih reakcija. Podaci pokazuju da adekvatan status cinka u organizmu osobe povećava imuno-loške snage organizma. S toga se prepostavlja da neadekvatni unos cinka može da stvori predispoziciju za razvoj respiratornih infekcija. Cilj ovog rada je sumiranje trenutno dostupnih informacija o ulozi cinka u respiratornim infekcijama. Jone cinka su krucijalni za mnoge aspekte funkcijanja imuno-loškog sistema, uključujući normalni razvoj, diferencijaciju i funkciju ćelija koje pripadaju i urođenom i stečenom imunitetu. Čak i blaži oblik deficijencije cinka ima negativan uticaj na imunitet ljudi. Još jedna bitna uloga cinka u organizmu jeste učešće u inflamatornom odgovoru. Istraživanjima je pokazano da cink ima značajni uticaj na razvoj virusnih infekcija, kroz modulaciju ulaska virusne partikule u ćeliju, fuziju, replikaciju, translaciju virusnih proteina i dalje oslobođanje virusa uključenih u respiratornu patologiju. Smatramo da je preventivno korišćenje cinka u rizičnim grupama opravdano, s obzirom na to da je cink globalno dostupna i jednostavna opcija sa malo ili bez neželjenih efekata.

Ključne reči: cink, imunomodulatorna uloga cinka, cink i respiratore infekcije.

SUMMARY

Zinc is an essential micronutrient, required for the function of many enzymes and transcription factors. Due to his physico-chemical properties, zinc is crucial for the structure and the function of a number of proteins and over 300 enzymes. Researches show that adequate zinc status in body amplifies the immunology status of humans. It is assumed that inadequate entry of zinc can create a predisposition for development of respiratory infections. The aim of this study was to summarise currently available informations of the role of zinc in viral respiratory infections. Zinc ions are crucial for many aspects of immune system, including normal development, differentiation and function of cells which belongs to innate and acquired immune system. Even mild zinc deficiency has a negative impact on immunity of people. Zinc has an important role in inflammation, too. Researches show that zinc has a great impact on development of viral infections, through modulating the virus entry into human cells, fusion, replication, translation of viral proteins and release of viruses included in respiratory pathology. We consider that it is justified to use zinc in preventive purposes for risk groups, because zinc is simple option, globally available and without or with mild side effects.

Key words: zinc, immunomodulatory role of zinc, zinc and respiratory infections.

UVOD

Akutne infekcije respiratornog trakta su veoma česte, s obzirom na to da se kod ljudi javlja makar jedna epizoda godišnje. Akutne respiratorne infekcije obuhvataju infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta. Prehlada i influenca su najčešće infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, sa najvišom učestalošću u zimskim meseцима. Tokom meseci kada se javlja epidemija, influenca može da zahvati 20% do 40% svetskog stanovništva.

Bronhitis i pneumonija su dve najčešće infekcije donjeg respiratornog trakta, i imaju veli-

ki mortalitet. Najčešće su pogodene populacije dece i starijih osoba.¹

Cink je esencijalni mikronutrijent, neophodan za funkcijanje brojnih enzima i transkripcionih faktora.² U organizmu se nalazi u obliku dvovalentnog katjona (Zn^{2+}) i u fiziološkim uslovima nema redoks aktivnost, što objašnjava činjenicu da cink ima mnoge fiziološke uloge u brojnim biološkim procesima u organizmu.³ Važnost cinka za žive organizme prvi put je ustanovljena 1869. u gljivici *Aspergillus niger*.³ Međutim, tek kasnije je otkriven značaj cinka kao esencijalnog elementa za funkcijanje ljudskog organizma.³ Godine 1961. opisan je slučaj anemije, hipogonadizma i dvarfizma kod iranskog farmera čija je ishrana obuhvatala beli

Adresa autora: Dr Violeta P. Petrović, Dom zdravlja Vlasotince, Srbija.

E-mail: vikidrpetrovic74@gmail.com

hleb, krompir i mleko. Kasnije, sličan sindrom prijavljen je i kod adolescenta u Egiptu koji je imao sličnu dijetetsku istoriju, koja se uglavnom sastojala od hleba i pasulja.⁴ Podaci pokazuju da adekvatan status cinka u organizmu osobe povećava imunološke snage organizma. S toga se pretpostavlja da neadekvatni unos cinka može da stvori predispoziciju za razvoj respiratornih infekcija.

Deficijencija cinka i dalje predstavlja globalni zdravstveni problem. Veća prevalenca se javlja u oblastima sa većom zastupljenošću cereala u ishrani i smanjenom konzumacijom mesa.⁴ Najčešće su pogodena deca, trudnice, starije stanovništvo i vegani i vegeterijanci.³ Procenjeno je da je deficijencija cinka u zemljama u razvoju odgovorna za 4% globalnog morbiditeta i mortaliteta dece.³ Zapažena je i povećana učestalost deficijencije cinka kod starijih ljudi u industrijskim zemljama.³

Cilj ovog rada bio je sumiranje trenutno dostupnih informacija o ulozi cinka u virusnim respiratornim infekcijama.

METODOLOGIJA

Istraživanje je vršeno elektronskom pretragom naučnih radova u PubMed bazi podataka, objavljenih u periodu od 2000. do 2021. godine. Kriterijumi za izbor naučnih radova su bili sledeći: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatraju informacije o povezanosti cinka i respiratornih infekcija i ulozi cinka u odbrambenim reakcijama organizma. Radovi su traženi sledećom kombinacijom ključnih reči: cink i akutne respiratorne infekcije, cink i imunski odgovor, cink i inflamatori odgovor.

HOMEOSTAZA CINKA

Telo odraslog čoveka sadrži 2-3 g cinka. Približno 60% cinka se nalazi u skeletnim mišićima, oko 30% u kostima, blizu 5% u jetri i koži i 2-3% u drugim tkivima. Oko 0,1% telesne koncentracije cinka nalazi se u serumu, od čega je 80% vezano za albumine i oko 20% za alfa2-makroglobulin.³

Apsorpcija cinka se odvija u duodenumu i jenumu. Zavisi od njegove rastvorljivosti i od prisustva supstanci koje je ometaju. Bolja apsorpcija se postiže davanjem cinka u obliku vodenih rastvora, kada se apsorbuje oko 60-70% unete količine, dok je apsorpcija iz solidne hrane manja i varira u zavisnosti od sastava hrane. Supstance kao što su fitati, smanjuju apsorpciju, dok ishrana bogata belančevinama poboljšava apsorpciju. Na apsorpciju cinka takođe utiče i njegov status u organizmu. Kod osoba sa deficitom ovog mikroelementa apsorpcija je pojačana, dok je kod osoba sa visokim dijetetskim unosom manje efikasna.⁴ Tokom varenja, cink se odvaja u obliku slobodnih jona, koji se vezuju za specifične transportere, kao što je ZIP4, čija mutacija je odgovorna za retku, letalnu autozomno-recessivnu bolest- acrodermatitis enteropathica.² Zatim se portnim sistemom prenosi do jetre, odakle se otpušta u sistemsku cirkulaciju.⁴ Izvor cinka su životinjski proizvodi (meso, riba, jaja), a ima ga i u suvim mahunarkama, integralnim žitaricama i legumima. Cink iz životinjskih izvora ima bolju bioraspoloživost u poređenju sa cinkom iz biljnih produkata. Nesvarljivi delovi biljaka kao što su fitati, neka dijetetska vlakna, vezuju cink i ometaju njegovu apsorpciju.² Pri standardnoj ishrani, oko 80% potreba za cinkom obezbeđuje se iz namirnica životinjskog porekla. U nekim državama se žitarice obogaćuju cinkom. Dnevne potrebe su procenjene na oko 15 mg dnevno. Smatra se da u organizmu postoji deficit cinka kada je njegova plazmatska koncentracija ispod 60 mcg/dl.

ULOGE CINKA U ORGANIZMU

Cink ima tri velike biološke uloge u organizmu: katalitičku, strukturnu i regulatornu ulogu. Istraživanja su pokazala da je cink, zbog svojih fizičko-hemijskih osobina, neophodan kako za strukturu tako i za funkciju velikog broja makromolekula i preko 300 enzimskih reakcija. Preciznije, cink je neophodan i direktno je uključen u katalitičke i ko-katalitičke procese enzima koji regulišu mnoge procese uključujući DNK sintezu, normalan rast, razvoj mozga, poнашање, reprodukciju, razvoj fetusa, stabilnost

membrane, formiranje kostiju i zarastanje rana.⁵ Strukturalna komponenta brojnih enzima i proteina, uključujući metaboličke enzime, transkripcione faktore i proteine ulazi u ćelijsku signalizaciju.⁶ Joni cinka imaju ulogu i u ekspresiji genske informacije, u skladištenju, sintezi i aktivnosti peptidnih hormona, kao i u održavanju strukture hromatina i biomembrana. Biološka neophodnost cinka ogleda se u postojanju homeostatskih mehanizama cinka koji regulišu apsorpciju, distribuciju, ćelijsko preuzimanje i ekskreciju. Cink reguliše i enzimsku aktivnost i stabilnost proteina, bilo kao aktivirajući ili inhibišući jon.⁵

ULOGA CINKA U IMUNITETU I INFLAMACIJI

Imunološki sistem je izrazito podložan promenama koncentracije cinka u organizmu. Joni cinka su krucijalni za mnoge aspekte funkcionalisanja imunološkog sistema, uključujući normalan razvoj, diferencijaciju i funkciju ćelija koje pripadaju i urođenom i stečenom imunitetu. Čak i blaži oblik deficijencije cinka, koji je zastupljeniji u odnosu na teži oblik, ima negativan uticaj na imunitet ljudi. Određene grupe ljudi su u većem riziku od razvijanja deficijencije, kao što su stariji ljudi, vegeterijanci i pacijenti sa bubrežnom slabošću.⁷ Polimorfonuklearne ćelije (PMĆ), makrofagi i ćelije prirodne ubice (eng. natural killer cells- NK) se nalaze u prvim linijama odbrane organizma. Istraživanja su pokazala da su hemotaksia i fagocitoza polimorfonukleara oslabljene ukoliko postoji deficit cinka, dok suplementacija cinkom ima suprotne efekte.⁸ U in vivo ispitivanjima pokazano je da su broj i aktivnost NK ćelija i stvaranje oksidativnog praska smanjeni usled deficitova ovog elementa.⁷ Postoje podaci o in vitro istraživanjima, koji pokazuju da cink ima ulogu i u adheziji imunoloških ćelija za endotel krvnih sudova.⁸ Među ćelijama stečenog imuniteta koje su pogodjene deficitom cinka, najpodložniji promenama jesu T-limfociti. Pokazano je da je cink uključen u razvoj T-ćelija, s obzirom na to da deficit cinka dovodi do atrofije timusa. Dolazi do smanjenja broja T-ćelija, proliferacija je smanjena, kao i

funkcija pomoćnih T-ćelija i citotoksičnih T-ćelija. Uticaj cinka na pomoćne T-ćelije ogleda se u imbalansu između Th1 i Th2 ćelijskog odgovora koji se javlja usled nedostatka cinka. Ovaj imbalans se ogleda u poremećenoj sekreciji tipičnih Th1 i Th2 citokina: tokom deficitata Th2 produkti- interleukin (IL) -4, -6 i -10, ostaju nepromenjeni, dok Th1 ćelijski produkti- interferon γ i IL-2, padaju.^{7,8} Indirektno, deficit cinka utiče i na smanjenje serumskih koncentracija timulina, koji je odgovoran za diferencijaciju i proliferaciju T-ćelija. Delovanjem na molekularnom nivou, cink podstiče aktivaciju T-ćelija.⁹ B-ćelije su manje zavisne od cinka tokom proliferacije,⁷ ali ipak postoje redukcija broja prekursova B-ćelija i posledično smanjenje stvaranja antitela.⁸ Uzimajući u obzir da je i broj T-ćelija smanjen tokom deficitata, moguće je da organizam nije u stanju da odgovori dovoljnom producijom antitela u odgovoru na antigene.⁷

Još jedna bitna uloga cinka u organizmu jeste učešće u inflamatornom odgovoru. Zapaljenje je prirodni proces neophodan za zaštitu organizma od oštećenja i infekcija. Proinflamatori citokini imaju direktni uticaj na homeostazu cinka. Pokazano je da IL-6 indukuje ekspresiju cinkovih transporterata, te da na taj način utiče na povećanje preuzimanja cinka u hepatocite. IL-6 deluje i na ushodnu regulaciju cink-vezujućih proteina i dodatno povećava njegovu intracelularnu koncentraciju.⁹ Prebacivanje u ćelije služi za sintezu proteina, neutralizaciju slobodnih radikala i prevenciju širenja mikroorganizama.⁸ Tokom akutne faze inflamatornog odgovora, zbog ovog pomeranja cinka, dolazi do pada koncentracije cinka u krvi.⁹ S druge strane, cink utiče na sekreciju proinflamatornih citokina od strane monocita, te suplementacija cinkom dovodi do smanjenog stvaranja inflamatornih citokina, faktora nekroze tumora (eng. tumor necrosis factor- TNF)- α i IL-1 β .^{8,9}

Metalotioneini su familija metal-vezujućih proteina, koji imaju ulogu u regulaciji homeostaze cinka i bakra, koji ublažavaju trovanje teškim metalima i smanjuju superoksidni stres.¹⁰ Brojna istraživanja ukazuju da postoji povećana ekspresija metalotioneina u odgovoru na bakte-

rije i virusu, te se očekuje da povećana biosinteza ljudskih metalotioneina može da igra veliku ulogu u trenucima nastajanja infekcije.¹⁰

CINK I VIRUSNE RESPIRATORNE INFEKCIJE

Cink je esencijalni mikroelement i za domaćina i za patogene. Patogenima je cink neophodan za preživljavanje u organizmu domaćina, propagaciju i izazivanje bolesti. Ovo razvija kompetitivni proces između domaćina i patogena. Opisani su neki mehanizmi kojima je domaćin u mogućnosti da se bori za cink i ograniči njegovu dostupnost patogenima. Tokom infekcije, koncentracija cinka u krvi je drastično redukovana gore pomenutim mehanizmima. Dodatno, koncentracije cinka u krvi mogu biti smanjene i na ekstracelularnom nivou, otpuštanjem nekih antimikrobnih peptida za koje cink biva vezan.⁸

Poznato je da cink ima različita direktna i indirektna (stimulacija imuniteta) antivirusna svojstva, koja ostvaruje putem različitih mehanizama. Istraživanjima je pokazano da cink ima značajni uticaj na razvoj virusnih infekcija, kroz modulaciju ulaska virusne partikule u ćeliju, fuziju, replikaciju, translaciju virusnih proteina i dalje oslobođanje virusa uključenih u respiratornu patologiju.¹¹ Visoke intracelularne koncentracije cinka, ograničavaju replikaciju rinovirusa, koji su česti izazivači prehlade. Dodatno, suplementacija stimuliše leukocite na sintezu interferona α i potencira njegov antivirusni efekat.¹¹ U nekim studijama pominje se i povezanost cinka i infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (RSV). Preciznije, kod dece sa RSV pneumonijom, nađene su niže koncentracije cinka u krvi.¹¹ Profilaktička suplementacija cinkom se pokazala efikasnjom od terapijske aplikacije. Istraživanja pokazuju smanjenje težine simptoma, smanjenu učestalost i kraće trajanje prehlade kod osoba koje su uzimale cink.¹²

U svetu skorašnjih događaja, potrebno je osvrnuti se i na korišćenje preparata cinka u borbi protiv koronavirus-2019 bolesti (COVID-19) koju izaziva SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)

virus. Imunološki odgovor igra centralnu ulogu u patologiji povezanoj sa SARS-CoV-2 infekcijom, s obzirom na to da je klinička slika koja se javlja među COVID-19 pacijentima povezana sa takozvanom citokinskom olujom. Citokinska oluja predstavlja masivno sistemsko otpuštanje proinflamatornih citokina kao što su IL-1 β , IL-6 i TNF- α [10]. Uvođenje cinka u klinička ispitivanja u borbi protiv COVID-19, urađeno je na osnovu prethodnih istraživanja o antivirusnim efektima, gde je cink opisan kao potentni inhibitor različitih RNA virusa.^{10, 13} Pokazalo se da davanje visokih doza cinka smanjuje simptome bolesti u roku od 24h nakon inicijalnog davanja. Suplementacija cinkom poboljšava mukocilijski klirens, ojačava integritet epitela, smanjuje replikaciju virusa, čuva antivirusni imunitet, smanjuje rizik od hiperventilacije, pojačava antioksidativne efekte i tako smanjuje oštećenje pluća i rizik od sekundarnih infekcija.^{10, 12}

Kliničke studije koje se bave istraživanjem suplementacije cinkom uglavnom se odnose na infekcije rinovirusima i često su grupisane sa ostalim izazivačima prehlade, kao što su influenca i koronavirusi. U najvećem broju studija koristi se cink u obliku pastila sa različitim formulacijama i koncentracijama cinka, koji potencijalno objašnjavaju različite rezultate. Količina jona cinka prisutnih na ulazu infektivnog agensa (oralna i nazalna mukoza) je bila u visokoj korelaciji sa ishodima studija i zavisila je od formulacije preparata cinka korišćenih za upotrebu.¹⁴

Iako su niske koncentracije cinka povezane sa poremećajem imunološkog sistema i lošom prognozom u stanjima kao što je sepsa, suplementacija tokom sepse nema benefita, dok profilaktička primena daje pozitivne rezultate.⁸ Suprotно, davanje cinka u obliku pastila u koncentraciji >75 mg na dan, smanjuje trajanje simptoma prehlade kod zdravih ljudi. Potrebno je napomenuti i da odlukom da se daje cink tokom infekcije, treba uzeti u obzir i mogućnost stvaranja mikrosredine bogate cinkom koja bi bila povoljna za rast patogena, umanjujući napore organizma da ograniči dostupnost slobodnog cinka.⁸ Tokom suplementacije treba biti oprezen

i zbog mogućnosti da visokim dozama jednog mikronutrijenta, poremetimo koncentracije drugog. Na primer, davanje visokih koncentracija gvožđa, smanjiće preuzimanje cinka, dok će prekomerna suplementacija cinkom dovesti do deficit-a bakra.⁸

ZAKLJUČAK

Uprkos prisutnim eksperimentalnim podacima o pozitivnim efektima suplementacije cinka u borbi protiv respiratornih infekcija, klinički i epidemiološki podaci još uvek nisu dovoljno obrađeni i sistematizovani. Mnogobrojna istraživanja procenjuju efekte cinka kao antivirusnog agensa in vitro, te su potrebna dalja i detaljnija klinička istraživanja. Antivirusne osobine cinka su verovatno virus-specifične, ali se ispostavilo da dostupnost cinka igra značajniju ulogu u borbi protiv virusa. Potrebna su dalja istraživanja po pitanju terapijskih efekata cinka. Smatramo da je preventivno korišćenje cinka u rizičnim grupama opravdano, s obzirom na to da je cink globalno dostupna i jednostavna opcija sa malo ili bez neželjenih efekata.

Literatura

1. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(17):3020.
2. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020; 12(10):3198.
3. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015; 95(3):749-84.
4. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):144-57.
5. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2006;80(1):1-9.
6. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57(9):399-411.
7. Ibs KH & Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003; 133:1452– 1456.
8. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017; 17;9(6):624.
9. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2008;56(1):15-30.
10. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2020; 22:1–11.
11. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):17-26.
12. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020; 10;11:1712.
13. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144: 109848.
14. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019; 10(4):696-710.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu apstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni i odgovorni urednik, Uređivački odbor i Redakcijski odbor prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karak- ter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, IL-6, O2, B12, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta.

Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podruzница.sldle@gmail.com

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, sažetak i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende i ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odjeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu konцепциji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom

jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod. Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju opservacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnovu iz rezultata rada.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje

obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology.* 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University;

2002.

Početna stranica/web site:

Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <https://www.eatright.org/>

Slike i sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti imejlovim. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po čelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zapetom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapremi-

nu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilogram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljinje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljinje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlovim ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljinjanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okrugla podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Imejl: podruznicaslde@gmail.com

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova,
mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

TEKST RADA

Originalan rad (do 5000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3000 reči):

- Uvod
 - Prikaz bolesnika
 - Diskusija
 - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine
(do 5000 reči)**

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

SLANJE RADA

mejlom ili lično uz propratno pismo sa izjavom o autorstvu i potpisima autora

AUTORSKA IZJAVA

Uz rukopis obavezno priložiti Autorsku izjavu koju su potpisali svi autori, a koja treba da sadrži: naslov rada, imena i prezimena svih autora, izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

16000 Leskovac, Rade Končara 9

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac
Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljinju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gorenavedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.
Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512
ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium
COBISS.SR-ID 8421890