

# 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 OVU  
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](http://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

- 1. Kvalitet života pacijenata sa inflamatornim bolestima creva nakon uvođenja sinbiotika kao adjuvantne terapije - serija slučajeva**  
Quality of life in inflammatory bowel diseases after introduction symbiotic capsule as adjuvant therapy - case study  
**Biljana R. Srećković, S. B. Knežević**

## PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

- 11. Značaj Clostridium difficile infekcije u eri povećane upotrebe antibiotika**  
The importance of Clostridium difficile infection in an era of increased antibiotic use  
**Saša Grgov, B. Radovanović-Dinić, T. Tasić, I. Grgov**

## STRUČNI RADOVI PROFESSIONAL ARTICLES

**19. Mamografija u službi zdravlja**  
Mammography for health care  
**Rade R. Babić**

- PRIKAZI SLUČAJEVA  
CASE REPORT**
- 27. Infektivni endokarditis trikuspidalne valvule kod intravenskog zavisnika od opijatskih sredstava - prikaz slučaja**  
Endocarditis infectiva valvulae tricuspidalis in intavenous drug user – case report  
**Goran Z. Cvetanović, S. Milutinović, N. Dimitrijević, A. Stanković**

- 32. Protruzija acetabuluma posle biartikularne artroplastike kuka: prikaz slučaja**  
Acetabular protrusio after biarticular arthroplasty of the hip: case report  
**Marko Mladenović, V. Jovanović, R. Babić, A. Krstić, D. Mladenović, S. Babić**

- EDUKACIONI RADOVI  
EDUCATIONAL ARTICLES**
- 39. Nevarikozna krvarenja iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta**  
Nonvaricose bleeding from the proximal segment of the digestive tract  
**Andela Stojanović, V. Brzački, M. Stojanović, S. Grgov**

- Uputstvo autorima  
Instructions to authors**



## ORIGINALNI RADOVI

# KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA SA INFLAMATORnim BOLESTIMA CREVA NAKON UVOĐENJA SINBIOTIKA KAO ADJUVANTNE TERAPIJE - SERIJA SLUČAJEVA\*

Biljana R. Srećković, Snežana B Knežević

Dom zdravlja Kraljevo, Kraljevo, Srbija

## SAŽETAK

**Uvod:** Kod pacijenata koji boluju od hroničnih bolesti kvalitet života je značajno narušen, a njegovo određivanje jedan je od važnih pokazatelja uspešnosti različitih metoda lečenja. **Cilj:** Ispitivanje kvaliteta života kod obolelih od inflamatornih bolesti creva nakon uvođenja u terapiju sinbiotskog preparata. **Metod:** Dvanaest pacijenata obolelih od inflamatornih bolesti creva, četiri sa Kronovom bolešću i osam sa ulceroznim kolitisom popunjavali su upitnik o kvalitetu života obolelih od inflamatornih bolesti creva pre i nakon upotrebe adjuvantne sinbiotske terapije. **Rezultat:** Ženskog pola je bilo 58,33% a muškog 41,67% ispitanika. Prosečna starost je  $42,89 \pm 3,54$ . Pacijentima je određena aktivnost bolesti pomoću Indeksa aktivnosti Kronove bolesti i Mayo skora, svu su u remisiji ili blago aktivnoj fazi. Pacijenti su popunili Upitnik o kvalitetu života obolelih od inflamatornih bolesti creva (iBDQ) pre upotrebe sinbiotskih kapsula i dobili smo srednju vrednost ukupnog skora  $114,50 \pm 30,08$ , najniže ocjenjen kvalitet života je 80 a najviši 157. Sedam dana nakon završene terapije, popunjavali su isti upitnik i tada je  $133,25 \pm 29,11$  srednji skor, najniži 87 a najviši 163. Poboljšanje od 19 bodova srednje vrednosti ukazuje na klinički značajno bolji kvalitet života obolelih. Statistički značajno poboljšanje postoji u grupi intestinalnih simptoma ( $p=0,002$ ). U ostalim grupama pitanja nema statističke značajnosti nakon upotrebe sinbiotika. **Zaključak:** Sinbiotici imaju veliki potencijal za terapijske pristupe u inflamatornim bolestima creva. Buduća istraživanja su potrebna da bi identifikovala određene probiotische sojeve ili njihove kombinacije koje bi bile najefikasnije u terapiji upalnih intestinalnih procesa.

**Ključne reči:** Inflamatorna bolest creva, sinbiotik, bol u stomaku, kvalitet života.

## UVOD

Inflamatorna bolest creva (IBD) je heterogene grupa hroničnih bolesti, nepoznate etiologije koja se karakteriše ponavljanim epizodama inflamacije u gastrointestinalnom traktu (GIT). Glavni klinički oblici IBD su ulcerozni kolitis (UK) i Kronova bolest (KB).<sup>1</sup>

Adresa korespondenta: Dr Snežana B. Knežević, Dom zdravlja Kraljevo, Kraljevo, Srbija

E-mail: lesta59@yahoo.com

## SUMMARY

**Introduction.** In patients suffering from chronic diseases, quality of life is significantly impaired, and its determination is one of the important indicators of the success of various treatment methods. **Aim:** Investigation on the quality of life patients with inflammatory bowel disease after introduction synbiotic treatment. **Method:** Twelve patients with inflammatory bowel disease filled out a questionnaire on the quality of life before and after use of adjuvant synbiotic therapy. **Results:** Female patients were 58.33%, male 41.67%. The average age was  $42.89 \pm 3.54$ . Patients have been diagnosed with disease activity by the Crohn's disease Index and Mayo score, all in remission or a slightly active phase. Patients filled out the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - iBDQ before use of synbiotic capsules, and we obtained the mean value of the total score of  $114.50 \pm 30.08$ , the lowest estimated quality of life was 80 and the highest 157. Seven days after completed the therapy, they filled in the same questionnaire and then  $133.25 \pm 29.11$  was midpoint, the lowest 87 and the highest 163. Improvement of 19 high values indicates a clinically significantly better quality of life for patients. There was statistically significant improvement in the group with intestinal symptoms ( $p = 0.002$ ). In other groups, there was no statistical significance after using probiotics. **Conclusion:** Synbiotics have great potential for therapeutic approaches to inflammatory bowel disease. Future research is needed to identify certain probiotic strains or combinations that would be most effective in the treatment of inflammatory intestinal processes.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, synbiotic, abdominal pain, quality of life.

U nekim slučajevima nije moguće odrediti patofiziološki supstrat bolesti. Ovakva stanja se nazivaju neklasifikovani kolitisi (N-IBD).<sup>2</sup>

Ulcerozni kolitis je bolest koja dovodi do hronične inflamacije mukoze kolona, zahvata rektum i proksimalne delove kolona u kontinuitetu do različitih nivoa i karakteriše se remisijama i relapsima bolesti.<sup>3</sup>

Kronova bolest je hronična transmuralna bolest koja se karakteriše postojanjem lezija na preskok i može da zahvati različite delove digestivnog trakta od usne duplje do anusa.<sup>4</sup>

Incidenca UK u Evropi je 24,3/100000 a KB 12,7/100.000.<sup>5</sup> Pik incidence KB je treća dekada života i opada sa godinama starosti. Incidenca UK je relativno stabilna i najčešća je između treće i sedme dekade života.<sup>5</sup> Etiologija i patogeneza IBD su do danas nedovoljno razjašnjene. Kod genetički predisponirane osobe, pod uticajem faktora sredine dolazi do neadekvatnog imunološkog odgovora na mikroorganizme koji nastanjuju gastrointestinalni trakt (mikrobiotu) što dovodi do zapaljenja i oštećenja creva.<sup>6</sup>

Puno dokaza podržava hipotezu o ulozi crevne mikrobiote u patogenezi IBD. Kronova bolest i ulcerozni kolitis napadaju distalni ileum i kolon koji sadrže najvišu koncentraciju intestinalnih bakterija.<sup>7</sup>

Mikrobiota sadrži preko 1.014 (što 10 puta prevazilazi broj ćelija u ljudskom telu) različitih vrsta bakterija, gljivica, virusa i bakteriofaga sa najmanje 1.000 bakterijskih vrsta, svaki pojedinačni domaćin ima otprilike 160 vrsta, pri čemu je 30-40 dominantno.<sup>8</sup> Zajednica može da dostigne težinu 1-2 kilograma.<sup>9</sup>

U brojnim studijama nađena je redukovana raznovrsnost mikrobiote kod IBD pacijenata u poređenju sa zdravim osobama.<sup>10</sup> Druga hipoteza o većoj učestalosti IBD u razvijenim zemljama govori o zapadnjačkim dijetama i načinu života, uključujući pristup lečenju, vakcinacijama i značaju ovih intervencija u ranom detinjstvu.<sup>5</sup>

Najčešći intestinalni simptomi IBD-a su: dijareja, abdominalni bol i intestinalno krvarenje. Ekstraintestinalne manifestacije inflamatornih bolesti creva su: febrilnost, gubitak telesne težine, anemija, kožne promene (eritema nodozum, vaskulitis, pioderma gangrenozum), artralgija i artritis, ankilozirajući spondilitis, primarni skerozirajući holangitis, uveitis, tromboza i embolijska, biljarske litijaze i urolitijaze.<sup>11</sup>

Terapija IBD obuhvata sledeće grupe lekova: aminosalicilate, kortikosterioide, antibiotike, imunomodulatorne odnosno imunosupresivne

lekove i biološke agense (monoklonska antitela) a u nekim slučajevima je neophodno i hirurško lečenje. U preporukama vodiča Svetske organizacije gastroenterologa iz 2015. godine, nalazimo sinbiotike kao dodatnu terapiju jer IBD može biti uzrokovani ili otežan izmenama u mikrobioti.<sup>5</sup> Vodići dobre prakse preporučuju određene sinbiotike kod pacijenata sa blagim paučitismom ili kao terapiju održavanja u remisiji. Ista preporuka važi i za ulcerozni kolitis. Kada je u pitanju Kronova bolest sinbiotici su manje efikasni.<sup>12</sup> Kod pacijenta koji boluju od hroničnih bolesti kvalitet života je značajno narušen, a merenje kvaliteta je jedan od važnih pokazatelja uspešnosti različitih metoda lečenja.<sup>13</sup>

Upitnici specifični za bolest su usmereni na određenu patologiju, formirani da pruže veću senzitivnost i specifičnost i najprecizniji način da se otkrije koliko su realna očekivanja pacijenata od lečenja kao i najbolja mera praćenja promena tokom lečenja. Analiza kvaliteta života nakon terapijskih procedura doprinosi edukaciji zdravstvenog kadra. Merni instrumenti su fokusirani na područja funkcionalnosti koja su specifična i najvažnija za obolelog od određene bolesti i detektuju klinički značajne promene zdravlja u toku vremena, služe za evaluaciju efekata i uspeha zdravstvenih intervencija.

## CILJ

Na osnovu literature i dostupnih studija o povoljnem uticaju sinbiotika na zdravlje ljudi, definisali smo cilj istraživanja, a to je ispitivanje kvaliteta života kod obolelih od inflamatornih bolesti creva nakon uvođenja kao adjuvantne terapije sinbiotikom u obliku kapsula, u trajanju 4 nedelje posmatrano u odnosu na stepen aktivnosti bolesti, pol, starost, mesto stanovanja, ekonomski status i uhranjenost. Glavna hipoteza je bila da ćemo utvrditi značajnu razliku u kvalitetu života obolelih od IBD nakon upotrebe sinbiotskog preparata.

## METODE

Upitnik o kvalitetu života obolelih od inflamatornih bolesti creva kvalitetan je i poštovan upitnik u akademskim krugovima. Upitnik o

kvalitetu života obolelih od inflamatornih bolesti creva (iBDQ), predstavlja zlatni standard u istraživanjima klinički značajnih promena kod IBD. Sastoje se od 32 pitanja, 5 evaluira opšte aktivnosti, 10 intestinalnu funkciju poput crevnih navika i stomačnih bolova, 5 socijalne performanse i 12 personalne interakcije i emotivni status. Svi odgovori su na skali od 1 do 7, pri čemu 1 pokazuje prisustvo ozbiljnih problema a 7 potpuno odsustvo. Rezultati variraju od 32 do 224, gde viši rezultat pokazuje bolji kvalitet života.<sup>14</sup> Promena od 16 bodova u ukupnom zbiru definiše se kao minimum poboljšanja kvaliteta života koji je klinički značajan. Lingvistički je validiran i sredstvo za merenje kvaliteta života obolelih od IBD, povezanog sa zdravljem u oblasti gastroenterologije.<sup>15</sup> Studije koje su proučavale kvalitet života bolesnika sa Kronovom bolesti naglašavale su da bolesnikovo funkcionalno stanje, kako on to doživljava, može ponekad bolje ukazivati na aktivnost bolesti, nego sam stav lekara koji bolesnika prati.<sup>14</sup>

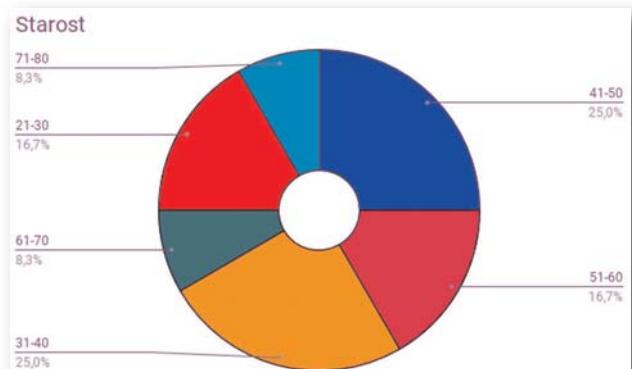
Svim pacijentima je objasnjena svrha ispitanja serije slučajeva, pristali su dobrovoljno, uz garanciju tajnosti prikupljenih podataka, za šta postoji njihov potpisani pristanak. Iz studije su isključeni mlađi od 18 godina i pacijenti sa aktivnom i teško aktivnom bolesti. Svi ispitanici su u sklopu svoje redovne terapije koristili četiri nedelje sinbiotim, dva puta dnevno.

Statistička obrada podataka vršena je u Excel-u. Korišćene su metode deskriptivne statistike, aritmetička sredina sa pripadajućom standardnom devijacijom, kao i minimum i maksimum, frekvencija, procenti i Student t test za poređenje grupa pitanja. Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze od 95% ( $p \leq 0,05$ ). Poboljšanje je evidentirano numeričkim i procentualnim skor testovima, a sve je u skladu sa nalazima iz literature.

## REZULTATI

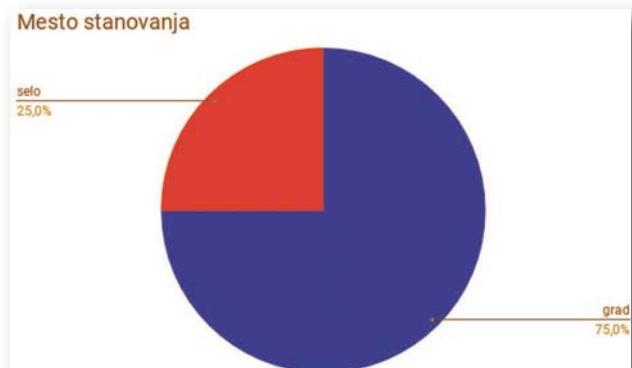
Uzorak čini 12 pacijenata kojima je anamnistički, klinički, laboratorijski i endoskopski dijagnostikovana inflamatorna bolest debelog creva. Četiri pacijenta su sa dijagnozom Kronove bolesti, preostalih osam boluje od ulceroznog koliti-

sa. Šest pacijentata obolelih od ulceroznog kolitisa je na terapiji održavanja 5-aminosalicilnom kiselinom ili mesalazinom, dvoje ne koriste nikakvu terapiju, jedna pacijentkinja sa KB koristi metotreksat kao terapiju održavanja, ostali nemaju redovnu terapiju, obzirom da su u remisiji. Ženskog pola je 7 (58,33%), a muškog 5 (41,67%) ispitanika. Najmlađi pacijent je starosti 29 godina, najstariji 72 godine, prosečna starost ispitanika je  $42,89 \pm 3,54$ .



Grafikon 1. Starost bolesnika

U gradu živi 75% a na selu 25% ispitanika. 58,33% je materijalnog stanja iznad proseka, 33,33% prosečnog a 8,34% ispod proseka.



Grafikon 2. Mesto stanovanja

CDAI indeks aktivnosti KB se bazira na 8 varijabli iz dnevnika koje pacijent popunjava tokom sedam dana. Naši pacijenti su vodili dnevnik pre početka primene sinbiotika i sedam dana nakon završene terapije.

Aktivnost bolesti se gradira kao remisija kada nema simptoma bolesti, blaga aktivnost pri kojoj nema ograničenja u dnevnim aktivnostima, umerena aktivnost kada pacijent izostaje s posla i otkazuje obaveze i teška aktivnost pri kojoj je ozbiljno narušeno njegova aktivnost, vezan je za

# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 1

januar-mart/2021.

kuću, toalet ili hospitalizovan. Vrednost skora određuje aktivnost bolesti, CDAI $\leq$ 150 bolest u remisiji, 150<CDAI<220 blago aktivnost bolest, 220<CDAI<450 umereno aktivnost bolesti i CDAI>450 teška aktivnost bolest.<sup>16</sup> Način na koji pacijent doživljava aktivnost bolesti je danas u fokusu medicinske javnosti.

**Tabela 1.** Indeks aktivnosti kronove bolesti

Simptom ili laboratorijska analiza	Faktor
Broj mekših stolica tokom 7 dana	2
Bol u trbuhi tokom 7 dana (0-3)	5
Opšte stanje tokom 7 dana (0-4)	7
Ekstraintestinalni simptomi	20
Opijati kao terapija proliva	30
Palpabilne abdominalne mase (0-nema, 2-moguće, 5-prisutne)	10
Odstupanje hematokrita od 0.47/0.42	6
Telesna masa (odstupanje)	1

Dva ispitanika se dakle nalaze u remisiji, dva su u blago aktivnoj fazi bolesti, nijedan oboleli nije u umerenoj i teško aktivnoj bolesti. Nijedan pacijent nije prijavio neželjeno dejstvo upotreb-ljenog leka.

**Tabela 2.** CDAI (rezultati)

Pacijent	Stolica	Bol	Stanje	Ei. manifestacije	Opijatni analgetici	Masa	Krvna slika	BMI	Ukupno	Razlika
1. pre posle	24	40	70	20	0	0	0	19.92	154	18
	14	35	63	20	0	0	0	19.92	136	
2. pre posle	6	15	69	20	0	0	0	20.63	110	9
	10	35	63	20	0	0	0	20.73	119	
3. pre posle	4	20	35	20	0	0	6	22.09	85	5
	4	15	35	20	0	0	6	22.19	80	
4. pre posle	14	35	119	20	0	0	0	20.50	188	-28
	6	20	112	20	0	0	0	21.14	160	

**Tabela 3.** Neinvazivni Mayo skor  
(Endoskopski nalaz nije uključen)

Broj stolica više od uobičajenog:	skor
- Normalan	0
- 1-2	1
- 3-4	2
- 5 i više	3

Krv u stolici:	skor
- Nema	0
- Tragovi krvi	1
- Krv u manje od pola stolice	2
- Uglavnom krv	3

Klinička procena lekara	skor
- Bolest u remisiji	0
- blaga bolest	1
- umerena bolest	2
- teška bolest	3

Za bolesnike sa UK, skraćeni Mayo skor je validan upitnik za procenu aktivnosti bolesti, gde vrednost Mayo skora  $\leq$  3 pokazuje remisiju bolesti, 4-6 blago aktivnu bolest, 7-9 umereno aktivnu bolest, a 10-12 predstavlja tešku formu bolesti.<sup>16</sup>

**Tabela 4.** Mayo skor

Pacijent		1	2	3	4	5	6	7	8	
Stolica		Pre	1	0	2	2	0	1	2	1
	Posle	1	0	1	1	0	2	1	0	
Krv	Pre	1	0	1	2	1	1	2	1	
	Posle	1	0	0	0	1	1	1	1	
Procena	Pre	1	0	2	2	0	1	2	0	
	Posle	1	0	1	1	0	1	1	0	
Skor	Pre	3	0	5	6	1	3	6	2	
	Posle	3	0	3	2	1	3	3	1	

Tri naša pacijenta obolela od UK su pre terapije bila u blago aktivnoj bolesti da bi nakon toga ušli u remisiju, ostali su bili i ostali u remisiji.

Kod svih ispitanika određen je indeks telesne mase (BMI) na osnovu aktuelne telesne mase (TM) i telesne visine (TV), po formuli:  $BMI = TM \text{ (kg)} / TV^2 \text{ (m}^2\text{)}$ . Normalan BMI su vrednosti 18,5-25, veći od 25 je gojaznost, a manji od 18,5 pothranjenost. Prosečan BMI kod naših pacijenata je  $21,12 \pm 1,44$ , najniži 18,42 a najviši 23,66, jedna pacijentkinja je dakle pothranjena, gojaznih nema.

Pacijenti su popunili Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-iBDQ, upitnik o kvalitetu života obolelih od inflamatornih bolesti creva pre upotrebe sinbiotika i dobili smo srednju vrednost ukupnog skora  $114,50 \pm 30,08$ , najniže ocenjen kvalitet života ima vrednost 80 a najviši 157. Sedam dana nakon završene terapije, popunjivali su isti upitnik i tada smo dobili  $133,25 \pm 29,11$  srednji skor, najniži 87 a najviši 163. Poboljšanje od 19 srednje vrednosti ukazuje na klinički značajno bolji kvalitet života obolelih. Simptomi po grupama su prikazani u tabelama 5,6,7 i 8.

**Tabela 5.** Opšti simptomi

Simptom	Pre	Posle
Umor	41	43
Energija	39	44
Uopšteno loše	33	34
San	42	45
TT	53	51
Ukupno	208	217

Ukupan zbir odgovora na pitanja o umoru, energiji, opštem stanju i kvalitetu sna je viši, ali ne i statistički značajno. O telesnoj težini su više brinuli tokom korišćenja sinbiotika.

Na sve vrste stomačnih tegoba su odgovorili boljim ukupnim rezultatom.

Odsustvovanje s posla, odlasci na društvene događaje i strah da li će u blizini biti toalet su se

nešto smanjili, dok u sferi seksualnih i sportskih aktivnosti nije bilo promena.

**Tabela 6.** Intestinalni simptomi

Intestinalna funkcija	Pre	Posle
Zatvor	57	60
Prljanje veša	56	65
Mučnina	33	38
Grčevi	42	52
Bol	40	46
Gasovi	35	39
Nadutost	35	39
Krv u stolici	69	67
Tenezmi	44	47
Učestale stolice	57	62
Ukupno	468	515

**Tabela 7.** Socijalne performanse

Socijalne performanse	Pre	Posle
Odsustvovanje	61	63
Seks	37	37
Društveni događaji	50	53
Blizina toaleta	48	50
Sport	40	40

**Tabela 8.** Personalne interakcije i emotivni status

Emocija	Pre	Posle
Frustracije	34	34
Plaćljivost	42	46
Ljutnja	38	38
Strah	46	46
Razdražljivost	37	40
Nerazumevanje	34	32
Nesreća	22	22
Depresija	34	38
Društveni dogadjaji	49	53
Strah od raka	38	38
Opuštenost	51	56
Posramljenost	46	49

Nešto bolji rezultat nalazimo za osećaj frustiranosti, plačljivosti, razdražljivosti, depresivnosti, opuštenosti i posramljenosti zbog crevnih tegoba, a podjednako su pacijenti osećali ljutnju, razdražljivost, strah od obolenja od raka i otkazivali društvene događaje.

**Tabela 9.** Rezultati

Grupe pitanja	Pre		Posle		t test
	Ukupno	SD	Ukupno	SD	
Opšti simptomi	208	7.37	217	6.11	p=0.194
Intestinalni simptomi	468	12.16	515	11.31	p=0.002
Socijalne performanse	236	9.42	243	10.65	p=0.080
Emotivni status	471	8.10	492	9.54	p=0.023

Statistički značajno bolji kvalitet života postoji u grupi intestinalnih simptoma ( $p=0.002$ ). U ostalim domenima nema statističke značajnosti nakon upotrebe sinbiotika.

Posmatrano ponaosob, kod jednog pacijenta obolelog od KB i četiri obolela od UK smo evidentirali poboljšanje kvaliteta života u IBDq upitniku više od 16 bodova, što se smatra klinički značajnim i poklapa sa CDAI i Mayo indeksom aktivnosti bolesti.

## DISKUSIJA

Nobelovac Élie Metchnikoff postavio je hipotezu da je proces starenja rezultat aktivnosti proteolitičkih mikroorganizama koji produkuju toksične supstance unutar debelog creva. Klostridija na primer, proizvodi toksične supstance poput fenola, indola i amonijaka nakon digestije proteina. Ove supstance su, po njemu, odgovorne za intestinalnu autointoksikaciju koja uzrokuju fizičke promene povezane sa starenjem.<sup>17</sup>

Higijenska hipoteza o različitoj incidenci IBD kod razvijenih i nerazvijenih nacija, sugerše da su ljudi koji su manje u detinjstvu izloženi infekcijama ili nehigijenskim uslovima izgubili potencijalno prijateljske mikroorganizme ili one koji stimulišu razvoj regulatornih T ćelija, nisu razvili suficijentan imuni repertoar jer nisu imali

susreta sa patogenim organizmima. Ovi ljudi imaju veću incidencu imunoloških bolesti, uključujući i IBD.<sup>18</sup>

Crevne bakterije mogu biti stalne ili varijabilne članice u mikrobioti gde čine poseban spoj mikroflore i mukusnog sloja iznad površinskih crevnih epitelnih ćelija (biofilm). Nove tehnike molekularne biologije ispituju varijabilnost iz-

među 16S rRNA genskih sekvenci i koriste se kao mera za utvrđivanje sastava i udela bakterijskih vrsta u mikrobioti. Danas se prave i mape zajedničkog genskog profila mikrobiota, mikrobiomi, koje su različite za svaku individuu, bilo da su normalne ili učestvuju u patogenezi bolesti. Disbioza se odnosi na intestinalne, ekstrainte-

stinalne i sistemske poremećaje koji nastaju preko složenih imunoinflamatornih, metaboličnih, molekularnih i genetskih mehanizama u mozak-mikrobiota osovini.<sup>19</sup> Disbioza se odnosi na bitne kvalitativne i kvantitativne promene u crevnoj mikroflori, sastavu mikroorganizama, kolicini i lokalizaciji, koje za posledicu imaju abnormalne imunološke reakcije i genetičke promene.

Najznačajnije veze disbioze sa intestinalnim bolestima su idiopatske inflamatorne crevne bolesti (IBD), sindrom iritabilnog creva (IBS) i postinfektivni kolitisi. Translokacija bakterija može uzrokovati holecistitis, pankreatitis, fibromialgije, metabolički sindrom, gojaznost, aterosklerozu, diabetes, alergijske i sistemske reakcije, autizam, anksioznost, visceralni bol, opštu nelagodnost i dr. Epidemiološki, klinički, patološki, genetski i eksperimentalni dokazi primarne infektivne etiopatogeneze Kronove bolesti postoje, ali evidentni tačni patogenetski mehanizam još uvek nije razjašnjen. Razvijene su tri teorije patogeneze koje se međusobno ne isključuju, a ukazuju na disbiozu: neidentifikovani perzistentni patogen mikrobiote (često je navođen *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*), abnormalna permeabilnost mukozalne barijere koja vodi u bakterijsku translokaciju kroz crevni

zid prema mezenterijalnim limfnim nodusima i drugim internim organima i/ili disbalans između protektivnih i patogenih crevnih bakterija.<sup>20,21</sup>

Hipotetički, zamena nedostajućih komensalnih bakterija probioticima može pomoći u prevenciji i lečenju ovakvih poremećaja. Odgovarajući i dobro dizajnirani sistematski pregledi i meta-analize, mogu da pruže dokaze za donošenje zaključaka o benefitima. Međutim, ostaje da se sačeka da li će takve studije biti dovoljne za utvrđivanje stepena preporuka o koristima primene suplemenata i hrane.<sup>22</sup>

Probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se daju u odgovarajućoj dozi obezbeđuju dokazanu zdravstvenu dobrobit.<sup>22</sup>

Kato et al su izveli randomizovanu placebo kontrolisanu studiju u kojoj su koristili fermentisano mleko koje je sadržalo *Bifidobacterium breve* i *Lactobacillus acidophilus* kao dijetetski dodatak obolelima od blagog i umerenog oblika UK. Klinički i endoskopski indeks aktivnosti bolesti bio je značajno niži nakon upotrebe ovog mleka, uz konvencionalnu terapiju, nego u placebo grupi.<sup>23</sup>

Probiotici najčešće korišćeni u studijama su *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, *Saccharomyces boulardii* i *E. coli Nissle 1917*.<sup>24</sup>

Sinbiotici se koriste kod pacijenata sa blagim i umerenim UK za indukciju remisije. Ne postoje podaci o tome da mogu da štete ali nedostatak dokaza u randomizovanim studijama o efikasnosti kao i mogućeg povećanog rizika od bakterijemije kod teškog akutnog kolitisa postoji, pa se ne preporučuju kod takvih pacijenata. Neki sinbiotici su proučeni u studijama a pri tom je moguće da su neki drugi, drugačija dužina terapije i doza leka čak i efikasniji pa ih ipak zbog toga nema u preporukama. Većina proučenih sinbiotika pokazuje trend poboljšanja tegoba pacijenta. Sinbiotici su verovatno neefikasni u prevenciji recidiva KB. U studijama ima pozitivnih rezultata, ali se ipak još uvek ne mogu uvrstiti u preporuke.<sup>25</sup>

Rezultati naše studije pokazuju da izmena mikrobiote korišćenjem sinbiotika utiče na poboljšanje tegoba kod IBD. To nalazimo i kod Tursi et al.<sup>26</sup> Slična studija je pokazala kod

32,5% obolelih poboljšanje CDAI skora za više od 50%.<sup>27</sup> Mi to nismo uspeli da dokažemo s obzirom na to da je naš uzorak bio suviše mali.

Sinbiotici imaju povoljan efekat na imunološki sistem jer poboljšavaju aktivnost makrofaga i prirodnih ćelija ubica, povećavaju sekreciju imunoglobulina IgA, moduliraju profil citokina, izazivaju apoptozu T ćelija, smanjuju sekreciju proinflamatornih faktora, regulišu nuklearni faktor-kB, indukuju toleranciju na antigene iz hrane, pomažu u varenju hrane i bore se sa patogenima za nutricijente, menjaju lokalni pH, proizvode bakteriocine i inhibišu patogene, stimulišu produkciju epitelnog mucina, uklanjaju superoksidne radikale, menjaju funkciju interstinalne barijere, bore se za adheziju sa patogenima, modifikuju toksine patogenih sojeva laktobacila korišćenih hiljadama godina za fermentisanje hrane i mogu delovati kao agensi za fermentisanje hrane.

Doze sinbiotika zavise od sojeva probiotičkih bakterija i proizvođača. Kreću se od 1-10 milijardi CFU/doza, neki su produkti efikasniji u nižim dozama dok drugi zahtevaju veći broj bakterija. Doze treba da se baziraju na randomizovanim studijama i potvrđenim benefitima. S obzirom na to da se radi o živim bakterijama, prepostavka je da umiru tokom skladištenja. Zbog toga odgovorni proizvođači nadograđuju proizvod da bi lek dok stigne do pacijenata imao karakteristike proizvoda sa deklaracije. Brojne studije ukazuju na povoljno dejstvo probiotika i izvan GIT, poput dejstva na bakterijsku vaginzu, prevenciju atopijskog dermatitisa kod dece, smanjuju dentalni karijes kao i učestalost i trajanje nekomplikovanih infekcija gornjih disajnih puteva.<sup>5</sup> Ovi preparati se preporučuju tokom trudnoće i dojenja jer preveniraju nastanak alergijskih bolesti, isto tako i za porodice gde postoje dijagnostikovane alergije. Prebiotici i probiotici su takođe testirani za primenu kod metaboličkog sindroma, prekomerne gojaznosti, Diabetes mellitus-a tip 2 i dislipidemija.<sup>5</sup> Naš sinbiotski preparat, koji su pacijenti koristili sadržao je 4,5 milijardi bakterija ( $4,50 \times 10^9$ CFU), *Lactobacillus helveticus*  $9,00 \times 10^8$ CFU, *Lactococcus lactis*  $9,00 \times 10^8$ CFU, *Bifidobacterium longum*  $6,75 \times$

$10^8$ CFU, Bifidobacterium breve  $4,50 \times 10^8$ CFU, Lactobacillus rhamnosus  $4,50 \times 10^8$ CFU, Streptococcus thermophilus  $4,50 \times 10^8$ CFU, Bifidobacterium bifidum  $2,25 \times 10^8$ CFU, Lactobacillus casei  $2,25 \times 10^8$ CFU, Lactobacillus plantarum  $2,25 \times 10^8$ CFU sa prebiotikom oligofruktoza u dozi 63 mg.

Prethodna generacija preparata se suočavala sa problemom efikasnog dopremanja bakterija do targetnog tkiva. Poslednjih godina ulazu se napor u inovativne tehnologije proizvodnje simbiotika, sa ciljem da se nadmaše postojeća ograničenja planktonskih bakterija i proizvede četvrta generacija probiotika, koristeći biofilm sa dvostrukim polimernim premazom i dodavanjem korisnih osobina kapsulama. Biofilm je silna zajednica bakterija ireverzibilno povezanih za podlogu ili jedna za drugu pomoću ekstracellularne polimerne supstance i na taj način ispoljavaju izmenjen i poboljšan fenotip.<sup>28</sup> To podrazumeva bolju efikasnost, dodatnu zaštitu od temperaturnih kolebanja, štetnog uticaja želudračnih i biliarnih sokova, dejstva antibiotika i liofilizacije.<sup>29</sup>

Prema preporukama Evropskog udruženja gastroenterologije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, sa visokim stepenom preporuka predlažu se simbiotici kao prevencije dijareje kod antiroktičke terapije, osećaja tereta u stomaku, bola i nadimanja. Određeni preparati iz te grupe suplementata imaju ulogu u tretmanu nekih simptoma kod UK pa se mogu koristiti kao dopuna standardnoj terapiji. Kada se daje simbiotska terapija za hronične gastrointestinalne probleme, proizvod treba da se koristi najkraće mesec dana u preporučenoj dozi proizvođača.<sup>30</sup>

Razvoj vodiča je otežan nedostatkom karakterizacije simbiotika, neodgovarajućom kontrolom kvaliteta proizvoda i slabim kvalitetom studija. Jasno određene kliničke indikacije postoje i dalje se razvijaju. S obzirom na različitu patogenezu IBD i vrlo različite mehanizme delovanja simbiotika, možemo očekivati da će različite vrste komensalnih bakterija biti efikasne u različitim bolestima.<sup>5</sup>

Dobro kontrolisane studije, sistematski pregledi literature i metanalize obezbeđuju ubedljivi

ve dokaze o koristi simbiotske terapije uključujući i dokaze od značaja za javno zdravlje. Pri tome, ne treba zanemariti ni činjenicu da puno pacijenata koristi samostalno i na svoju ruku ovu grupu preparata.

## ZAKLJUČAK

Prema našem istraživanju, primena simbiotika u terapiji inflamatornih bolesti creva, blage i umerene aktivnosti je efikasna i opravdana, a pokazalo se da je bez ikakvih neželjenih dejstava proizvela pozitivan efekat u poboljšanju kvaliteta života pacijenata. Simbiotici imaju veliki potencijal za terapijske pristupe u inflamatornim bolestima creva. Buduća istraživanja su potrebna da bi identifikovala određene probiotske sjeve ili njihove kombinacije koje bi bile najefikasnije u terapiji različitih intestinalnih zapaljenskih procesa.

## Literatura

1. Friedmann S, Blumberg RS: Inflammatory Bowel Disease. In: Harrison's principles of internal medicine. 18th edition edn. Edited by Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. New York: McGraw-Hill;2012:2477-95.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-53.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis 2012;6:965-90.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis 2010;4:7-27.
5. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english> (Pristupljeno 15. novembar 2020.)
6. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Annual review of immunology 2010;28:573-621.
7. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2008;134:577-594.
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010;464:59-65.

9. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:72–82.
10. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631–37.
11. Popović O, Vukčević V. Inflamatorne bolesti creva: Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. U: Manojlović D i sar. Interna medicina I. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2006. p.687-700.
12. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:468-81.
13. Von Essen L, Larsson G, Oberg K, Sjoden PO. Satisfaction with care: associations with health-related quality of life and psychosocial function among Swedish patients with endocrine gastrointestinal tumours. *Eur J Cancer Care* 2002;11:91-99.
14. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's relapse Prevention trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-96.
15. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
16. Sokić-Milutinović A. Kako prepoznati i lečiti pacijenta sa inflamatornim bolestima creva. *Arh.farm.* 2017;67:91-111.
17. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II—contemporary contextual research. *Gut pathogens* 2013;5(1):1-14.
18. Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, et al. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol* 2014;27:219–23.
19. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-41.
20. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients* 2013;5:1869-1912.
21. Micev M. Aktuelni problemi i novi trendovi u gastrointestinalnoj patologiji. *Materia medica* 2014;30 (2):1132-39.
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
23. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1133–41.
24. Suzuki A, Mitsuyama K, Koga H, Tomiyasu N, Masuda J, Takaki K, et al. Bifidogenic growth stimulator for the treatment of active ulcerative colitis: a pilot study. *Nutrition* 2006;22:76-81.
25. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* 2017;36:321-47.
26. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218-27.
27. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3, induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202-09.
28. Salas-Jara MA, Ilabaca A, Vega M, García A. Biofilm Forming Lactobacillus: New Challenges for the Development of Probiotics. *Microorganisms* 2016;4:35-49.
29. Cheow WS, Hadinoto K. Biofilm-Like Lactobacillus rhamnosus probiotics encapsulated in alginate and carrageenan microcapsules exhibiting enhanced thermotolerance and freeze-drying resistance. *Biomacromolecules* 2013;14:3214–22.
30. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):864–86.

## **Napomena**

\* Sažetak rada je prezentovan kao poster na Trećem kongresu opšte i porodične medicine Crne Gore. 16. 05. - 19. 05. 2019. Budva, Crna Gora



**PREGLEDNI RADOVI****ZNAČAJ CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJE U ERI  
POVEĆANE UPOTREBE ANTIBIOTIKA**

**Saša Grgov<sup>1</sup>, Biljana Radovanović-Dinić<sup>2</sup>, Tomislav Tasić<sup>1</sup>, Ivan Grgov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Leskovac, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

<sup>3</sup> Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije i traumatologije, Leskovac, Srbija

**SAŽETAK**

Clostridium difficile (CD) je Gram pozitivan, sporogeni anaerobni bacil koji je najčešći uzročnik intrahospitalne dijareje. U poslednje vreme beleži se porast učestalosti i kliničke težine dijareje, kao i pojava novih vrsta bacila sa povećanom rezistencijom i virulencijom. Rizični faktori teže i rekurentne CD infekcije su starost preko 65 godina, kontinuirana antibiotska terapija, kontinuirana primena inhibitora protonskog pumpa i teška osnovna bolest. Oko 20-30% pacijenata koji se tretiraju antibioticima dobije dijareju, dok 15-25% njih razvija CD kolitis. Prolongirana upotreba dva ili više antibiotika povećava rizik od CD infekcije. Čak i kratkotrajna primena jednog antibiotika može dovesti do CD kolitisa. Kliničke manifestacije CD infekcije nastale upotrebom antibiotika mogu biti dijareja bez kolitisa, antibiotski kolitis i pseudomembranozni kolitis kao najteža forma. U dijagnozi CD infekcije, pored kliničke slike, enzimskim imunoassayjem se detektuju A i B toksin CD u stolici. Opšti principi lečenja CD infekcije su prekid primene inkriminisanih lekova, ne zaključiti da nema odgovora na terapiju pre 6-og dana terapije i lečiti 10-14 dana. Prva terapijska linija je Vankomicin ili Fidaxomicin, alternativno Metronidazol. Kod relapsa bolesti postoje različite šeme dužeg davanja Vankomicina, kao i primena novih lekova poput Rifaximina. Fekalna transplantacija kolonoskopskim putem može biti efikasan tretman rekurentne CD infekcije, kao i primena monoklonalnih antitela. Stroga kontrola CD infekcije je od esencijalnog značaja, što podrazumeva smanjivanje nekritične upotrebe antibiotika i inhibitora protonskog pumpa, kao i prevenciju horizontalnog širenja infekcije.

Ključne reči: Clostridium difficile, antibiotici

**SUMMARY**

Clostridium difficile (CD) is a Gram-positive, sporogenous anaerobic bacillus that is the most common cause of intrahospital diarrhea. Recently, there has been an increase in the frequency and clinical severity of diarrhea, as well as the emergence of new types of bacilli with increased resistance and virulence. Risk factors for severe and recurrent CD infections include age over 65 years, continuous antibiotic therapy, continuous use of proton pump inhibitors, and severe underlying disease. About 20-30% of patients treated with antibiotics get diarrhea, while 15-25% of them develop CD colitis. Prolonged use of two or more antibiotics increases the risk of CD infection. Even short-term use of a single antibiotic can lead to CD colitis. Clinical manifestations of CD infection caused by the use of antibiotics can be diarrhea without colitis, antibiotic colitis and pseudomembranous colitis as the most severe form. In the diagnosis of CD infection, in addition to the clinical picture, enzyme immunoassays detect A and B toxin CD in the stool. The general principles of treatment of CD infection are discontinuation of the incriminated drugs, do not conclude that there is no response to therapy before the 6th day of therapy and treat for 10-14 days. The first treatment line is Vancomycin or Fidaxomycin, alternatively Metronidazole. In case of relapse of the disease, there are different schemes of longer administration of Vancomycin, as well as the use of new drugs such as Rifaximin. Fecal transplantation by colonoscopy can be an effective treatment for recurrent CD infection, as well as the use of monoclonal antibodies. Strict control of CD infection is essential, which means reducing the uncritical use of antibiotics and proton pump inhibitors, as well as preventing the horizontal spread of infection.

Key words: Clostridium difficile, antibiotics

**1. Uvod**

Prvi put su opisane difteritične membrane u mukozi kolona uzrokovane Clostridiumom dif-

ficile (CD), 1892. godine, kod pacijentkinje dr Williama Oslera (1849-1919), stare 22 godine, koja je operisana zbog tumora želuca. Post-operativno je dobila dijareju koja se progresivno pogoršavala uzrokujući smrtni ishod.

CD je Gram-pozitivan, sporogeni anaerobni bacil koji je najčešći uzrok intrahospitalne dija-

Adresa autora: Prim. dr sc. med. Saša Grgov, Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju.  
E mail: grgovs@gmail.com

reje. Sporo raste, teško („difficile“) se kultiviše. Može uzrokovati bezopasnu kolonizaciju, dok disbalans u crevnoj mikrobioti uzrokovani često antibioticima omogućava da CD buja i ošteće epitel debelog creva. U poslednje vreme identifikovani su novi sojevi CD sa novim toksinima, povećanje virulencije kao i rezistencija na mnoge antibiotike. Različite studije sprovedene u Kanadi, SAD i Evropi su pokazale da je indi-dencia CD infekcije 2-4 puta veća u poslednjoj deceniji. Takođe, povećan je mortalitet od CD infekcije kao i broj kolektomija koje se urade zbog komplikacija ove infekcije.

Patogeni sojevi CD produkuju dve vrste toksina: Toksin A je enterotoksin i Toksin B je citotoksin. Oba toksina su proteini velike molekulske težine sposobni da se vezuju za specifične receptore na intestinalnim mukozalnim ćelijama. Oba toksina igraju ulogu u patogenezi CD kolitisa kod ljudi. Intenzivan inflamatorni odgovor podstaknut toksinima i posredovan nuklearnim faktorom kB dovodi do produkcije interleukina-8, tumor necrosis factor-a alfa (TNF-alfa), prostaglandina E2 i leukotriena B4.

U poslednje vreme zapaža se širenje hipervirulentnog soja CD NAP1/B1/027, kao posledica mutacije gena tcdC, koji je regulator produkcije toksina. Ovaj soj dovodi do povećane produkcije toksina A i B, kao i produkcije tzv binarnog toksina. Takođe, pokazuje rezistenciju na fluorokinolone i metronidazol i dovodi do teške kliničke slike sa razvojem toksičnog megakolona, septičkog šoka, perforacije i povećanog mortaliteta. Drugi hipervirulentni genotipovi CD, kao što je PCR078 takođe dovodi do teške kliničke slike CD infekcije. PCR ribotipovi 018 i 056 identifikovani su u Evropi i dovode do ispoljavanja teške kliničke slike CD kolitisa.<sup>1</sup>

## 2. Epidemiologija CD infekcije

CD infekcija je najčešća nozokomialna infekcija koja se javlja u 15-25% hospitalizovanih i nepokretnih pacijenata tretiranih antibioticima. Incidencija CD infekcije je povećana od 2000. godine, posebno kod starijih pacijenata koji su na dugotrajnoj intenzivnoj nezi. Inkubacioni period je prosečno 2-3 dana, nekad duži od nedelje dana, čak moguće i do 28 dana. Do infekcije

dolazi fekalno-oralnom transmisijom. Relaps je relativno čest u preko 20-27% slučajeva i tipično se dešava 3 dana do 3 nedelje nakon prekida terapije CD infekcije.<sup>2,4</sup>

### 2.1. Rekurentna CD infekcija

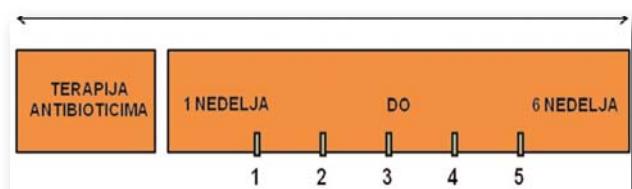
Rekurentna CD infekcija može biti posledica relapsa (obnavljanje simptoma već prisutne CD infekcije) ili kao posledica reinfekcije. Jedan relaps povećava rizik sledećeg relapsa za 45%. Rekurentna CD infekcija nosi 33% veći rizik od mortaliteta za 180 dana.<sup>1,5</sup>

Rizični faktori teže i rekurentne CDI:

- Starost > 65 godina,
- Kontinuirana antibiotska terapija,
- Kontinuirana primena inhibitora protonskih pumpa (IPP),
- Teška osnovna bolest (IBD, transplantacija solidnih organa, imunosupresija, gastrotomija, jejunostomija),
- Defekt humoranog imunog odgovora na toksin B.

### 2.2. Antibiotici i CD infekcija

Oko 20-30% pacijenata koji se tretiraju antibioticima dobije dijareju, dok 15-25% njih razvija CD kolitis. Rizik je 7-10 puta veći tokom primene antibioticika i mesec dana nakon prime-ne, dok je 3 puta veći u drugom i trećem meseču nakon primene antibioticika (slika 1).



Slika 1. Manifestovanje dijareje tokom antibiotske terapije

Rizik za CD infekciju pri primeni pojedinih antibioticika:

- \* ČESTO
- Cefalosporini II i III generacije
- Fluorokinoloni
- Ampicilin/amoksicilin
- Klindamicin

\* REĐE

- Makrolidi (eritromicin, klaritromicin, azitromicin)

\* VRLO RETKO

- Aminoglikozidi, trimetoprim-sulfametoksazol, metronidazol, vankomicin, hloramfenikol, tetraciklin, imipenem i meropenem.

Prolongirana upotreba dva ili više antibiotika povećava rizik od CD infekcije. Čak i kratkotrajna primena jednog antibiotika može dovesti do CD kolitisa. Takođe, primena antibiotika koji se tradicionalno koriste u lečenju CD infekcije, kao što su metronidazol i vankomicin, može dovesti do CD infekcije.

**Klinička prezentacija CD infekcije koja nastaje zbog upotrebe antibiotika:**

- Dijareja povezana za upotrebu antibiotika bez kolitisa
- Antibiotski kolitis bez pseudomembrana
- Pseudomembranozni kolitis - komplikacije toksični megakolon, perforacija, peritonitis.

Najlakšu sliku ima dijareja bez kolitisa i karakteriše se odsustvom sistemskih znakova infekcije i dijarejom koja prestaje nakon obustave antibiotika.

Antibiotski kolitis bez pseudomembrana ima uglavnom benigni tok i karakteriše se vodenom dijarejom, febrilnošću i grčevima u trbuhu.

Pseudomembranozni kolitis se prezentuje dijarejom, febrilnošću, grčevima u trbuhu, najčešće u prvoj nedelji primene antibiotika, mada opisani su odloženi simptomi sa početkom do 6 nedelja od primene antibiotika. Moguće su komplikacije kao što je toksični megakolon, značajna leukocitoza i hipoalbuminemija.<sup>6</sup>

S obzirom na povećanu upotrebu antibiotika kod COVID 19 infekcije, gde se nekad koriste i više od jednog antibiotika sinhrono, može se očekivati povećana učestalost CD infekcije kod ovih pacijenata. Ipak, ne postoji dokaz o direktnoj uzročnoj vezi COVID infekcije i CD infekcije.<sup>7</sup>

### **2.3. Inhibitori protonске pumpe (IPP) i CD infekcija**

Pojedina ispitivanja su pokazala pozitivnu korelaciju između nozokomijalne primene IPP i incidence CD infekcije stečene u hospitalnim uslovima. Dugotrajna primena IPP može dovesti do smanjenja raznolikosti crevne mikrobiote u donjim partijama digestivnog trakta. Primena H2 receptor antagonistima ima manji uticaj na nastanak CD infekcije od IPP.

Mc Donald i saradnici su na 754 pacijenta pokazali da kontinuirana primena IPP nezavisno je povezana sa 50% većim rizikom od CD infekcije, dok je rekspozicija antibioticima povezana sa 30% većim rizikom.<sup>8</sup> Updated metaanaliza kontrolisanih opservacionih 50 studija je pokazala signifikantnu udruženost upotrebe IPP i nastanka CD infekcije, posebno u opštoj populaciji (OR 1.26; 95% CI: 1.12-1.39). U toj studiji je iskazana potreba za kumulativnom metaanalizom i vodičem.<sup>9</sup> Klinički praktični vodič objavljen od strane dva američka udruženja (IDSA - Infection diseases society of America; SHEA - Healthcare epidemiology od America) daje u zaključku preporuke da treba prekinuti sa primenom IPP uvek kad nisu neophodni u terapiji. Međutim, ne može se generalno preporučiti prekid primene IPP kao mera prevencije CD infekcije zbog insuficijentnih dokaza.<sup>10</sup>

### **2.4. Inflamatorne bolesti creva (IBD) i CD infekcija**

Infekcija sa CD može komplikovati tok IBD. Posebno ulcerozni kolitis (UC) nosi veći rizik od nastanka CD infekcije. Pacijenti sa IBD za 33% imaju veću učestalost rekurentne CD infekcije. Test toksina u stolici na CD se preporučuje za pacijente sa Kronovom bolešću (CB) i UC koji imaju neobjasnjivi relaps bolesti, posebno nakon nedavne upotrebe antibiotika.<sup>11</sup>

Prediktori lošeg ishoda pacijenata sa IBD i CD infekcijom:

- Serumski albumini < 3g/dL
- Hb < 9 g/dL
- Serumski kreatinin > 1.5 mg /dL.

### 3. Dijagnoza CD infekcije

Prema revidiranom Stanford vodiču dijagnostički kriterijumi za CD infekciju su:<sup>12</sup>

- Dijareja ( $\geq 3$  neformirane stolice za 24 h ili za nekoliko časova najmanje u dva uzastopna dana kod hospitalizovanih pacijenata ili  $\geq 8$  rednih stolica za 48h kod nehospitalizovanih pacijenata) u odsustvu primene laksativa ili nedavne enteralne nutricije + pozitivni dijagnostički testovi u stolici ili
- Abdominalna distenzija ili jak bol nakon perioda dijareje – ileus ili toksični megakolon, gde u odsustvu stolice treba da se uradi bris rektuma i PCR na CD.

Prema težini kliničkog ispoljavanja CD infekcija može biti blaga, srednje teška i teška sa izraženom dijarejom, leukocitozom, povišenim laktatima i dilatacijom kolona.

#### Rizični faktori mortaliteta u CD infekciji su:

- Starost
- Komorbiditet
- Hipoalbuminemija
- Leukocitoza
- Akutna renalna insuficijencija
- Infekcija sa hipervirulentnim sojem CD.

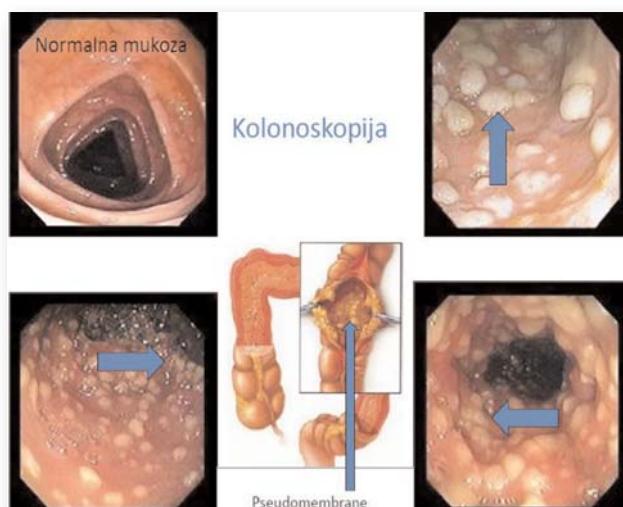
Fulminantni kolitis je retka forma CD infekcije (u oko 3% slučajeva) koja ide sa teškim komplikacijama kao što je toksični megakolon, perforacija kolona i smrtni ishod.<sup>13</sup>

Postoje više dijagnostičkih testova za detekciju CD u stolici (tabela 1).

**Tabela 1.** Dostupni dijagnostički testovi u uzorku stolice

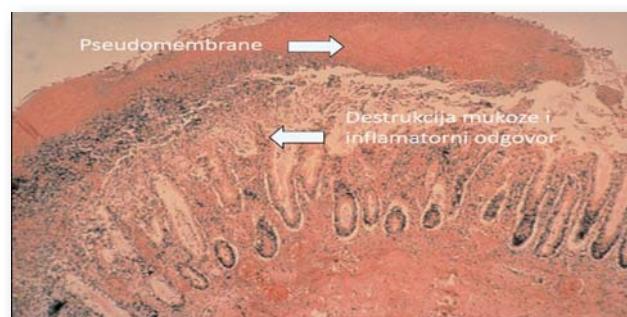
Kultura toksina, alternativa PCR	Visoka senzitivnost, niska specifičnost	CD vegetativne forme i spore
Testovi amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT)	Visoka senzitivnost, niska ili osrednja specifičnost	Nukleinska kiselina CD (geni toksina)
Glutamat dehidrogenaza (GDH)	Niska senzitivnost, visoka specifičnost	CD antigen
Toksin A i B, EIA	Niska senzitivnost, osrednja specifičnost	Slobodni toksini
Test neutralizacije ćelijske citotoksičnosti (CCNA)	Visoka senzitivnost, visoka specifičnost	Slobodni toksini

Kultura ima visoku senzitivnost (85-100%), ali je za rezultat potrebno nekoliko dana. Takođe, nedostatak je što nakon kulture treba odrediti citotoksičnost. Enzim imunoesej (EIA) koristi monoklonalna i poliklonalna antitela za detekciju toksina A i B, primenjuje se u većini laboratorija. Testom na glutamat-dehidrogenazu (GDH) se detektuje metabolički enzim prisutan u jako visokom procentu u svim izolatima CD. Ukoliko je GDH negativna sa sigurnošću se isključuje CD infekcija, dok pozitivan rezultat zahteva proveru još jednim testom. U zaključku pacijenti sa pozitivnom kulturom toksina i testom amplifikacije nukleinskih kiselina se smatraju „eksrekutorima“ i ne zahtevaju tretman. Ukoliko je pozitivan test toksina u stolici (EIA i CCNA) treba primeniti terapiju.<sup>10</sup>



**Slika 2.** Endoskopski prikaz pseudomembrana u kolonu kod CD kolitisa

Endoskopskim pregledom se mogu otkriti tipične beličasto-žučkaste pseudomembrane iznad ravni mukoze kod tzv. pseudomembranoznog kolitisa, ali endoskopski pregled nije obligatan u postavljanju dijagnoze CD infekcije (slika 2).



**Slika 3.** Histološka slika pseudomembranoznog kolitisa

Patohistološki nakon biopsiranja mukoze kolona uočavaju se znaci inflamacije, destrukcija mukoze i pseudomembrane (slika 3).

Kad ponavljati dijagnostičke testove na CD?

- Preko 60% pacijenata nakon uspešnog tretmana mogu biti CD pozitivni, te nema kliničkog značaja ponavljati testove da bi dokazali izlečenje, već je samo važno kliničko poboljšanje!
- Testove treba ponoviti kod recidiva simptoma nakon uspešnog tretmana i prestanka dijareje. Test izbora je detekcija toksina u stolici. Detekcija gena toksina u stolici nije pouzdana za dokaz rekurentne infekcije zbog uobičajenog prisustva u stolici nakon uspešnog saniranja infekcije.<sup>14</sup>

Koga testirati na CD infekciju?

- Treba testirati pacijente sa neobjašnjivim novonastalim, učestalim, neformiranim stolicama  $\geq 3 /24\text{h}$  (slaba preporuka, nizan nivo dokaza)
- Nema dovoljno dokaza da bi se preporučilo testiranje asimptomatskih nosioca CD, osim za epidemiološka istraživanja.<sup>10</sup>

#### 4. Lečenje CD infekcije

Opšti principi lečenja CD infekcije<sup>10, 15</sup>

- Tretman nije neophodan za asimptomatske nosioce CD
- Potrebna je opreznost u proceni efekta terapije - prvo poboljšanje za 2 dana, prekid dijareje za 2-4 dana. Ne zaključiti da nema kliničkog odgovora pre 6-og dana terapije
- Odgovor na terapiju - smanjenje frekvencije stolice i poboljšanje konzistencije, poboljšanje kliničkih i biohumoralnih parametara težine bolesti
- Što pre je moguće prekinuti primenu inkriminisanih antibiotika - nastavak antibiotske terapije smanjuje stopu izlečenja infekcije i povećava učestalost rekurentne infekcije
- Empirijski tretman antibioticima - u slučaju značajnog odlaganja laboratorijske potvrde CD ( $>48\text{h}$ ) i kod fulminantne CD infekcije

- Zabraniti antiperistaltičke lekove kod teškog kolitisa
- Nema pouzdanog testa za dokaz izlečenja

Tretman inicijalne epizode CD infekcije se razlikuje u zavisnosti od toga da li se radi o lakoj, teškoj ili fulminantnoj epizodi infekcije (tabela 2).

**Tabela 2.** Tretman inicijalne epizode CD infekcije

Inicijalna epizoda, Laka $\text{Le} \leq 15.000$ , $\text{S-creatinine} < 1.5 \text{ mg/dL}$	→ VAN 4x125 mg PO, 10 dana ILI FID 2x200 mg PO, 10 dana Alternativa: MND 3x500 mg PO, 10 dana
Inicijalna epizoda, Teška $\text{Le} \geq 15.000$ , $\text{S-creatinine} > 1.5 \text{ mg/dL}$	→ VAN 4x125 mg PO, 10 dana ILI FID 2x200 mg PO, 10 dana
Inicijalna epizoda, Fulminanta hipotenzija, šok, megacolon	→ VAN 4x500 mg PO ili preko NG tube, rektalna insuflacija u ileusu + MND 4x500 mg iv

VAN, vankomicin; FID, fidaxomicin; MND, metronidazol; PO, peroralno

U proceni težine CD infekcije preporučuje se analiza broja leukocita i vrednosti serumskog kreatinina. Kod pacijenta sa hematološkim abnormalnostima i sa bubrežnom insuficijencijom nije moguće koristiti adekvatno ove biohumoralne kriterijume.

Vankomicin pokazuje izrazitu aktivnost in vitro protiv CD. Lek se slabo apsorbuje te se peroralnom primenom postiže izrazita intraluminalna aktivnost leka. Za razliku od intravenski primjenjenog metronidazola, vankomicin se intravenski ne ekskretuje u lumen creva. Studije su pokazale superiornost vankomicina u odnosu na metronidazol u pogledu rezolucije dijareje i smanjenja učestalosti rekurentne CD infekcije 21-30 dana nakon tretmana infekcije ( $p=0.002$ ). Takođe, limitirajući činilac posebno prolongirane i ponavljanje terapije metronidazolom je kumulativna i potencijalno ireverzibilna neurotoksičnost. Stoga, metronidazol se primenjuje kao alternativni lek, jedino bi metronidazol bio prvi izbor u slučaju CD infekcije kod ne tako starih pacijenata, koji nisu imunokompromitovani i kad bi cena primene vankomicina bila limitirajući činilac. U slučaju fulminantne CD infekcije vankomicin se primenjuje u većim dozama peroralno ili preko NG tubusa, kao i rektalnom insuflacijom u slučaju ileusa uz intravensku pri-

menu metronidazola. U slučaju neuspeha ove terapije primenjuje se hirurška intervencija - subtotalna kolektomija sa prezervacijom rektuma.

Fidaxomicin je odobren za lečenje CD infekcije 2011. godine. Minimalno se apsorbuje u gastrointestinalnom traktu, čak i u prisustvu intestinalne inflamacije dostiže visoke koncentracije u fecesu. Ima minimalno dejstvo na Gram negativne bakterije koje čine normalnu floru gastrointestinalnog trakta. Skoro je identično dejstvo fidaxomicina i vankomicina na hipervirulentni NAP 1/BI/027 soj CD. Takođe, pokazuje kao i oralni vankomicin vrlo nisku incidencu sistemskih neželjenih efekata, ali ispoljava prolonuirani postantibiotski efekat protiv CD i samim tim manje učešće rekurentne infekcije u odnosu na vankomicin. Stoga, fidaxomicin je vrlo pogodan za tretman CD infekcije zbog efikasnosti u prevenciji relapsa infekcije, minimalne antibiotske rezistencije i minimalnog negativnog efekta na normalnu crevnu mikrobiotu. Prema studiji Louie i saradnika<sup>16</sup>, učešće rekurentne CD infekcije iznosilo je 15.4% posle tretmana fidaxomicinom i 25.3% posle tretmana vankomicinom ( $p=0.005$ ). Na bazi tekućih kliničkih ispitivanja fidaxomicin bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa rekurentnom CD infekcijom prethodno tretiranih sa vankomicinom i metronidazolom kod kojih nije izolovan NAP 1/BI/027 soj CD. Rifaximin je ekstenzivno ispitivan kao dodatni postvankomicin tretman režim u pacijenata sa rekurentnom CD infekcijom. Treba voditi računa o potencijalnoj rezistenciji na rifaximin. Ovaj lek je do sada korišćen za putničku dijareju, hepatičnu encefalopatiju i kod dijarealne forme iritabilnog sindroma creva (IBS-D) (tabela 3).

**Tabela 3.** Tretman rekurentne CD infekcije

<b>Prva rekurentna epizoda</b> →	<ul style="list-style-type: none"> <li>•VAN 4x125 mg PO, 10 dana, ako je MND dat u inicijalnoj epizodi, ILI</li> <li>•VAN "tapered" i "pulsed" režim PO ako je standardni režim korišćen za inicijalnu epizodu, ILI</li> <li>•FID 2x200 mg PO, 10 dana ako je VAN korišćen u inicijalnoj epizodi</li> </ul>
<b>Druga ili sledeće rekurentne epizode</b> →	<ul style="list-style-type: none"> <li>•VAN "tapered i "pulsed" režim, ILI</li> <li>•VAN 4x125 mg, 10 dana nakon toga</li> <li>Rifaximin 3x400 mg PO, 20 dana, ILI</li> <li>•FID 2x200 mg PO, 10 dana, ILI</li> <li>•Transplantacija fekalne mikrobiote</li> </ul>

VAN, vankomicin; FID, fidaxomicin; MND, metronidazol; PO, peroralno

Transplantacija fekalne mikrobiote (FM) se primenjuje kod multiple rekurentne CD infekcije (najmanje dve ili tri epizode). Uspeh u sanaciji rekurentne CD infekcije iznosio je 77-94% primenom FM preko proksimalnog segmenta digestivnog trakta i 80-100% preko kolona. Primenom jedne klizme postiže se efikasnost 50%, primenom dve klizme FM 75% i primenom tri klizme oko 90%. Bezbednost primene FM je dobra i prijavljeni su samo manji kratkotrajni neželjeni efekti.<sup>17</sup> Metaanaliza Khoruts-sa i saradnika<sup>18</sup> je pokazala manju efikasnost transplantacije FM kod IBD pacijenata i u 25% slučajeva zabeleženo je pogoršanje IBD.

#### Priprema za transplantaciju FM:

- Skrining krvi i fecesa donora na transmisivne bolesti
- Faktori isključenja donora: detekcija bilo kog transmisivnog agensa, tretman antibioticima u protekla 3 meseca i preegzistentne hronične bolesti (IBD, maligne bolesti, hronične infekcije, aktivne autoimune bolesti, primena imunosupresivne terapije)
- Preporučuje se kratkotrajna primena 3-4 dana oralno vankomicina pre transplantacije FM u cilju redukcije kolonizacije CD.

#### Imunoterapija CD infekcije

Kod rekurentne CD infekcije primena monoklonalnog antitela na CD toksin, Bezlotoxumaba, signifikantno smanjuje učestalost sledećeg relapsa. Indikacije za primenu Bezlotoxumaba su rekurentna CD infekcija ili  $\geq 2$  parametra prisutna od sledećih:<sup>12</sup>

- Starost preko 65 godina
- Signifikantna imunokompromitovanost (transplantacija hematopoetskih stem ćelija, transplantacija solidnih organa, aktivni malignitet, upotreba imunosupresivne terapije)
- Konkomitantna primena antibiotika širokog spektra kod drugih dijagnoza ili suspektnih infekcija.

### Uloga probiotika u CD infekciji

Probiotici imaju ulogu u prevenciji CD infekcije i kod primene antibiotika imaju preventivnu ulogu u nastanku CD infekcije ako se počne unutar dva dana od početka primene antibiotika, ako se daju sve vreme primene antibiotika i nekoliko dana nakon prestanka primene antibiotika.<sup>19</sup> Preparati bi trebalo da imaju preko 1x10<sup>9</sup> CFU bilo *Sacharomyces cerevisiae* subtip Boulardi, *Bifidobacterium* spp ili *Lactobacillus* spp. Nema statističke superiornosti pojedinih preparata ali se preporučuju pomenuti sojevi (tabela 4). Potreban je oprez kod imunokompromitovanih osoba zbog prevage rizika nad benefitem primene probiotika.<sup>20</sup>

**Tabela 4.** Preporuke za primenu probiotika (update)

J Clin Gastroenterol • Volume 49, Supp. 1, November/December 2015		Probiotic Recommendations—2015 Update	
Clinical Condition	Effectiveness	Specific Strain of Organism and Strain References	References
<b>Diarrhea</b>			
Infectious childhood—treatment	A	<i>LGG, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus reuteri</i> SD2112	27-30
Prevention of infection	B	<i>S. boulardii</i> , LGG	27,28,30
Prevention of AAD	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, combination of <i>L. casei</i> DN114 G01, <i>L. bulgaricus</i> , <i>stf Streptococcus thermophilus</i>	31-33
Prevention of recurrent CDAD	B/C	<i>S. boulardii</i> , LGG, FMT	34-37
Prevention of CDAD	B/C	<i>LGG, S. boulardii</i>	34,37
<b>IBD</b>			
Pouchitis			
Preventing and maintaining remission	A	VSL#3	38-40
Induce remission	C	VSL#3	41
<b>Ulcerative colitis</b>			
Inducing remission	B	<i>Escherichia coli</i> Nissle, VSL#3	42-44
Maintenance	A	<i>E. coli</i> Nissle, VSL#3	43-45
Crohn's	C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , LGG	46-48
<b>IBS</b>			
	B	<i>Bifidobacterium infantis</i> B5624, VSL#3	49-53*
	C	<i>B. animalis</i> <i>L. plantarum</i> 299V	54 55

AAD, sa antibioticima povezana dijareja; CDAD, dijareja kod clostridium difficile infekcije, FMT, transplantacija fekalne mikrobiote; LGG, *Lactobacillus rhamnosus*

U kojim slučajevima nedostaju preporuke za lečenje CD infekcije?

- Mogućnost anti CD tretmana duže od preporučenog trajanja terapije
- Empirijski anti CD tretman za pacijente koji moraju da nastave antibiotsku terapiju za aktuelnu infekciju
- Da li dati anti CD terapiju ako pacijent mora da koristi antibiotike vrlo brzo nakon završetka anti CD terapije?

U svim ovim slučajevima preovladava stav da niske doze vankomicina 125 mg 1x dnevno

ili fidaxomicina 200 mg dnevno, mogu biti dovoljne za prevenciju rekurentne infekcije, ali su podaci infucijentni da bi se za sad donele definitivne preporuke. Pri donošenju pojedinačnih odluka za svakog pacijenta bitan je broj pret-hodnih epizoda CD infekcije, klinička težina tih epizoda i opšte stanje pacijenta.<sup>10</sup>

### 5. Kontrola CD infekcije

Kontrola širenja CD infekcije može se postići na više načina:

- Smanjivanje nekritičnog korišćenja antibiotika – redukcija primene antibiotika širokog spektra za 30% rezultuje u redukciji CD infekcije za 26%. Posebno treba izbegavati antibiotike sa visokim rizikom od nastanka CD infekcije i istovremenu primenu nekoliko antibiotika
- IPP primenjivati samo kad su neophodni
- Prevencija horizontalnog širenja infekcije - sprečavanje kontakta (oprez pri kontinuiranom kontaktu najmanje 48h od prestanka dijareje), higijena spoljašnje sredine.<sup>21</sup>

### Zaključak

Rana dijagnoza i lečenje CD infekcije su veoma važni u redukciji nepovoljnog ishoda infekcije. Novi sojevi CD koji pokazuju povećanu rezistenciju i virulenciju, uz ostale rizične faktore, doveli su do češće rekurentne infekcije. Osnovni lekovi u tretmanu CD infekcije su vankomicin i fidaxomicin, dok kod rekurentne CD infekcije pogodna opcija je vankomicin u kombinaciji sa rifaximinom. Multiple rekurentne epizode CD infekcije treba tretirati transplantacijom fekalne mikrobiote i primenom monoklonalnih antitela na toksin CD. Stroga kontrola infekcije je od esencijalnog značaja, što podrazumeva smanjivanje nekritične upotrebe antibiotika i IPP, kao i prevenciju horizontalnog širenja infekcije.

**Literatura**

1. Abbera FN, Curry JA, Anand BS. Clostridioides (Clostridium) difficile colitis. Medscape education 2019.
2. Lessa FC, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumayati GK, Dunn JR, Farley MM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372: 825-34.
3. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in Clostridium difficile transmission. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (8): 1094-102.
4. Turner NA, Anderson DJ. Hospital infection control: Clostridium difficile. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33 (2): 98-108.
5. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberman MD, Dubberke ER. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 (2): 164-70.
6. Mullish BH, Williams HRT. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhea. *Clin Med* 2018; 18 (3): 237-41.
7. Laszkowska M, Kim J, Faye AS, Joelson AM, Ingram M, Truong H, et al. Prevalence of Clostridium difficile and other gastrointestinal pathogens in patients with COVID-19. *Dig Dis Sci* 2021; <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06760-y>.
8. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent Clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 2015; 175:784-91.
9. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 2018; 98 (1): 4-13.
10. McDonald C, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infection Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66 (7): 987-94.
11. Ananthakrishnan AN, Guzman-Perez R, Gainer V, Cai T, Churchill S, Kohane I, et al. Predictors of severe outcomes associated with Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (7): 789-95
12. Hitchcock M. Guidelines for the treatment of Clostridium difficile infection - 2018 update. SHC Clinical Pathway 2018.
13. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirad S, Valiquette L, Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. *PloS one* 2014; 9 (8): e107420.
14. Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, et al. Administration of spores of nontoxicogenic Clostridium difficile Strain M3 for prevention of recurrent C difficile Infection. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313(17):1719-27.
15. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of clinical microbiology and infectious diseases: update of the treatment guidance for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(2): 1-26.
16. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomycin versus Vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-31.
17. Littmann ER, Lee JJ, Denny JE, Alam Z, Maslanka JR, Zarlin I, et al. Host immunity modulates the efficacy of microbiota transplantation for treatment of Clostridioides difficile infection. *Nat Commun* 2021; 12, 755. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20793-x>.
18. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Vaughn BP, Hamilton MJ, Sadowski MJ, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (10): 1433-8.
19. Shen NT, Maw A, Tmanova L, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology* 2017; 152 (8): 1889-900.
20. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim SA, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (Suppl 1): 69-73.
21. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill Sh, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 (9): 194-200.

**STRUČNI RADOVI****MAMOGRAFIJA U SLUŽBI ZDRAVLJA****Rade R. Babić**

Klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

**SAŽETAK**

Nije dovoljno učiniti mamografiju, nego valja učiniti kvalitetnu mamografiju. U 2020. godini u Srbiji skrining mamografija je pošla iz Niša sa sloganom "20200 mammografija u 2020. godini". Cilj rada je da prikaže rendgensku sliku bolesne dojke i da ukaže na vrednost i značaj mamografije u dijagnostici patoloških stanja dojke. Materijal rada čine literaturna saopštenja i 50000 mammografija urađenih (1994-2019) u Centru za radiologiju Kliničkog centra Niš. Rezultati rada prikazani su ilustrativno: uredan mamografski nalaz, mladež na koži leve dojke, cista desne dojke, kalcifikovan fibroadenom desne dojke, karcinom leve dojke, karcinom desne dojke, silikonski implantanti u obe dojke. Zaključak: Mamografska slika je patognomonična, ali mammografija nikako ne sme da bude zamena za biopsiju dojke. Mamografska BI RADS kategorizacija predstavlja kodiran zaključak oboljenja dojki.

Ključne reči: mamografija, BI RADS

**SUMMARY**

It is not enough to do mammography, but mammography quality should be done. In 2020. in Serbia screening mammograms went from Niš with the slogan "20,020 mammograms in 2020.". The aim is to show the X-ray image of the breast and sick to highlight the value and importance of mammography in the diagnosis of pathological conditions of the breast. The material consists of operation of the literature and 50.000 mammography performed from 1994-2019. years in Center for Radiology, Clinical Center "Niš" in Niš. Work results are shown in illustration: neat mammography findings, a mole on the skin of the left breast, right breast cysts, calcified fibroadenoma right breast, cancer of the left breast, cancer of the right breast, silicone implants in both breasts. Conclusion: The mammography image is pathognomonic, or mammography can not be a substitute for breast biopsy. The mammography BI RADS categorization represents encoded conclusion breast disease.

Key words: mammography, BI RADS

**UVOD**

Nije dovoljno učiniti mamografiju, nego valja učiniti kvalitetnu mamografiju.<sup>1-10</sup>

Standardne mamografske projekcije su: kranioaudalna projekcija (oznaka na mamogramu CC) i mediolateralna ili kosa projekcija (oznaka na mamogramu MLO) pod uglom od 30° do 45°. Za svaku dojku čine se najmanje dva mamograma, jedan u CC, a drugi u MLO projekciji. Ukoliko je potrebno čine se mamogrami u dopunskim projekcijama.

Dopunske mamografske projekcije su: lateralna projekcija, lateralna ekspozicija kod kranioaudalne projekcije, projekcija intermamarnе brazde, kaudokranijalna projekcija, projekcija sa rotacijom dojke, lateromedijalna kosa projekcija, superolateralna-inferomedijalna kosa projekcija, projekcija u Kleopatrini položaju, tangencialna projekcija, ciljana kompresija

regije od interesa, snimak sa uvećanjem regije od interesa. U dopunske mamografske projekcije spadaju mamografija muške dojke i mamografija implantanta dojke.

Primena kompjutera u digitalnoj mamografiji dozvoljava dobijanje digitalne mamografske slike u dve i tri dimenzije, analizu digitalne mamografske slike, minimalnu dozu zračenja i dr. Uz pomoć alata na dijagnostičkom monitoru digitalna mamografska slika može se uvećati, smanjiti, isecati, upoređivati sa prethodno učinjenim mamogramima, prevoditi iz pozitiva u negativ i obrnuto, ljudom analizirati mamografska slika i drugo. Serija višeslojnih digitalnih slika dojke rezultuje trodimenzionalnom slikom dojke.

Indikacije za mamografiju su:

- nerotkinje;
- prvorotkinje posle 35 godina života;
- žene sa pozitivnom porodičnom anamnezom na karcinom dojke (rizik je veći ako se karcinom dojke javi u obitelji).

nom dojke kod majke i sestre javio pre menopauze, ako je karcinom dojke bio obostrane lokalizacije ili ako od karcinoma dojke bolju dve ili više rođaka u prvom stepenu srodstva);

- žene sa ranom menarhom (pre 12 godine života) i kasnom meopauzom (posle 50 godine života);
- žene koje bolju od displazije dojke;
- žene koje bolju od karcinoma jedne dojke;
- žene koje bolju od karcinoma korpusa uterusa;
- zapaljenjski procesi dojke;
- ginekomastija.

Imidžing mamografska dijagnostika je standardizovan primenom jedinstvene i standardne terminologije - Breast Imaging and Reporting Data System ili skraćeno BI RADS.

Ocene BI RADS klasifikacije nivoa sumnje na rak dojke su:

- BI RADS 0 - odnosi se na nedovoljno definisan mamografski nalaz koji zahteva dodatni pregled (ciljana mamografija, mamografija sa uvećanjem, ehosonografski pregled dojki ili uporediti novu mamografiju sa prethodnom mamografijom);
- BI RADS 1 - normalan mamografski nalaz;
- BI RADS 2 - mamografski nalaz sa benignom promenom;
- BI RADS 3 - mamografski nalaz sa verovatnom benignom promenom koja zahteva radiološko praćenje u kraćim vremenskim intervalima;
- BI RADS 4 - promena koja se vizuelizuje na mamogramu je suspektna na malignitet i zahteva razmatranje indikacije za biopsiju. Prema riziku na malignitet, ova kategorija je svrstana u: BI RADS 4a – malo sumnjiva, BI RADS 4b – srednje sumnjiva i BI RADS 4c – mnogo sumnjiva;
- BI RADS 5 - promena koja se vizuelizuje na mamografijama je vrlo visokog rizika za malignitet i zahteva obaveznu hiruršku proveru;
- BI RADS 6 - maligna promena koja je pretvodno patohistološki dokazana.

Ukratko, BI RADS predstavlja kodiran zaključak oboljenja dojki.

## CILJ RADA

Rad ima za cilj da prikaže rendgensku sliku bolesne dojke i da ukaže na vrednost i značaj mamografije u dijagnostici patoloških stanja dojke.

## MATERIJAL I METOD RADA

Materijal rada čine literaturna saopštenja i 50.000 mamografija urađenih u vremenskom periodu (1994-2019) u Centru za radiologiju Kliničkog centra Niš.

U ovom vremenskom periodu učinjeno je 125 mamografija kod muškaraca i 49875 mamografija kod žena.

U vremenskom periodu (1994-2008) učinjeno je 20289 analognih mamografija i dijagnostičkih mamografija, dok je u vremenskom periodu (2009-2019) učinjeno 29711 digitalnih mamografija i skrining mamografija.

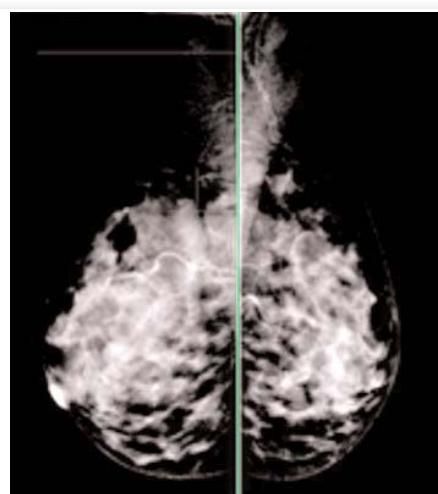
U Srbiji je skrining mamografija organizovana 2009. godine pod sloganom "Srbija protiv raka", u koji je bio uključen i Centar za radiologiju Kliničkog centra Niš.

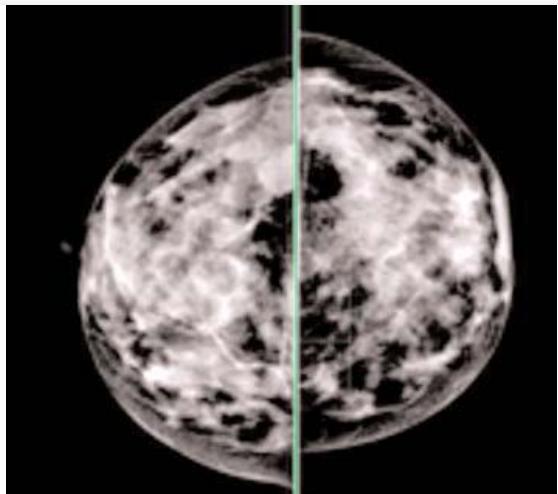
U 2020. godini u Srbiji skrining mamografija je pošla iz Niša sa sloganom "20020 mamografija u 2020. godini".

## REZULTATI RADA

Rezultate rada prikazujemo ilustrativno.

### Prikaz 1. Uredan mamografski nalaz

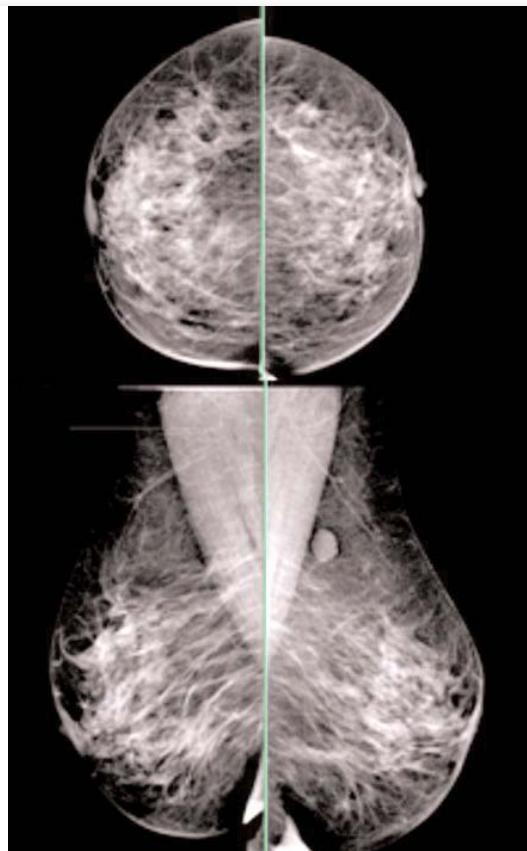




Digitalna mamografija obe dojke. Projekcija: kraniokaudalna (CC) i mediolateralna (MLO). Obostrano su dojke glandularne strukture. Žlezdano tkivo je u involuciji. Krvni sudovi razgranati, uredne bifurkacije, delimično kalcifikovanog zida. Koža dojki je uredne debljine, oštro ocrtane konture. Mamile su pravilne. Dojke su urednog oblika.

Zaključak: Mamografski nalaz je uredan. Radiološka BI RADS kategorizacija: Obe dojke su BI RADS 1.

#### Prikaz 2. Uredan mamografski nalaz

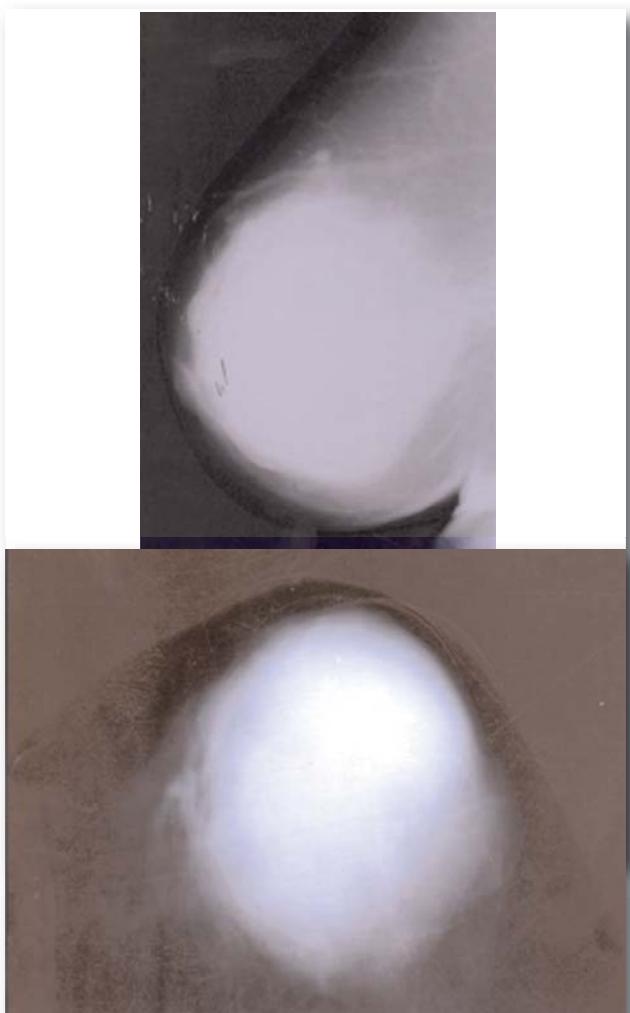


Digitalna mamografija obe dojke. Projekcija: CC i MLO. Obostrano u dojkama glandularno tkivo involutivne strukture. Krvni sudovi su razgranati, uredne bifurkacije, dijametra u granica normale. Koža dojki je uredne debljine, oštro ocrtane konture. Mamile su pravilne. Dojke su urednog oblika.

U MLO projekciji leve dojke, u gornjem lateralnom kvadrantu vizuelizuje se ovalna metotkivna senka dijametra  $20 \times 10$  mm, jasno ocrtane konture sa prstenastim transparentnim haloom debljine oko 3 mm. Opisana promena odgovara mladežu na koži leve dojke, koja se iz tehničkih razloga i zbog svoje topografsko anatomske lokalizacije vizuelizuje samo u jednoj projekciji, u MLO projekciji, dok se u drugoj projekciji, u CC projekciji ne prikazuje.

Zaključak: Mamografski nalaz je uredan. Radiološka BI RADS kategorizacija: Obe dojke su BI RADS 1.

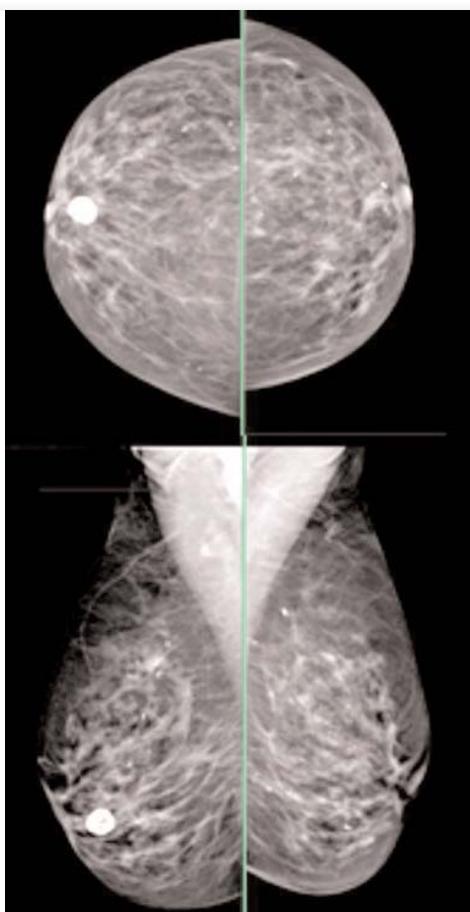
#### Prikaz 3. Cista desne dojke



Analogni mamogram desne dojke. Projekcija: CC i MLO. Retromamilarno okrugla mekotkivna, homogena, oštro delineirana senka dijametra 6 cm, odgovara cisti. Žlezdano tkivo je potisnuto cistom, u involuciji. Krvni sudovi su razgranati. Koža je uredne debljine. Mamila je pravilna. Dojka je urednog oblika.

Zaključak: Mamografska slika odgovara cisti desne dojke. Radiološka BI RADS kategorizacija: desna dojka je BI RADS 2.

#### Prikaz 4. Fibroadenom desne dojke



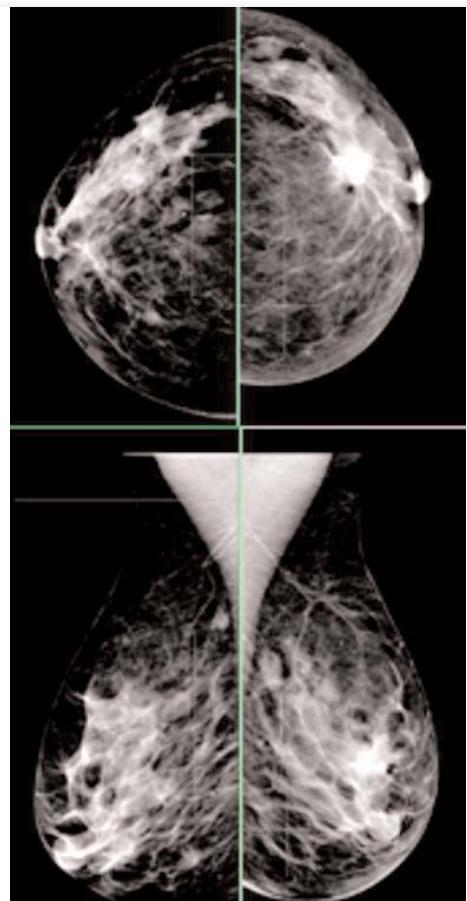
Digitalna mamografija obe dojke. Projekcija: CC i MLO.

Desna dojka: U žlezdanom tkivu, retromamilarno, na odstojanju od mamilje oko 15 mm, na granici kvadrantata, solitarna nehomogena, oštro delineirana senka dijametra oko 10 mm koja odgovara kalcifikovanom fibroadenomu. U glandularnom tkivu nepravilno, difuzno razbacane senke intenziteta kalcijuma dijametra do 2 mm benignog karaktera. Krvni sudovi su razgranati. Koža je uredne debljine. Mamila je pravilna. Dojka je urednog oblika.

Leva dojka: Glandularno tkivo involutivne strukture. U žlezdanom tkivu difuzno razbacane senke intenziteta kalcijuma, oštro delineirane konture, dijametra do 2 mm, benignog karaktera. Krvni sudovi razgranati, uredne bifurkacije, dijametra u granicama normale. Koža uredne debljine, oštro ocrtane konture. Mamila je pravilna. Dojka je urednog oblika.

Zaključak: Kalcifikovan fibroadenom desne dojke, retromamilarne lokalizacije. Radiološka BI RADS kategorizacija: desna dojka je BI RADS 2. Mamografski nalaz leve dojke je uredan. Radiološka BI RADS kategorizacija: leva dojka je BI RADS 1.

#### Prikaz 5. Karcinom leve dojke



Digitalna mamografija obe dojke. Projekcija: CC i MLO.

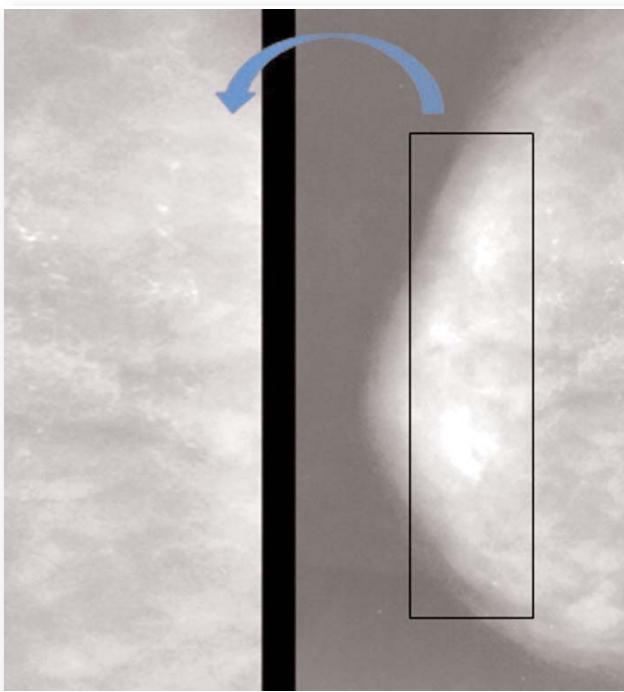
Leva dojka: U gornjem lateralnom kvadrantu na retromamilarnom rastojanju oko 4 cm, vizuelizuje se nehomogena, nejasno delineirana nepravilna senka, dijametra oko 20 x 15 mm koja se trakasto širi prema susednim anatomskim strukturama, diskretno retrahujući kožu, brada-

vicu i susedno žlezdano tkivo. Glandularno tkivo dojke je involutivne strukture, razgranatih krvnih sudova. Koža dojke je lako zadebljana. Mamila trakastim senkama povezana sa opisanim promenom. Dojka je urednog oblika.

**Desna dojka:** Glandularno tkivo involutivne strukture. U gornjem lateralnom kvadrantu, bazalno solitan kalcifikat dijametra oko 1 mm oštro delineirane konture, benignog karaktera. Krvni sudovi su razgranati, uredne bifurkacije, dijametra u granicama normale. Koža je uredne debljine, oštro ocrteane konture. Mamila je pravilna. Dojka je urednog oblika.

**Zaključak:** Karcinom leve dojke u gornjem lateralnom kvadrantu. Radiološka BI RADS kategorizacija: leva dojka je BI RADS 5. Desna dojka je uredne mamografske vizuelizacije. Radiološka BI RADS kategorizacija: leva dojka je BI RADS 1.

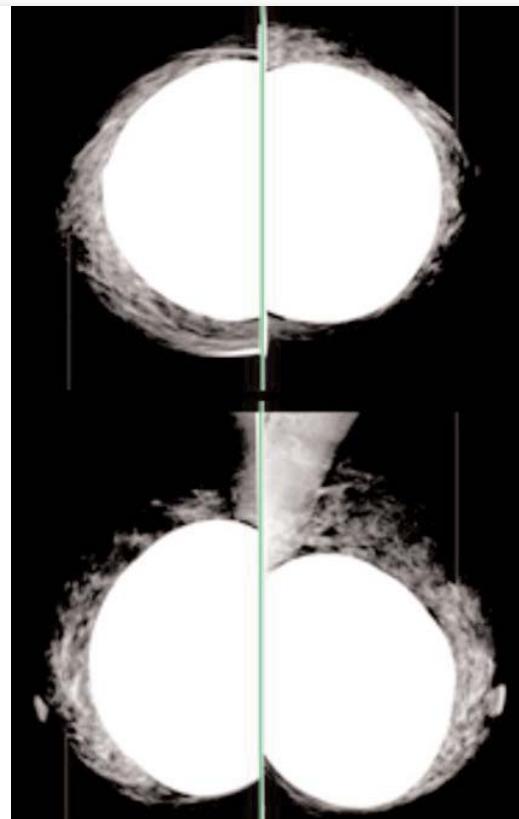
#### Prikaz 6. Karcinom desne dojke



Analogni mamogram desne dojke. Projekcija: MLO. U žlezdanom tkivu desne dojke difuzno rasejani i grupisani mikrokalcifikati, odgovara karcinomu dojke. Koža je uredne debljine. Mamila je pravilna. Dojka je urednog oblika.

**Zaključak:** Mamografska slika odgovara karcinomu desne dojke. Radiološka BI RADS kategorizacija: desna dojka je BI RADS 5.

#### Prikaz 7. Silikonski implantanti u obe dojke



Digitalna mamografija obe dojke. Projekcija: CC i MLO.

Obostrano, bazalno ovalne homogene, oštro delineirane senke intenziteta metala, dijametra oko  $6 \times 5$  cm, koje odgovaraju silikonskim implantantima. Žlezdano tkivo je potisnuto implantantima, srpastog izgleda, involutivne građe, razgranatih krvnih sudova. Koža je uredne debljine. Mamila je pravilna. Dojke su urednog oblika.

**Zaključak:** Obostrano silikonski implantanti. Radiološka BI RADS kategorizacija: Obe dojke su BI RADS 2.

#### DISKUSIJA

Nije dovoljno učiniti mamografiju, nego valja učiniti kvalitetnu mamografiju. U primeni je dijagnostička i skrining mamografija, analogni i digitalna mamografija.

Globalni zdravstveno-socijalni problem bolesti dojke predstavlja karcinom dojke.

U Srbiji se godišnje registruje oko 4.000 novootkrivenih karcinoma dojke.<sup>5</sup>

Godišnja incidenca karcinoma dojke u Evropskoj uniji iznosi 94/100000 bolesnica, dok je u Srbiji 51,7/100000 bolesnica.<sup>5</sup>

U Srbiji od karcinoma dojke umire oko 1600 žena godišnje, što čini 18% smrtnosti od karcinoma dojke.

Porast mortaliteta od karcinoma dojke u Srbiji objašnjava se zakasnelom dijagnostikom karcinoma dojke, tj. zakasnelom mamografijom i zakasnelom rendgenološkom vizuelizacijom tumora dojke kod odmaklog stadijuma bolesti. Ovome svakako doprinosi i odsustvo dobro organizovanog skrininga dojke, što se ne može reći za skrining mamografiju u Srbiji u poslednjoj deceniji.

U Srbiji skrining mamografija je u primeni od 2009. godine, u koji je bio uključen i Centar za radiologiju Kliničkog centra Niš.

U 2020. godini, u Srbiji skrining mamografija je pošla iz Niša sa sloganom "20020 mamografija u 2020. godini".

Skrining mamografija treba da smanji smrtnost od karcinoma dojke za 15% i da je učini od relevantnog značaja u dijagnostici karcinoma dojke za 30%. Prema ovoj studiji proizilazi da će za 10 godina, na svakih 2000 mamografija, jedna bolesnica izbeći letalni ishod, dok će se 10 bolesnica tretirati bespotrebnim pregledom.<sup>6</sup>

U časopisu British Medical Journal (2014) objavljena je studija o mamografiji sprovedene u Kanadi, kod 89350 žena, starosti od 40 do 59 godina, koje su bile praćene 25 godina, koja je dala rezultat da godišnja mamografija kod žena u dobi 40-59 godina života ne smanjuje smrtnost od karcinoma dojke u odnosu na pregled. Sprovedena studija pokazuje da se 22% otkrivenih invanzivnih karcinoma dojke može smatrati jedan dijagnostikovan karcinom dojke na 424 žene koje su mamografski pregledane.<sup>8</sup>

Studija sprovedena u UK pokazala je da skrining mamografija kod žena od 40–49 godina nije efikasna u smanjenju smrtnosti od karcinoma dojke.<sup>10</sup>

## ZAKLJUČAK

Mamografija je u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja dojke neizostavna i među drugim dijagnostičkim metodima pregleda bez konkurenčije.

Nije dovoljno učiniti mamografiju, nego valja učiniti kvalitetnu mamografiju.

Mamografija nikako ne sme da se prihvati kao zamena za biopsiju.

U radu je prikazana mamografska slika uredne prezentacije, mladež na koži leve dojke, cista desne dojke, kalcifikovan fibroadenom desne dojke, karcinom leve dojke, karcinom desne dojke, silikonski implantanti u obe dojke.

BI RADS klasifikacija objedinjuje termine imidžing dijagnostike oboljenja dojki sa ciljem boljeg kvaliteta radiološke dijagnostike i predstavlja preciznu i tačnu klasifikaciju u radiološkoj dijagnostici oboljenja dojki.

BI RADS predstavlja kodiran zaključak obolegenja dojki.

## Literatura:

- Rade R. Babić, Dušan Babić, Milenko Stanojević, Saša Ljubenković, Jovan Kitić: Mamografski aspekti Paget-ove bolesti dojke. Acta Medica Medianae 1998; 4: 83-87.
- Раде Р. Бабић: Мамографија у болести дојке. Научни састанак Академије медицинских наука СЛД огранака у Нишу и Медицинског факултета у Нишу. Свечана сала Хемофарма у Нишу. Ниш. 2005.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić, Nina Stamenković: Radiološki informacioni sistem i digitalna mamografija. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 13 (3): 30-30.
- Rade R. Babić: What does BIRADS provide in Mammography? Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš: 2011; 28 (1): 25-31.
- Nataša Prvulović Bunović: Digitalna mamografija i tomosinteza u detekciji i radiološkoj BI RADS kategorizaciji tumorskih lezija dojki. Novi Sad. 2015. <https://www.docsity.com/sr/2d-i-3d-mamografija-u-detekciji-i-diferencijaciji-bolesti-dojke/4491746/>
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ: Screening for breast cancer with mammography". Cochrane Database Syst Rev 2013; 4 (6): CD001877
- Miller AB, Baine CJ, To T, Wall C: Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 1

januar-mart/2021.

- death rates among women aged 40 to 49 years. CMAJ1992;147(10):1459-76.
8. Miller AB et al (2014). "Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial". BMJ 348: g366
9. Yuan Y, Vu K, Shen Y, Dickinson J, Winget M: Importance of quality in breast cancer screening practice - a natural experiment in Alberta, Canada. BMJ Open 2020;10(1):e028766. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028766.
10. Medical Advisory Secretariat: Screening mammography for women aged 40 to 49 years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2007;7(1):1-32. Epub 2007 Jan 1.



**PRIKAZI SLUČAJEVA****INFEKTIVNI ENDOKARDITIS TRIKUSPIDALNE VALVULE KOD INTRAVENSKOG ZAVISNIKA OD OPIJATSKIH SREDSTAVA - PRIKAZ SLUČAJA**

**Goran Z. Cvetanović, Suzana Milutinović, Nebojša Dimitrijević, Aleksandar Stanković**

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

**SAŽETAK**

Uvod. Infektivni endokarditis je infekcija mikroorganizmima endotelne površine srca. Najčešće su zahvaćeni srčani zalisci. Najčešći simptomi i znaci infektivnog endokarditisa su: povišena telesna temperatura, srčani šumovi, gubitak telesne težine, gubitak apetita, mijalgije, artralgijske, dispneja, kašalj, glavobolja, moždani udar, bol u grudima, abdominalni bol, splenomegalija, embolijski događaji. Najvažnija metoda za postavljanje dijagnoze je eho-kardiografija i hemokultura.

Prikaz slučaja. Pacijent rođen 1980. godine, pregledan je od strane kardiologa na Odeljenju za kardiovaskularne bolesti Službe za internu medicinu sa dermatovenerologijom Opšte bolnice u Leskovcu zbog povišene telesne temperature, gubitka telesne težine, znojenja, gubitka apetita, artralgijske, mijalgije, splenomegalije. Kardiološki pregled je pokazao prisustvo šuma na srcu. Ultrazvučnim pregledom je registrovano prisustvo vegetacija na trikuspidalnom zalistku. Doppler ehokardiografskim pregledom je registrovana trikuspidalna regurgitacija. Hemokulurom je izolovan *Staphylococcus aureus* osjetljiv na vancomycin. Pacijent je lečen antibiotikom i drugom simptomatskom i suportivnom terapijom. Simptomi i znaci su isčezvali u toku terapije. Po završetku terapije dve hemokulture su bile negativne na *Staphylococcus aureus*. Pacijentu je preporučeno odvikavanje od opijata bez postavljanja indikacija za hirurško lečenje.

Zaključak. Infektivni endokarditis je retko, ali ozbiljno oboljenje. Lečenje antibioticima dovodi do eradicacije mikroorganizma. Kod nekih pacijenata se mora primeniti i kardiohirurško lečenje.

Ključne reči: infektivni endokarditis, ultrazvučna dijagnostika, medikamentno lečenje.

**SUMMARY**

Introduction. Infective endocarditis is microbial infection of the endothelial surface of the heart. Heart valves are most commonly involved. The most common symptom and sign in infective endocarditis are: fever, heart murmurs, weight loss, anorexia, sweats, dysnea, cough, headache, stroke, myalgia, arthralgia, chest pain, abdominal pain, embolic event, splenomegaly. The most important method for establishing the diagnosis is echosonography and blood cultures..

Case report. Patient born 1980, has been examined from cardiologist in Cardiology Department of General Hospital in Leskovac because he had fever, weight loss, anorexia, dyspnea, sweats, myalgia, arthralgia, splenomegaly. Clinical examination has shown heart murmur. Echosonographic examination has shown the presence of vegetations on the tricuspid valve. Tricuspid valve regurgitation was visualized by Doppler echocardiographic diagnostic. Blood cultures were positive and *Staphylococcus aureus* was isolated, sensitive to vancomycin. Patient was treated with antibiotics and other symptomatic and supportive therapy. Symptoms and signs disappeared during therapy. Two blood cultures after the therapy were negative to *Staphylococcus aureus*. The patient was advised to withdraw from opiates without indications for surgical treatment.

Conclusions. Infective endocarditis is rare but serious disease. The treatment with antimicrobial therapy must eradicate infecting microorganism. Cardiac surgical interventions must be done in some patients.

Key words. Infective endocarditis, echocardiographic diagnostic, medicament treatment.

**UVOD**

Infektivni endokarditis (IE) je infekcija mikroorganizmima endotelne površine srca. Najčešće su zahvaćeni srčani zalisci, ali mogu

biti zahvaćene horde ili mesta postojanja urođenih srčanih mana: ASD, VSD, ductus arteriosus persistens, koarktacija aorte. Kao klinički entiteti se javljaju i IE veštačkih valvula i intrakardijalnih aparata kao što su pejsmejkeri. Najčešći simptomi i znaci infektivnog endokarditisa su: povišena telesna temperatura, srčani šumovi bilo da se radi o pojavi novog šuma ili promeni

Adresa korespondenta: Prim. mr sc. dr Suzana Milutinović, Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija.

E-mail: suzanimilutinovic960@gmail.com

osobina već postojećeg šuma na srcu, gubitak telesne težine, gubitak apetita, mijalgije, artralgijske, dispneja, kašalj, glavobolja, cerebrovaskularni insult, bol u grudima, abdominalni bol, splenomegalija, embolijski događaji. Pored kliničke slike najvažnije metode za postavljanje dijagnoze su ehokardiografija i hemokultura. Mogu se koristiti i druge imidžing metode: MSCT, NMR, procedure nuklearne medicine. Lečenje je medikamentno i hirurško. Medikamentno lečenje predstavlja davanje antibiotika po antibiogramu i treba da dovede do eradicacije mikroorganizma. Hirurško lečenje se primenjuje kad postoji struktorno oštećenje valvula, srčana insuficijencija, rezistencija na antibiotike ili velike vegetacije.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent star 40 godina, je preveden iz Službe za infektivne bolesti na Odeljenje za kardiovaskularne bolesti Službe za internu medicinu sa dermatovenerologijom OB Leskovac posle pregleda kardiologa. Pregledom kardiologa je utvrđeno postojanje šuma na srcu, a ehokardiografskim pregledom su viđene vegetacije na trikuspidalnom zalistku. Pacijent je tegobe je imao poslednjih nekoliko meseci u vidu povišene telesne temperature, malakslosti, gubitka apetita i gubitka telesne težine, opšteg propadanja. Po sopstvenom priznanju bio je višegodišnji intravenski zavisnik od opojnih sredstava. Ispitivan je bolnički i lečen u OB Leskovac i Covid bolnici u KC Niš zbog obostrane bronhopneumonije koja je bila suspektna na Covid infekciju, ali je PCR test bio negativan. U Službi za infektivne bolesti OB Leskovac je lečen zbog proliativnih stolica. Detektovan je toksin Clostridium difficile i lečen je vancomycinom per os, a kasniji kontrolni pregledi stolice na toksin Clostridium difficile bili su negativni. Nakon kardiološkog pregleda i ultrazvuka srca viđene su vegetacije i postavljena je dijagnoza IE pa je preveden na Odeljenje za kardiovaskularne bolesti.

Pacijent je pri prevođenju subfebrilan, svestan i orijentisan u svim pravcima, eupnoičan, slabije OMG i uhranjenosti, bled, odaje utisak teškog bolesnika. Na plućima normalan disajni

šum sa oslabljenim disanjem obostrano bazalno. Akcija srca aritmična po tipu absolute, SF 140/min, tonovi jasni, sistoni šum u prekordiju, TA 120/80 mmHg. Jetra i slezina se ne palpiraju. Otoke nema. EKG: fibrilacija pretkomora, niska voltaža.

Ehokardiografskim pregledom se registruje normalna veličina leve komore (LK) (DD 48 mm), normalna debljina septuma i zadnjeg zida. Kontraktilna funkcija LK je bila očuvana, ejekciona frakcija (EF) 68%, frakcija skraćenja (FS) 38%. Leva pretkomora je normalne veličine (40 mm). mitralna valvula je normalne građe. Koren aorte je normalnih dimenzija. Aortna valvula je trolisna, očuvane separacije kuspisa, bez gradijenta i aortne regurgitacije. Desna komora je proširena. Trikuspidalna regurgitacija 2+. SPDK 27,9 mmHg. Registruju se vegetacije na oba trikuspidalna listića sa pretkomorske strane dimenzija 13x18 mm. Perikard se diskretno raslojava.

Ehosonografija abdomena je pokazala sleznu uvećanu (170 mm) i manju količinu slobodne tečnosti u abdomenu.

Laboratorijske analize u toku lečenja: markevi inflamacije jako povišeni i kasnije u padu CRP 126,2...81,9...50,5...29,0....16,0, prokalcitonin pozitivan, a kasnije negativan 5,29...0,09...0,02...0,01; prisutna leukocitoza Le 10,0...10,8...3,9; anemija Er 3,4....3,46..4,09; Hg 94...93...100..121; Ht 27,8...28,8...36,6; albumini sniženi, a posle intravenskog davanja albumina normalizovani 22,0...25,0...32; D-dimer pozitivan, nakon terapije negativan 1,69...1,11...0,64...0,36; saturacija kiseonikom 92%, Hemokultura pozitivna na Staphylococcus aureus, urađen i antibiogram koji pokazuje osetljivost na vancomycin, Clostridium difficile u stolici negativan, HIV negativan, anti HCV negativan.

Konsultovan je klinički farmakolog zbog antibiotičke terapije, pa je dat po antibiogramu vancomycin 1 gr iv na 12h uz probiotik. Po završenoj antibiotskoj terapiji ponovo je konsultovan klinički farmakolog i urađene su dve hemokulture: nalaz je bio negativan.

Pacijent je lečen: antibiotikom (vancomycin 1,0 g iv na 12 h) i probiotikom, beta-blokato-

rom, niskomolekularnim heparinom, dati iv albumini, polivitaminska terapija, lorazepam, inhibitori protonске pumpe, infuzije tečnosti.

Ehokardiografskim kontrolnim pregledom, koji je rađen više puta, se registruje da su listići trikuspidalne valvule bez vegetacija i prolabiraju. Desna komora je proširena. TR 3+. SPDK 41 mmHg.

Posle šest nedelja lečenja pacijent je bio oporavljen, afebrilan, bez tegoba, dobrog apetita i bez daljeg gubitka u težini, hemokulture su bile negativne, biohemski parametri u granicama normale, D-dimer takođe u granicama normale, konvertovao se u sinusni ritam, kardiovaskularno kompenzovan uz prisutan sistolni šum nad desnim srcem.

Nakon konsultacije sa kardiologima i kardiohirurzima Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Klinike za kardiohirurgiju i Klinike za kardiologiju KC Srbije savetovano je pacijentu odvikavanje od opijatskih sredstava, bez potrebe za hirurškim lečenjem.

## **DISKUSIJA**

IE je teško i smrtonosno oboljenje. I pored velikog napretka u dijagnostici i lečenju ovo oboljenje je i dalje praćeno velikim mortalitetom i ozbiljnim komplikacijama. IE je oboljenje endotelne površine srca koje je posledica infekcije mikroorganizmima. Karakteristične promene su vegetacije koje se sastoje od trombocita i fibrina u kojima su mikroorganizmi i inflamatorne ćelije. Najčešće su zahvaćeni srčani zalistaci, ali lokalizacija može biti i na mestu postojanja urođene srčane mane kao što su: ASD, VSD, ductus arteriosus persistens, koarktacija aorte. Lokalizacija mogu biti i veštački zalistaci i intrakardijalni aparati kao npr. pejsmejkeri. Mnoge vrste mikroorganizama mogu biti uzročnici: bakterije, gljivice, rikecije, hlamidije, mikoplazma. Najčešće su uzročnici ipak bakterije i to streptokoke, stafilocoke, enterokoke i neki gram negativni kokobacili. Klinički se IE manifestuje kao akutni i subakutni. Akutni oblik IE se karakteriše izraženom kliničkom slikom sa pojmom febrilnosti, toksičnosti, simptomima i znacima razaranja zahvaćenih zalistaka i pojavom

metastatskih infekcija zbog infektivnih embolusa koji se otkidaju od vegetacija i završavaju najčešće u mozgu, slezini, bubrežima i plućima. Subakutni oblik IE traje mesecima, a da nema tako jasnu kliničku sliku jer su manje izraženi znaci toksičnosti i metastatske infekcije. U novije vreme kao poseban entitet se izdvaja IE kod intravenskih narkomana koji se karakteriše lokalizacijom na zalistima desnog srca jer je ulazno mesto infekcije venski put. Kod njih se javljaju septične embolizacije pluća. Sa razvojem kardiohirurgije valvula pojavljuje se i IE veštačkih valvula koji može biti: rani i kasni. Kliničke manifestacije IE su pojava febrilnosti najčešće oko 2 nedelje posle inicijalne bakterijemije, pojava novog srčanog šuma ili promene u karakteristikama već postojećeg šuma, gubitak telesne težine, gubitak apetita, mijalgije i artralgije, splenomegalija, pojava perifernih manifestacija kao što su petehije, Oslerovi čvorići, infarkti u raznim organima kao posledica septične embolizacije kao što su infarkti bubrega, mozga, retine, slezine, srca, ekstremiteta. Srčane manifestacije su posledica oštećenja samih srčanih struktura pre svega zalistaka ili rupture hordi, pa se može razviti akutna aortna regurgitacija, akutna mitralna regurgitacija, akutna trikuspidalna regurgitacija što vodi u razvoj teške srčane insuficijencije i u letalni ishod. Bubrežna insuficijencija se razvija kao posledica embolizacija, ali i imunoloških procesa. Embolijski moždani udar je najteža manifestacija na centralnom nervnom sistemu i vodi u letalni ishod. Mogu se javiti i intrakranijalne hemoragije, glavobolja, encefalopatija, meningitis, gubitak vida. Dijagnoza IE se postavlja na osnovu kliničke slike, pozitivnog nalaza hemokulture i ehokardiografskog nalaza.<sup>1-3</sup> Kod sumnje na IE hemokultura se uzima venepunkcijom sa tri različita mesta u toku 24h. Ehokardiografija je moćna metoda za dijagnozu IE jer se njome mogu lokalizovati vegetacije, izmeriti njihova veličina, proceniti stepen oštećenja zalistaka i hemodinamske manifestacije koje se javljaju posledično kao što je prisustvo aortne regurgitacije kod oštećenja aortne valvule, prisustvo mitralne regurgitacije kod oštećenja mitralne valvule, prisustvo trikuspidalne regurgitacije kod zahvatanja trikuspidalne valvule. Mogu

se videti i rupture hordi, apsesi, pseudoaneurizme, intrakardijalne fistule.<sup>3,4</sup> Lečenje IE je medikamentno i hirurško. Medikamentno lečenje podrazumeva primenu antibiotika na osnovu hemokulture i antibiograma. Primenjuju se baktericidni antibiotici koji treba da dovedu do eradikacije mikroorganizama. Medikamentno lečenje takođe podrazumeva i drugu simptomatsku i supportivnu terapiju na primer antikoagulantnu terapiju, lečenje srčane insuficijencije, anemije, aritmije. Hirurško lečenje podrazumeva zamenu oštećene valvule veštačkom onda kada postoji značajna disfukcija valvule, srčana insuficijencija, rezistencija na antibiotsku terapiju i velike vegetacije.

Učestalost IE je u padu u celom svetu.<sup>5</sup> U našoj sredini se ova bolest takođe ređe javlja, na našem odeljenju mi lečimo svake godine po nekoliko bolesnika. Prikazali smo na Kongresu kardiologa Srbije pacijenta koji je uspešno izlečen prvo antibiotskom terapijom, a zatim je urađena operacija trikuspidalne valvule.<sup>6</sup>

Naš pacijent star 40 godina je imao tipičnu sliku akutnog oblika IE. Imao je febrilnost u trajanju od nekoliko meseci, gubitak telesne težine, gubitak apetita, opštu slabost, mijalgije, artralgiјe, anemiju, zapaljenje pluća, srčanu aritmiju i splenomegaliju. Dijagnoza je postavljena kad je urađen ehokardiografski pregled i kada su viđene vegetacije na trikuspidalnom zalisku. Kasnijim kontrolnim ehokardiografskim pregledima nisu viđene vegetacije. Naše iskustvo potvrđuje značaj ehokardiografije kao metode kojom se postavlja dijagnoza IE, a zatim prati i klinički tok te teške bolesti.<sup>3,4,7</sup> Lečenje pacijenta je sprovedeno posle urađene hemokulture, izolovanja uzročnika, a to je bio *Staphylococcus aureus* osetljiv na vancomycin.<sup>3,8</sup>

Prevencija IE je doprinela smanjenju učestalosti ove bolesti u svetu. Prilikom ekstrakcije zuba i drugih "krvavih" intervencija bilo dijagnostičke bilo terapijske prirode, sprovodi se prevencija infektivnog endokarditisa antibioticima kod bolesnika sa urođenim srčanim manama, veštačkim valvulama i intrakardijalnim aparatima.<sup>3,9,10</sup>

Kao poseban entitet javlja se IE kod korisnika opijatskih narkotika koji se uzimaju intravenički.<sup>3,11</sup> Kod tih bolesnika promene se javljaju na zaliscima u desnom srcu a pre svega na trikuspidalnom zalisku, jer su ulazna vrata infekcije vene, što je bio slučaj kod našeg bolesnika. Kod njih postoji rizik od razvoja embolizacije pluća. Kod te grupe bolesnika se često javljaju recidi.

## ZAKLJUČAK

Infektivni endokarditis je teško i smrtonosno oboljenje. I dalje ima veliki mortalitet i teške komplikacije i pored lečenja antibioticima i primene kardiohirurgije. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, pozitivne hemokulture i ehokardiografskog nalaza. Ehokardiografija je dostupna, nije skupa, nije invazivna i omogućava postavljanje dijagnoze, praćenje efekata lečenja i procenu potrebe operativnog lečenja. Naš pacijent je dijagnostikovan na osnovu kliničke slike, hemokulture i ehokardiografskog nalaza i izlečen medikamentnom terapijom.

## Literatura

1. Lawrence I, Pelletier J.R, Petersdorf R.G. Endocarditis infectiva. In: Jameson J.L, Kasper D, Hauser S, Lango D, Fauci A, Lascalso J. Harrisons Principles of Internal Medicine. 20-th edition. McGraw-Hill Book Company, New York, London, 2018:970-975.
2. Karchmer A.W. Infective endocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed). Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia. 11-th edition. W.B.Saunders company. 2018:1807-1822.
3. Radna grupa za lečenje infektivnog endokarditisa Evropskog udruženja kardiologa (ESC) prihvaćeno od strane Evropske asocijacije za kardio-torakalnu hirurgiju (EACTS) i Evropske asocijacije nuklearne medicine (EANM). 2015 ESC preporuke za lečenje infektivnog endokarditisa. Srce i krvni sudovi. 2015;36(1):34-88.
4. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia. 8-th edition. Lee & Fabiger. 2018: 134-158.
5. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011;12:414-420.
6. Milutinović S, Stanković A, Božić O, Božić S. Infektivni endokarditis trikuspidalne valvule - prikaz

- slučaja. XX Kongres Udruženja kardiologa Srbije. Zlatibor. Suplement sažetaka. 2015;108.
7. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonniere L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:52–62.
  8. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100:524–527.
  9. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965–975. 2.
  10. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130. 3.
  11. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002;185: 1761–1766. 421.

# PROTRUZIJA ACETABULUMA POSLE BIARTIKULARNE ARTROPLASTIKE KUKA - PRIKAZ SLUČAJA

**Marko Mladenović<sup>1</sup>, Vladimir Jovanović<sup>1</sup>, Rade Babić<sup>2</sup>,  
Andrija Krstić<sup>3</sup>, Desimir Mladenović<sup>3</sup>, Strahinja Babić<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Niš, Institut za radiologiju, Niš, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

## SAŽETAK

Preлом vrata butne kosti je česta trauma kod starijih od 65 godina i može se zbrinuti artroplastikom kuka pri čemu se najčešće ugrađuje biartikularna proteza. Ovom operacijom bolesnik se brzo vrti svakodnevnom životu, prestanu bolovi i postane nezavisan od druge osobe.

Zbog trenja metalnog dela proteze preko hrskavice acetabuluma dolazi do istanjenja kosti i kada se tome dodaju infekcija, veoma brzo nastaje destrukcija acetabularnog zida. Hronična infekcija je najčešći uzrok osteolize acetabularnog zida, a ponekad i prednjeg i zadnjeg stuba. Ovim patološkim procesom stvore se uslovi za prodror proteze u karličnu duplju, pritiska na neurovaskularne mreže, pa nastaju skraćenje noge, bolovi i znaci infekcije.

Postoje mnoge klasifikacije acetabularnih defekata. Međutim, najčešće se koristi Paprosky podjela, kod koje postoje tri tipa. U našem radu prikazujemo slučaj bolesnika koji je posle ugradnje biartikularne proteze imao protruziju acetabuluma Paprosky tip 3A. Operacija je urađena u dve etape, najpre smo smirili infekciju kuka, a potom je ugrađena endoproteza. Defekt acetabuluma smo nadoknadiili allograftom iz koštane banke, a priprema je posebna – po metodi autora. Krajnji rezultat je dobar i prema Harris Hip Scoru ima 87 poena.

Ključne reči: prelop vrata butne kosti, proteza, protruzija acetabuluma

## SUMMARY

Fracture of the femoral neck is a common trauma in people over the age of 65 and can be treated with hip arthroplasty, where a biarticular prosthesis is most often installed. With this operation, the patient quickly returns to everyday life, the pain stops and he becomes independent of the other person.

Due to the friction of the metal part of the prosthesis over the cartilage of the acetabulum, the bone becomes thinner and when an infection is added to that, the destruction of the acetabular wall occurs very quickly. Chronic infection is the most common cause of osteolysis of the acetabular wall, and sometimes of the anterior and posterior column. This pathological process creates conditions for the penetration of the prosthesis into the pelvic cavity, pressure on the neurovascular networks, so leg shortening appears, pain and signs of infection.

There are many classifications of acetabular defects. However, the Paprosky division is most commonly used, in which there are three types. In our paper, we present the case of a patient who had a protrusion of the Paprosky acetabulum type 3A after implantation of a biarticular prosthesis. The operation was performed in two stages, first we calmed the hip infection, and then an endoprosthesis was installed. We compensated for the acetabulum defect with an allograft from the bone bank, and the preparation is special - according to the method of the author. The end result is good and according to the Harris Hip Score he has 87 points.

Key words: femoral neck fracture, prosthesis, acetabulum protrusion

## UVOD

Biartikularna artroplastika kuka je prihvaćena procedura kod starijih pacijenata sa intrakapsularnim prelopom vrata femura i pokazuje dobre rezultate, jer za kratko vreme prestaju bolovi i vrti se svakodnevna aktivnost.<sup>1,2</sup> Tokom vremena pojave se bolovi zbog progresivne ace-

tabularne degeneracije hrskavice izazvane metalnom komponentom proteze, uleganja stema proteze i gubljenja i istanjenja koštanog tkiva. Kao kasne komplikacije, pojavljuje se hronična infekcija, acetabularna erozija i protruzija i aseptično uleganje stema. Destruktivni osteolitički proces izaziva dezintegraciju kosti i stvara uslove za migraciju i protruziju proteze.<sup>3,4</sup> Acetabularna protruzija proteze je težak i izazovan hirurški problem, specijalno kada proteza migrira

u karlicu i vrši pritisak na neurovaskularne elemente, i to na a. i v. iliaca i n. femoralis.

Na osnovu rastućeg broja primarne implantacije proteze kuka – do 2030. godine predviđa se porast od 174%, a broj revizionih operacija na acetabulumu će biti veliki.<sup>5,6</sup> Na osnovu podataka iz Nemačkog registra za protezu, više od 25% revizione hirurgije na zglobo kuka radi se zbog erozije i liziranja acetabuluma.<sup>7</sup>

Acetabularna protruzija proteze nastaje zbog erozije zida acetabuluma što stvara uslove za intrapelvičnu migraciju proteze. U ređim slučajevima nastaje i destrukcija prednjeg i/ili zadnjeg stuba acetabuluma što dovodi do velike destrukcije i dezintegracije karlice.<sup>8</sup> Incidenca intrapelvične migracije endoproteze je mala, a inicijalni faktor je hronična infekcija. Destruktivni osteolitički proces dovodi do dezintegracije acetabularne celine, liziranja zidova i stubova i tako se stvaraju uslovi za migraciju proteze u karličnu duplju.<sup>9</sup>

Postoje mnoge klasifikacije defekta acetabuluma. Paprosky sistem je opisan 1994. godine.<sup>10</sup> On bazira na nedostatku zida acetabuluma i sposobnosti prednjeg i zadnjeg stuba da nose protezu. Defekt tip 1 ima mali gubitak kosti, intaktan zid i nema migracije proteze. Defekt tip 2 ima gubitak zida ali stubovi su intaktni. On ima podtipove: tip 2A ima gubitak gornjeg, tip 2B superrolateralnog i 2C medijalnog zida acetabuluma. Defekt tip 3 pokazuje veliki gubitak kosti i destrukciju acetabuluma. Podtip 3A ima blagi gubitak medijalnog zida i zadnjeg stuba, a podtip 3B prikazuje kompletну destrukciju medijalnog zida i zadnjeg stuba.

Paprosky sistem radiografski bazira na 4 radiografska parametra<sup>11</sup>:

- **Defekt radiološke suze:**

- T1 - intaktna,
- T2 - gubitak lateralne strane,
- T3 - gubitak medijalne strane.

- **Defekt os ischii:**

- I1 - nema,
- I2 - srednji, < 0,7 cm,
- I3 - veliki, >1,4cm.

- **Kohlerova linija:**

- K1 - intaktna,
- K2 - prekinuta.

- **Gornji defekt:**

- S1 - minimalan,
- S2 - srednji, < 3 cm,
- S3 - veliki, >3cm.

Veličina i težina koštane destrukcije acetabuluma utvrđuje se intraoperativno, i na osnovu toga se vrši procena primene adekvatne metode. Uvek treba primeniti odgovarajući koštani grefon i model acetabuluma prema zahtevima koštanog defekta.

Ciljevi revizije kod protruzije proteze su: rekonstrukcija koštanog defekta, stabilizacija acetabularne komponente, restauracija centra rotacije zgloba kuka, mehanička fiksacija sa preventijom migracije, dislokacije i gubitka koštane mase, rekonstrukcija obima pokreta i biomehaničke zgloba kuka i normalizacija i izjednačavanje dužine ekstremiteta.<sup>12,13</sup> Da bi se postigli ovi ciljevi, neophodno je preoperativno planiranje, kao i posedovanje koštane banke i mnogih vrsta i tipova protetskog materijala kako bi se ugradio pravi aloplastični sistem.

## PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac, star 76 godina, aprila 2018. godine, mehaničkim padom zadobio je prelom vrata desne butne kosti i operisan u drugoj ustanovi. Ugrađena je biartikularna proteza. Nije pušač, nema dijabet, nije imao moždani udar, ima povišeni krvni pritisak i blagi oblik ishemije srca. Osposobljen je za hod bez štaka posle 4 meseca. Od oktobra iste godine oseća bol u kuku, šepanje pri hodu i povremeno povećanje temperaturе. Na mestu operativnog ožiljka primetio je otok, bol i crvenilo. Lečen je antibiotskom terapijom, ali stanje se nije promenilo. Decembra 2018. godine, primljen je u bolnicu i urađena je nova hirurška intervencija sa obimnim ispiranjem i postavljanjem protočne drenaže, ista je funkcionala 4 dana. Uz antibiotsku terapiju prema antibiogramu došlo je do smirivanja zapaljenja, ali posle 4 meseca došlo je do pogoršanja stanja i lokalnog zapaljenja. Aprila 2019. go-

dine opet je primljen u bolnicu i postavljena nova protočna drenaža. Stanje se opet smirilo, ali od novembra počinju isti problemi.

Februara 2020. godine primljen je u Kliniku za ortopediju u Nišu. Na AP radiološkom snimku kuka nađena je protruzija kuka III stepena (Sotelo - Garza and Charnly 1978)<sup>14</sup>, evidentan je veliki gubitak medijalnog i gornjeg zida acetabuluma (slika 1). Indikatori inflamacije su bili veliki: SE – 52 mm/h i CRP – 36 mg/litar. Urađen je operativni zahvat i vađenje endoproteze (slika 2).

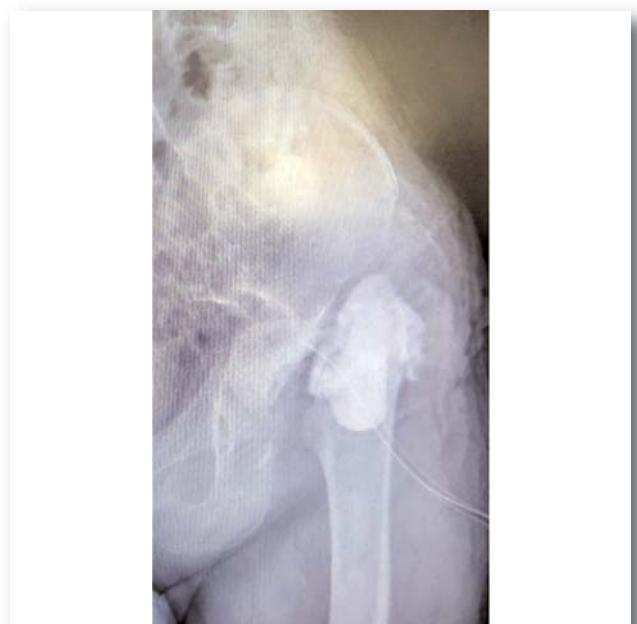


**Slika 1.** AP radiološki snimak desnog kuka sa protruzijom proteze (Paprosky tip 3A)



**Slika 2.** Izvađen stem iz femura sa cementom

Uklonjen je infektivni detritus, očišćeno je dno acetabuluma, uz oprez da se ne povredi intrapelvični sadržaj. Pseudomembrana acetabuluma je debela, dosta čvrsta i nismo je uklonili i služi kao barijera. Purulentan sadržaj i tkivo poslati su na bakteriološki i histološki pregled. Iz medулarnог kanala femura izvađen je cement, a potom je urađeno obimno ispiranje medулarnог kanala i acetabularne šupljine fiziološkim rastvorom, hidrogen-peroksidom i rastvorom joda (Betadine). Nađen je veliki koštani defekt na dnu i na medijalnom i gornjem zidu acetabuluma. Prednji stub acetabuluma je intaktan, a zadnji je trpeo pritisak glave proteze pa je blago erodiran, ali je stabilan i ceo. Napravljen je cementni spejser za femoralni kanal i acetabulum (slika 3). Upotrebljen je koštani cement Palacos R koji u kesici sadrži 3 g Vancomycina i 2 g Gentamycina.<sup>15</sup> Spejser za femur postavljen je u koštani kanal i u predelu trohanternog masiva, a za acetabulum je napravljena lopta od cementa i veoma pažljivo bez pritiska, obloži se preostali zid acetabuluma, a pseudomembrana sprečava prodror cementa u karličnu duplju.

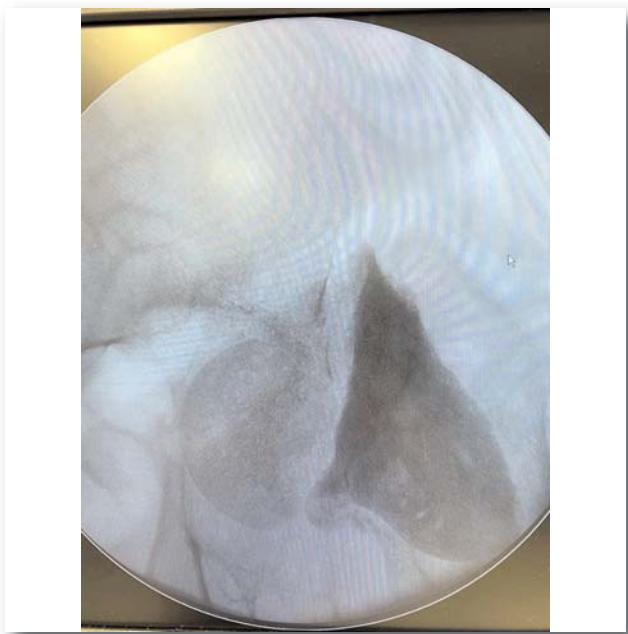


**Slika 3.** Cementni spejser za femoralni kanal i acetabulum

Posle operacije, pacijent je dobio antibiotsku terapiju prema antibiogramu – infuzioni rastvor ceftriaksona (Azaran) 1g 6 nedelja, a potom Ciprofloxacin 500 mg na 8h. Posle sedam dana

pacijent je ospozobljen za hod uz pomoć štaka sa osloncem na nogu, zbog skraćenja noge, navikavanje na hod je išlo teško, ali pacijent je to prihvatio jer nije imao bolove.

Drugi operativni zahvat urađen je na osnovu kliničkog i biohemijskog statusa pacijenta. Kada je SE bila ispod 30 mm/h i CRP manji od 3 mg/litar, obustavili smo antibiotsku terapiju. Posle 4 meseca, početkom juna, uradili smo reoperaciju. Izvaden je cementni spejser, uvek u sitnim delovima, da ne bi došlo do oštećenja kosti za koju se cement zalepio, a potom rimerom pažljivo pripremimo i osvezimo acetabulum i medularni kanal femura. Uočili smo veliki defekt na acetabulumu (Paprosky IIIA) i za plasiranje acetabularne komponente endoproteze bila je neophodna rekonstrukcija koštanog defekta (slika 4).



Slika 4. Defekt acetabuluma, intraoperativno

### Autorova hirurška tehnika operacije

Za nadoknadu koštanog defekta iskorišćena je glava femura, smrznuta na  $-80^{\circ}\text{C}$  u koštanoj banci, a pri uzimanju od donora urađeni su bakteriološki i serološki testovi. Kortikalni i hrska-vični deo se skida sa allografta. Zbog defekta na dnu acetabuluma allograft smo pripremili na poseban način. Sa kalote glave isečemo deo koji svojom veličinom odgovara defektu acetabuluma. Iz središnjeg dela koštanog isečka izvadimo

spongiozni materijal i usitnimo ga na male komade, do 1cm veličine, a onda adekvatnim rimerima obradimo unutrašnjost grefona (slika 5a, 5b).



Slika 5a, 5b. Koštan i sečak uzet sa smrznute femoralne glave i njegova priprema za adekvatnu nadoknadu koštanog defekta acetabuluma

Sa velikom pažnjom, istanjimo zid isečka glave, a potom napravimo veliki broj rupa Kirschnerovom iglom, oprezno, da ne dođe do loma grefona. Da bi minimizovali imunološki odgovor, allograft operemo u slani rastvor da bi eliminisali mast i krv donora, potom sve ovo potopimo u posudi gde je krv pacijenta i to stoji 5-6 min. Tako pripremljeni grefon postavi se u acetabulum, a oko njegovog oboda i u dnu, dodamo sitan spongiozni materijal. Rimerima pripremimo ležište za postavljanje adekvatnog acetabuluma, pritisak i rimovanje je umereno i veoma

oprezno da ne dođe do utiskivanja grefona u karličnu duplju (slika 6).



**Slika 6.** Postavljanje pripremljenog grafta. Peanom se vrši njegova adaptacija i pravilno pozicioniranje kako bi prekrili koštanu defekt acetabuluma

Postavili smo veliki acetabulum, a njegov obod se oslanja na sačuvani prsten koštanog tkiva acetabuluma. Da bi postigli stabilnost grefona i acetabuluma postavili smo bescementni press-fit revizioni acetabulum sa dodatnim šrafovima za fiksaciju (Trabecular Metal Modular Acetabular Sistem Cup - Zimmer, Inc), sa 45° inklinacije i 20° anteverzije. Potom smo izvadili spejser iz femoralnog kanala i postavili adekvatan bescementni stem (slika 7).

Postoperativno, dali smo antibiotik za 3 dana, odmah je uključen fizioterapeut i posle 8 dana pacijent je otpušten kući. Posle 6 nedelja dozvoljen je lagani oslonac na operisanu nogu, a pun oslonac posle 3 meseca. Indikatore inflamacije pratili smo na 7 dana, 6 nedelja i 3 meseca. Nije bilo povećanja vrednosti ovih parametara.

Funkcionalnu ocenu kuka smo procenili po Harris Hip Scor (HHS).<sup>16</sup> Rezultat je dobar, od 53 poena na prijemu, posle 6 meseca ima 87.



**Slika 7.** Ugrađena reinterventna proteza desnog kuka, bescementni press – fit revizioni acetabulum sa dva fiksaciona šrafa.

## DISKUSIJA

Acetabularna protruzija proteze je kasna komplikacija, a glavni razlog protruzije je infekcija.<sup>3,4</sup> Neretko, i veliko rimovanje acetabuluma oslabi njegove zidove i tako se stvore uslovi za protruziju.

Precizna klasifikacija acetabularnog defekta predstavlja veliki problem. U literaturi postoji veći broj klasifikacionih sistema: Paprosky klasifikacija<sup>10</sup>, D'Antonio et al. klasifikacija<sup>17</sup>, Gustilo, Pasternak klasifikacija<sup>18</sup>, Gross et al. klasifikacija.<sup>19</sup>

Periprotetska infekcija je glavni faktor protruzije proteze, a njena dijagnostika je teška. American Academy of Orthopedic Surgons<sup>20</sup> za tačnu dijagnozu preporučuje artroskopsku aspiraciju sadržaja kuka i praćenje parametara infekcije – SE i CRP. Cilj tretmana je eradikacija infekcije, rekonstrukcija funkcije, stabilizovanje i obezboljenje zgloba kuka.<sup>21</sup> Da bi se ovi ciljevi postigli, neophodno je raditi reviziju proteze kuka u dve etape, a to smo i mi uradili.

Rekonstrukcione potrebe i mogućnosti su različite. Kod velikih koštanih defekata preporučuje se upotreba koštanog grefona i metalne mreže ili ojačanje prstena antiporotičnim kave-

zom.<sup>22-24</sup> Papreski et al.<sup>10</sup> koristili su strukturalni koštani graft. Kod manjih koštanih defekata tipa 1 i 2 upotrebljavali su veliki bescementni acetabulum sa sitnim koštanim graftom. Kod velikih defekata koristi se ekstra veliki "jumbo"acetabulum.<sup>25</sup> Može se upotrebiti i duguljasti, ovalni acetabulum<sup>26</sup>, i još druge metode, tj. različiti oblici konstruisani po ideji i potrebi mnogih autora.

Uloga i značaj alografta je velika i neophodna. On popunjava koštani defekt, pravi celinu acetabuluma i omogućava veliko naleganje acetabularne komponente na kost. Faktori inkorporacije koštanog grefona uključuju sledeće uslove: fiksacija koštanog grafta za osnovnu kost – šrafom ili adekvatnim pritiskom acetabuluma; odnos površina između kosti i grafta i njegova utisnutost; vaskularizacija osnovne kosti; opterećenje grefona pri vertikalizaciji; veličina i struktura grafta.<sup>27</sup>

Naša metoda pravljenja koštanog grafta odgovara ovim zahtevima. Dobro naleže na osnovnu kost, dosta je jaka i otporna na opterećenje, ima veliki broj perforacija što omogućava prodor vaskularne mreže u graft i njegovo transformisanje u novu kost<sup>28</sup>, pravi odličnu mehaničku barijeru i potporu karličnom prstenu premošćavajući defekt iscelo gradeći njegovu celinu.

## LITERATURA

- Sierra RJ, Cabanela ME. Conversion of failed hip hemi-arthroplasties after femoral neck fractures. *Clin Orthop.* 2002;399:129–39.
- Haidukewych G J, Israel T A, Berry D J. Long-term survivorship of cemented bipolar hemiarthroplasty for fracture of the femoral neck. *Clin Orthop.* 2002; 403:118–26.
- Cameron HU, Hood-Szivek P, Turner R. Femoral head migration after single assembly total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;(164):230–3.
- Stiehl JB. Acetabular prosthetic protrusion and sepsis: case report and review of the literature. *J Arthroplasty.* 2007;22(2):283–8.
- Fabio Mancino, Giorgio Cacciola, Vincenzo Di Matteo, Davide De Marco, Alexander Greenberg, Carlo Perisano, Malahias MA, Peter K. Sculco, Giulio Maccauro, and Ivan De Martino. Reconstruction options and outcomes for acetabular bone loss in revision hip arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia).* 2020 Jun 29; 12(Suppl 1): 8655.
- Nieminen J, Pakarinen TK, Laitinen M. Orthopaedic reconstruction of complex pelvic bone defects. evaluation of various treatment methods. *Scand J Surg* 2013;102:36-41.
- Mohamed Ghanem, Dirk Zajonz, Christoph-Eckhard Heyde, Andreas Roth. Revision arthroplasty of the acetabular cup based on 3-point fixation. *Orthopade.* 2020; 49(5): 432–442.
- Scott M. Sporer, John J. Bottros, Jonah B. Hulst, Vamsi K. Kancharla, Mario Moric, Wayne G. Paprosky, Acetabular Distraction: An Alternative for Severe Defects with Chronic Pelvic Discontinuity? *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Nov; 470(11): 3156–3163.
- Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J BoneJoint Surg Am.* 1995;77(10):1576–88.
- Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty.* 1994;9:33.
- Raymond Yu, Jochen G. Hofstaetter, Thomas Sullivan, Kerry Costi, Donald W. Howie, Lucian B. Solomon, Validity and Reliability of the Paprosky Acetabular Defect Classification. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jul; 471(7): 2259–2265.
- Fabio Mancino, Giorgio Cacciola, Vincenzo Di Matteo, Davide De Marco, Alexander Greenberg, Carlo Perisano, Malahias MA, Peter K. Sculco, Giulio Maccauro, Ivan De Martino. Reconstruction options and outcomes for acetabular bone loss in revision hip arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia).* 2020 Jun 29; 12 (Suppl 1): 8655.
- Joong-Myung Lee, Tae-ho Kim. Acetabular Cup Revision Arthroplasty Using Morselized Impaction Allograft. *Hip Pelvis.* 2018 Jun; 30(2): 65–77.
- Sotelo-Garza A, Charnley J. The results of Charnley arthroplasty of the hip performed for protrusio acetabuli. *Clin Orthop.* 1978;132:12–18.
- M. S.Ibrahim, H.Twaij, F. S.Haddad. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty. A comparative study. *Bone Joint J.* 2018 Jan; 100-B (1 Supple A): 3–8.
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51:737–755.
- D'Antonio JA, Capello WN, Borden LS, et al. Classification and management of acetabular abnormalities in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;243:126.
- Gustilo RB, Pasternak HS. Revision hip arthroplasty with titanium ingrowth prosthesis and bone grafting for failed cemented femoral component loosening. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;235:111–119.
- Gross AE, Allan DG, Catre M, et al. Bone grafts in hip replacement surgery. The pelvic side. *Orthop Clin North Am.* 1993;24:679.
- Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW. American Academy of Orthopaedic Surgeons, et al: American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(14):1355–1357.

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 1

januar-mart/2021.

21. Kuzyk PR, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, et al. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: techniques, controversies, and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(3):153–64.
22. Buttaro MA, Comba F, Pusso R, Piccaluga F. Acetabular revision with metal mesh, impaction bone grafting, and a cemented cup. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:2482-90.
23. Garcia-Cimbrelo E, Cruz-Pardos A, Garcia-Rey E, Ortega-Chamarro J. The survival and fate of acetabular reconstruction with impaction grafting for large defects. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3304-13.
24. Baauw M, Van Hooff ML, Spruit M. Current construct options for revision of large acetabular defects: A systematic review. *JBJS Rev* 2016;4:e2.
25. Whaley AL, Berry DJ, Scott Harmsen W. Extra-large uncemented hemispherical acetabular components for revision total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg -Ser A* 2001;83:1352-7.
26. Desai AS, Dramis A, Board TN, et al. Acetabular revision surgery with the uncemented oblong BOFOR Cup -Early to midterm results. *HIP Int* 2012;22:280-5.
26. Lee JM, Roh JY, Lee JH, Wang WJ, Kim HM. Fate of morselized impaction allograft used for the defect of acetabulum in revision total hip arthroplasty. *J Korean Musculoskeletal Transplant Soc.* 2004;4:104–11
27. Mladenović D.: Vaskularizacija kostiju i osteosinteza. Leskovac, 2000.

## EDUKACIONI RADOVI

## NEVARIKOZNA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA DIGESTIVNOG TRAKTA

**Andela Stojanović<sup>1</sup>, Vesna Brzački<sup>2</sup>, Miomir Stojanović<sup>3</sup>, Saša Grgov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Opšta bolnica Leskovac (lekar na stažu)

<sup>2</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

<sup>3</sup> Opšta bolnica Leskovac, Služba za interne bolesti sa dermatovenerologijom, Odeljenje gastroenterologije sa hepatologijom, Leskovac, Srbija

### SAŽETAK

Svako krvarenje u lumen gastrointestinalnog trakta (GIT) nezavisno od uzroka krvarenja, naziva se gastrointestinalno krvarenje. Zbog važnosti dijagnostičkog i terapijskog pristupa krvarenja iz digestivnog trakta mogu se podeliti prema anatomskej lokalizaciji na krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT (od usne duplje do Treitzovog ligamenta) i krvarenja iz distalnog segmenta GIT (od Treitzovog ligamenta do anusa). Krvarenja iz gastrointestinalnog trakta predstavljaju hitna medicinska stanja koja su često razlog bolničkog lečenja, i rezultuju velikom stopom morbiditeta i velikim troškovima lečenja. Incidencija krvarenja ima trend rasta u regionima sa lošim socioekonomskim standardom. Stopa mortaliteta i pored rasta broja pacijenata skoro da je nepromenjena poslednje 4 decenije. Mnogobrojni etiološki faktori mogu da dovedu do krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT, kao što je peptički ulkus kao najčešći uzrok krvarenja, zatim gastroduodenalne erozije, ezofagitis i mnoga druga stanja. Pacijenti sa krvarenjem iz proksimalnog segmenta GIT mogu ispoljiti veoma dramatičnu kliničku sliku sve do razvoja hipovolemijskog šoka, dok sa druge strane mogu biti asimptomatski odnosno oligosimptomatski. Dijagnostički postupci kojima se postavlja dijagnoza kod pacijenata sa krvarenjem iz GIT temelje se na anamnestičkim podacima, fizikalnom pregledu, laboratorijskim analizama i instrumentalnim ispitivanjima. Iako su principi lečenja svih pacijenata sa krvarenjem iz gornjeg dela GIT-a slični, postoji poseban pristup koji zavisi od hemodinamske stabilnosti pacijenta. U zavisnosti od procenjene ozbiljnosti krvarenja primenjuje se konzervativna terapija, kao što je upotreba lekova tipa inhibitora protonске pumpe (IPP), kao i endoskopska terapija koja spada u prvu liniju lečenja krvarenja iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta.

Ključne reči: krvarenje, proksimalni segment digestivnog trakta

### SUMMARY

Any bleeding into the lumen of the gastrointestinal tract (GIT), regardless of the cause of the bleeding, is called gastrointestinal bleeding. Due to the importance of the diagnostic and therapeutic approach, bleeding from the digestive tract can be divided according to anatomical localization: bleeding from the proximal segment of GIT (from the oral cavity to the Treitz ligament) and bleeding from the distal segment of GIT (from the Treitz ligament to the anus). Bleeding from the gastrointestinal tract is an urgent medical condition that is often the reason for hospital treatment, and results in a high morbidity rate and high treatment costs. The incidence of bleeding has a growth trend in regions with poor socioeconomic standards. Despite the increase in the number of patients, the mortality rate has remained almost unchanged in the last four decades. Numerous etiological factors can lead to bleeding from the proximal segment of the GIT, such as peptic ulcer as the most common cause of bleeding, then gastroduodenal erosions, esophagitis, and many other conditions. Patients with bleeding from the proximal segment of the GIT may exhibit a very dramatic clinical picture, while on the other hand they may be asymptomatic or oligosymptomatic. Diagnostic procedures for diagnosing patients with GIT bleeding are based on anamnestic data, physical examination, and laboratory analyzes and instrumental tests. Although the principles of treatment of all patients with upper GIT bleeding are similar, there is a special approach that depends on the patient's hemodynamic instability. Depending on the estimated severity of bleeding, proton pump inhibitor (PPI) type drugs are used, as well as endoscopic therapy, which belongs to the first line of treatment of bleeding from the proximal segment of the GIT.

Key words: bleeding, proximal segment of the GIT

### UVOD

Gastrointestinalna krvarenja zbog dramatične kliničke slike i potrebotom za urgentnim terapijskim i dijagnostičkim pristupom, spadaju u red

visokih prioriteta prehospitalnog i hospitalnog lečenja. Svako krvarenje u lumen gastrointestinalnog trakta (GIT), nezavisno od uzroka krvarenja, naziva se gastrointestinalno krvarenje. Zbog važnosti dijagnostičkog i terapijskog pristupa, krvarenja se prema anatomskej lokalizaciji mogu podeliti na:

Adresa korespondenta: Doc. dr Vesna Brzački, Klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

E-mail: brzackiv@gmail.com

- 1) Krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT-a (od usne duplje do Treitzovog ligamenta)
- 2) Krvarenja iz distalnog segmenta GIT-a (od Treitzovog ligamenta do anusa).

Krvarenja iz proksimalnog segmenta mogu biti varikozna (izazvana krvarenjem iz variksa jednjaka ili želuca) i nevarikozna.

## EPIDEMIOLOGIJA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA GIT

Incidenca krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT iznosi 50-100 bolesnika na 100000 stanovnika godišnje, otprilike 1 na 1000 stanovnika u razvijenim zemljama.<sup>1-3</sup> Incidenca krvarenja ima trend rasta u regionima sa lošijim socioekonomskim standardom, značajno je veća kod muškaraca i kod starije populacije.

Stopa mortaliteta se u svetu kreće od 0,8% do 14%, dok se u Srbiji kreće od 13% do 14%, i skoro je nepromenjena poslednje 4 decenije.<sup>4-6</sup>

## ETIOLOGIJA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA GIT

Najčešći uzroci koji dovode do krvarenja iz proksimalnog segmenta su sledeći:

- 1) **Peptički ulkus**, koji predstavlja uzrok krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT, u 35% do 50% slučajeva.

Ulkusi mogu biti akutni i oni su najčešće izazvani egzogenim patogenetskim faktorima poput stresa i upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i hronični koji se najčešće vezuju za duodenalnu lokalizaciju.<sup>7,8</sup> Morfološki mogu biti solitarni i multipli, sa ili bez okolne inflamacije, što zavisi od prisustva Helicobacter pylori (H. pylori) infekcije, koja je kod želudačnog ulkusa prisutna u 70% slučajeva, a kod duodenalnih ulkusa u 90% slučajeva.

Kod 80% pacijenata sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa krvarenje prestaje spontano.

Međutim kod četvrte pacijenata sa krvarenjem iz proksimalnog segmenta GIT recidiv krvarenja se javlja nakon 24-48h, a 12% pacijenata i nakon endoskopske intervencije mora biti podvrgnut hiruškom tretmanu.<sup>9</sup> Pacijenti sa kr-

varećim želudačnim ulkusom tri puta češće imaju recidiv krvarenja nego pacijenti sa duodenalnim ulkusom i tri puta češće zahtevaju hiruršku intervenciju.

### 2) Cameronove lezije

Predstavljaju linearne erozije ili ulceracije sluzokože želudačnih nabora na mestu impresije diafragme kod osoba koje imaju veliku hijatinsnu herniju. Etiološki faktor ovih lezija je mehanička trauma ili lokalna ishemija.<sup>10</sup>

### 3) Ezofagitis i ezofagealni ulkus

Ova oboljenja mogu biti uzrok krvarenja u 5% do 15% slučajeva. Težak gastreozofagealni refluks i zloupotreba alkohola su dva najčešća faktora rizika za ezofagitis koji može da se komplikuje krvarenjem.<sup>11,12</sup>

### 4) Mallory-Weiss sindrom

Ova promena najčešće nastaje kao posledica upornih povraćanja, karakteriše se rascepom mukoze i submukoze na distalnom delu jednjaka. Uzrok je krvarenja u 5% slučajeva.<sup>11,12</sup>

### 5) Vaskularne malformacije

Vaskularne malformacije čine 5% slučajeva krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT. Dieulafoyeva lezija predstavlja krvarenje iz abnormalno velike submukozne arterije koja prodire u mukozu, najčešće u fundusu želuca, ali se može naći i na drugim mestima. S obzirom na to da su ova krvarenja najčešće masivna i rekuren-tna, predstavlja jedan od najopasnijih i potencijalno smrtonosnih izvora krvarenja. Dijagnoza Dieulafoyeve lezije se često veoma teško postavlja. Zbog intermitentnog krvarenja, dijagnoza pri inicijalnoj endoskopiji se postavlja u oko 60% slučajeva, te je često neophodno ponavljanje endoskopije.<sup>13</sup> Angiodisplazija predstavlja arteriovensku malformaciju sa dilatiranim krvnim sudovima sluzokože i submukoze.<sup>14</sup>

### 6) Retki uzroci krvarenja

Čine 5% slučajeva krvarenja iz GIT-a (aortoenterična fistula, hemobilija) i krvarenje iz drugih regija koje se manifestuje zbog progutane krvlji kao krvarenje iz digestivnog trakta (epistaksia, hemoptizija, maksilofacialne povrede).

## KLINIČKA SLIKA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA GIT

Klinički znaci manifestnog krvarenja iz proksimalnog segmenta GIT-a zavise od intenziteta i brzine krvarenja. Pacijenti mogu ispoljiti veoma dramatičnu kliničku sliku sve do razvoja hipovolemijskog šoka, dok sa druge strane mogu biti asimptomatski odnosno oligosimptomatski.

Na krvarenje iz GIT-a ukazuju sledeći objektivni znaci:

### HEMATEMEZA (haematemesis)

Definiše se kao povraćanje sveže crvene krvi i/ili sadržaja izgleda taloga kafe. Lezija je proksimalno od Treitzovog ligamenta. Hematemeza je uvek alarmantan znak i ukazuje na obilno i profuzno krvarenje. Gubitak krvi je oko 1000 ml.<sup>15-17</sup>

### MELENA (melaena)

Predstavlja pasažu crne, tečne, putridne stoliće i znak je aktuelnog krvarenja.

Formirana crna stolica (stara melena) ukazuje na to da je pacijent krvario, ali je krvarenje prestalo. Prosečan gubitak krvi koji dovodi pacijenta lekaru je oko 500 ml.<sup>18-20</sup>

### HEMATOHEZIJA (hematochesio)

Predstavlja prolazak sveže svetle krvi ili ugruška kroz rektum, sa stolicom ili bez nje. Teška krvarenja iz gornjih partijs GIT-a sa masivnim i brzim prolaskom krvi kroz creva se mogu manifestovati kao hematohezija u 2% slučajeva.<sup>21,22</sup>

**OBJEKTIVNI ZNACI ZNAČAJNOG KRVARENJA** se mogu manifestovati kao bolovi u stomaku, vrtoglavica, gubitak svesti, bledilo, malaksalost, kratak dah, ubrzani puls i pad krvnog pritiska.

## DIJAGNOSTIKA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA GIT

Dijagnostički postupci kojima se postavlja dijagnoza kod pacijenata sa krvarenjem iz proksimalnog segmenta GIT-a temelje se na anamnestičkim podacima, fizikalnom pregledu, laboratorijskim analizama i instrumentalnim pregledima.

**Anamnestički podaci** na koje treba obratiti pažnju su:

- Priroda i dužina krvarenja, uključujući prebojenost stolice i/ili povraćenog sadržaja, učestalost pražnjenja creva odnosno povraćanja<sup>23-25</sup>
- Hronično ili povremeno uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), antikoagulantne terapije, inhibitorima ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI)<sup>23-25</sup>
- Anemija, gubitak u težini, bol u epigastriju i pozitivna porodična anamneza mogu ukazati na tumorski proces.<sup>24, 26, 27</sup>

**Elementi fizikalnog pregleda** podrazumevaju:

- Momentalno beleženje vitalnih parametra. Pad arterijske tenzije (TA) veći od 10 mm Hg ili uvećanje frekvence za više od 10 otkucaja u minuti ukazuje na gubitak krvi akutnog tipa veći od 800 ml (15% ukupnog cirkulatornog volumena)<sup>31-33</sup>
- Abdominalni, kardiopulmonalni, digitorektalni pregled
- Fizikalnim pregledom se može konstatovati uvećana i tvrda jetra, naglašen venski crtež, prisustvo ascita, palpabilni tumefakt u epigastrijumu.<sup>24, 26, 27</sup>

**Laboratorijska dijagnostika** podrazumeva:

- Hitno određivanje hemograma. Značajno je da inicijalni hemoglobin, odnosno hematokrit ne mora da predstavlja pravi stepen gubitka krvi s obzirom na to da nastupa hemokoncentracija. Vrednosti hematokrita opadaju kako ekstravaskularna tečnost ulazi u vaskularne prostore (izjednačavanje koncentracija između telesnih odeljaka tečnosti), te će se prikazati prave vrednosti tek nakon 24-72 časa od prestanka krvarenja.<sup>25, 27, 33</sup>
- Odrediti serumske elektrolite, nivo azotnih materija i kreatinin. Kod krvarenja iz gornjih partijs GIT, nivo ureje raste bez porasta kreatinina. Čini se da ovo nastaje kao posledica apsorpcije proteina iz krvi u gastrointestinalnom traktu i zbog dehidratacije.<sup>34</sup>
- Koagulacioni status (PT/PTT), posebno ukoliko postoji podatak u anamnezi o bolestima

jetre ili je pacijent uzimao antikoagulantnu terapiju.<sup>34</sup>

**Mikrobiološke i serološke analize** podrazumevaju:

- Uzimanje uzoraka sluznice želuca biopsijom endoskopskim putem za dokazivanje Helicobacter pylori (H. pylori) infekcije
- Za serološke analize uzima se uzorak krvi iz kojeg se kontrolišu markeri hepatitisa B i C (HbsAg, anti HCV)

Jedan od sistema koji se koristi za identifikaciju pacijentata sa rizikom od neželjenog ishoda nakon akutnog krvarenja iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta je Rockall Score koji je dostupan lekarima prehospitalnog i hospitalnog nivoa. Ima manju prognostičku vrednost ali je koristan u praksi (tabela 1).<sup>35</sup>

**Tabela 1.** Rockall skor

Rockall skor (preendoskopske vrednosti)				
Varijable	0	1	2	3
Godine	<60	60-79	>80	
Šok	Nema, TA >100 Puls < 100	Tahikardija, TA > 100 Puls > 100	Hipotenzija, TA < 100 Puls > 100	
Komorbiditeti	Nema	Nema	Ishemijska bolest srca, srčana insuf., druge značajne bolesti	Insuficijencija jetre, bubrežna insuficijencija

Zbir vrednosti 0,1 ili 2 je udružen sa dobrom prognozom, a vrednosti > 3 su udružene sa lošjom prognozom.

### Radiološka dijagnostika

**Rendgenski snimak srca i pluća** radi se kod pacijenata kod kojih lekar sumnja na aspiraciju želudačnog sadržaja ili postojanje kardiopulmonalne insuficijencije.<sup>36</sup>

**Rendgenski snimak abdomena**, indikovan je kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na perforaciju šupljeg organa (nalaz pneumoperitoneuma), opstrukciju ili dilataciju creva.<sup>36</sup>

**Kompjuterizovana tomografija (CT)** se izvodi retko, uglavnom kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na krvarenje iz abdominalnog tumora.<sup>36</sup>

**Ultrazvuk abdomena** je standardna dijagnostička metoda koju je preporučljivo raditi pre izvodjenja endoskopskog pregleda gornjih partija digestivnog trakta, zbog insuflacije vazduha u toku endoskopije.<sup>36</sup>

**Scintigrafija** služi za detekciju krvarenja brzine protoka većeg od 0,04 ml/min. Najčešće se koriste tehnecijumom obeleženi eritrociti. Ova metoda se u današnjoj eri endoskopije koristi izuzetno retko.<sup>36</sup>

**Angiografija** se kao dijagnostička metoda koristi vrlo retko i to prilikom nemogućnosti postavljanja dijagnoze endoskopskim putem. Prednost izvodjenja angiografije jeste da nije potrebno prethodno čišćenje creva pacijenta. Prilikom izvodjenja ove metode mogu nastupiti komplikacije poput pojave hematoma, tromboze femoralne arterije, ishemija creva i tranzitorni ishemijski atak (TIA).<sup>36,37</sup>

### Endoskopska dijagnostika

Gornja endoskopija je dijagnostički modalitet izbora za akutno krvarenje iz proksimalnog segmenta GIT-a. Endoskopija ima visoku osetljivost i specifičnost za lociranje i identifikovanje krvarećih lezija. Pored toga, jednom kada se identificuje lezija, terapijska endoskopija može da postigne akutnu hemostazu i spreči ponovljenja krvarenja kod većine pacijenata.<sup>38</sup> Za većinu pacijenata preporučuje se rana endoskopija (u roku od 24h), ali nije u potpunosti razjašnjeno da li rana endoskopija utiče na ishode lečenja, dok sa druge strane je neophodno angažovanje medicinskog resursa za izvođenje ovog vira dijagnostike.

Dijagnostičke i terapijske svrhe gornje endoskopije su otkrivanje i lokalizacija lezija, zaustavljanje krvarenja, otkrivanje polipa i drugih tumora, kao i uzimanje uzoraka za biopsiju, razlikovanje benignih od malignih lezija, dijagnostika H. pylori infekcije.

Uprkos svim prednostima endoskopskih metoda, mogu nastupiti i komplikacije, poput aspiracije sadržaja, perforacije, hipotenzije i poremećaja srčanog ritma. Ako postoji prisutnost hrane ili ugrušaka, endoskopska vizuelizacija je otežana. U tom slučaju napravi se lavaža želuca

fiziološkim rastvorom, da se izazove pražnjenje želuca ili se postavi nazogastrična sonda. Nakon 6-24 sata se ponovi endoskopija. Kada dođe do recidiva krvarenja kod pacijenta potrebno je ponoviti endoskopiju, a u slučaju neuspeha ponovne endoskopije radi se angiografija sa embolizacijom ili hirurški zahvat.<sup>38</sup>

Za određivanje stepena krvarenja iz ulkusa široko je prihvaćena u dijagnozi i prognozi bolesti Forrest klasifikacija (tabela 2, slika 1).<sup>39</sup>

**Tabela 2.** Modifikovana Forrest klasifikacija

#### Akutna hemoragija

Forrest I Arterijsko krvarenje u mlazu

Forrest II Slivajuće krvarenje

#### Znaci nedavne hemoragije

Forrest IIa Vidljiv krvni sud

Forrest IIb Adherentni koagulum

Forrest IIc Hematinom pokrivena lezija

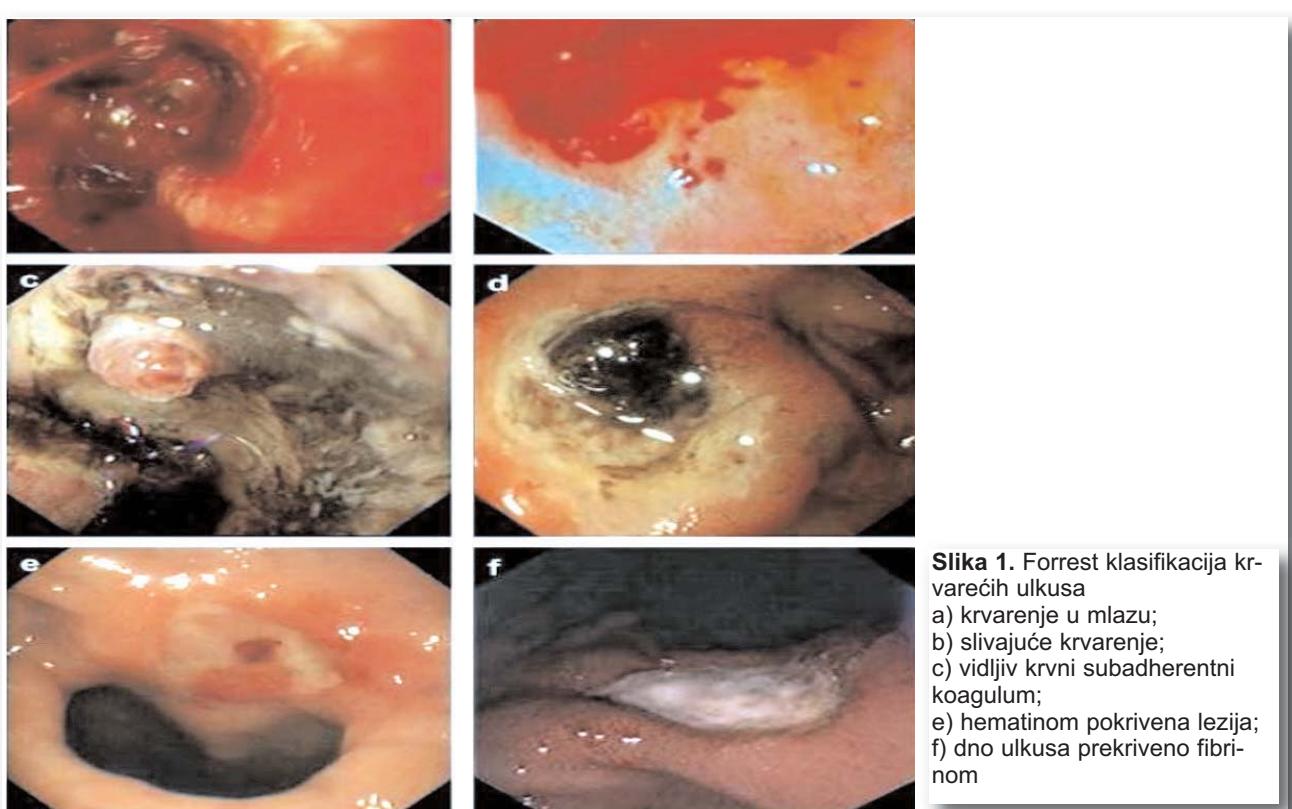
#### Lezije bez aktivnog krvarenja

Forrest III Nema znakova skorašnje hemoragije

Modifikovana Forrest-ova klasifikacija krvarčih ulkusa široko je prihvaćena za dijagnozu krvarenja i prognozu bolesti (slika 1). Aktivno krvarenje (Forrest Ia i Ib) ima visok rizik od nastavljanja kontinuiranog krvarenja. Stigmata krvarenja (Forrest IIa, IIb i IIc) nose rizik od recidiva krvarenja u različitim procentima i imaju veći značaj za gastrični, nego duodenalni ulkus. Pacijenti sa jednom epizodom ulkusnog krvarenja imaju doživotno dva puta veći rizik od nastanka recidiva krvarenja u odnosu na ostali deo populacije, dok pacijenti sa dve epizode krvarenja imaju više od 35% šansi da ponovo prokrvare.<sup>39</sup> Ulkusi koji su lokalizovani visoko na maloj krivini želuca ili na posteroinferiornom zidu bulbusa duodenuma imaju najveći rizik od rekrvarenja.

#### TERAPIJA KRVARENJA IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA GIT

Iako su principi lečenja svih pacijenata sa krvarenjem iz gornjeg dela GIT-a slični, postoji poseban pristup koji zavisi od hemodinamske nestabilnosti pacijenta. U zavisnosti od procenjene ozbiljnosti krvarenja, preduzimaju se određeni koraci.



Kod pacijenata kod kojih je procenjen gubitak volumena krvi veći od 25%-30%, sa izraženom hipotenzijom u miru (TA < 100 mm Hg), sa pulsom preko 120, brojem respiracija od 30 do 40, sa prisutnom zbuđenošću i uznemirenošću potrebno je odrediti vitalne parametre (TA, puls, respiracije, hitnu krvnu sliku i ako je moguće odrediti krvnu grupu).<sup>40</sup>

Obezbediti disajni put kako bi se sprečila aspiracija, uz neki vid oksigenoterapije.

Obezbediti najmanje dve venske linije, antekubitalne regije sa širokim promerom (14 ili 16G).<sup>41</sup>

Nadoknadu tečnosti treba započeti odmah i ne sme se odlagati dok se pacijent ne prebaci u jedinicu intenzivne nege, primeniti 1-2 l slanih rastvora (Ringer lactat).

Pacijentima sa aktivnim krvarenjem i hipo-volemijom može biti potrebna transfuzija crvenih krvnih zrnaca uprkos naizgled normalnom hemoglobinu, posebno ako pacijent ostaje hemodinamski nestabilan i nakon odgovarajuće nadoknade tečnosti. Pacijenti bez aktivnog krvarenja kod kojih dodje do stabilizacije nakon nadoknade tečnosti treba da prime transfuziju krvi ako je hemoglobin < 9 g/dl i ako imaju visok rizik za nastanak negativnog kardiovaskularnog ishoda ili ako je rizik nizak a hemoglobin < 8 g/dl.<sup>41</sup> Cilj transfuzije je da se hemoglobin održi na vrednostima veće od 9 g/dl za pacijente koji imaju rizik za nastanak neželenog ishoda u prisustvu anemije. To su pacijenti sa bolestima koronarnih arterija i pacijenti sa aktivnim krvarenjem. Ne postoji starosna granica za određivanje koji pacijenti treba da imaju hemoglobin >9 g/dl i zbog toga se odluka zasniva na prisustvu komorbiditeta. Za pacijente sa znacima ishemije, poželjno je održavanje hemoglobin na >10 g/dl.<sup>41,42</sup>

Pacijentima sa aktivnim krvarenjem i niskim brojem trombocita (<50000/mikroL) treba dati transfuziju trombocita. Ograničeni podaci sugeriraju da je gornja endoskopija kod pacijenata sa trombocitopenijom generalno sigurna, mada nije u potpunosti jasno da li postoji donja granica ispod koje endoskopiju treba odložiti.<sup>42</sup> Generalni pristup je izvodjenje gornje endosko-

pije ako je broj trombocita >20000/microL, ali ako se kod pacijenta sumnja na aktivno krvarenje, broj trombocita treba da se poveća na > 50000/microL pre izvođenja endoskopije.<sup>42</sup>

Pacijenti sa koagulopatijom koja nije posledica ciroze i sa produženim protrombinskim vremenom (INR>2,0) treba dati trasfuziju sveže smrznute plazme. Gornja endoskopija će se izvesti kada INR bude < 2,5. Jedinica sveže smrznute plazme treba da se daje nakon svake četiri jedinice eritrocita jer oni ne sadrže faktore koagulacije.<sup>42</sup> Pod uslovom da je pacijent hemodinamski stabilan, hitna endoskopija može da se izvede istovremeno sa transfuzijom. Međutim, kod pacijenata kod kojih je INR>2,5 treba pokušati korekciju vrednosti INR na <2,5 pre početka endoskopije. Ovaj pristup je zasnovan na podacima koji sugerisu da je endoskopija sigurna kod pacijenata koju imaju umerenu antikoagulaciju.<sup>42</sup>

Pristup lekovima je sličan kod pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću u poređenju sa pacijentima koji su hemodinamski stabilni. Pacijenti primljeni u bolnicu sa akutnim krvarenjem iz priksimalnog segmenta GIT-a obično se leče inhibitorima protonskog pumpa (IPP). Optimalan pristup kod primene IPP pre endoskopije nije u potpunosti jasan. Opcije uključuju davanje IPP intravenski svakih 12h ili započinjanje kontinuirane infuzije. Generalni pristup je davanje Pantoprazola u dozi od 80 mg u bolusu pacijentima sa znacima aktivnog krvarenja (hematemiza, hemodinamska nestabilnost), zatim se endoskopija vrši u narednih 12h. Međutim, ako se endoskopija odloži, 12 sati kasnije treba dati drugu dozu IPP intravenski (npr. pantoprazol u dozi od 40 mg).<sup>43</sup> Pacijentima kod kojih se krvarenje zaustavilo (hemodinamski stabilni sa melenom) dajemo pantoprazol u kontinuiranoj infuziji 8 mg/kg tt/72h, pri čemu će naknadno doziranje zavisiti od endoskopskog nalaza. Nekoliko studija je ispitivalo ulogu supresije kise-line koja se daje pre i posle endoskopije. U uslovima aktivnog krvarenja iz gornjeg GIT koje je izazvano krvarećim ulkusom, nije pokazano da primena antagonist-a H2 receptora značajno smanjuje stopu pojave ponovnog krvarenja.

Suprotno tome visoka doza IPP primjenjenih intravenski značajno smanjuje stopu ponovnog krvarenja i dužinu boravka u bolnici. IPP takođe mogu izazvati hemostazu kod pacijenata sa lezijama koje nisu ulkusi. To se verovatno događa jer neutralizacija želudačne kiseline dovodi do stabilizacije krvnih ugrušaka.<sup>43</sup>

Prokinetički agensi - eritromicin i metoklopramid su proučavani kod pacijenata sa akutnim krvarenjem iz proksimalnog segmenta GIT. Cilj upotrebe prokinetičkih agenasa je poboljšanje vizuelizacije želuca za vreme endoskopije odstranjuvanjem krvi, ugrušaka i ostataka hrane. Predlaže se da se eritromicin razmotri kod pacijenata kod kojih je verovatno da imaju veliku količine hrane u želucu, poput onih sa jakim krvarenjem. Razumna doza je 3 mg/kg intravenski tokom 20 do 30 minuta, 30 do 90 minuta pre endoskopije. Eritromicin pospešuje pražnjenje želuca na osnovu njegove sposobnosti da bude agonist motilinskih receptora.<sup>44</sup> Korišćenje eritromicina za poboljšanje vizuelizacije želuca je proučavano u najmanje četiri randomizovana kontrolisana ispitivanja. Studije su sugerisale da pojedinačna doza intravenskog eritromicina data 20 do 120 minuta pre endoskopije može značajno poboljšati vidljivost, skratiti vreme endoskopije i smanjiti potrebu za ponovljenu endoskopiju.<sup>44</sup>

**Tabela 3.** Glasgow-Blatchford skor

Glasgow-Blatchford score		Modified Glasgow-Blatchford score (mGBS)	
Factor	Score	Factor	Score
Blood urea (mmol/L)		Blood urea (mmol/L)	
≥ 6.5 < 8.0	2	≥ 6.5 < 8.0	2
≥ 8.0 < 10.0	3	≥ 8.0 < 10.0	3
≥ 10.0 ≤ 25.0	4	≥ 10.0 ≤ 25.0	4
≥ 25	6	≥ 25	6
Hemoglobin(g/dl) for men		Hemoglobin(g/dl) for men:	
≥ 12.0 < 13.0	1	≥ 12.0 < 13.0	1
≥ 10.0 < 12.0	3	≥ 10.0 < 12.0	3
< 10.0	6	< 10.0	6
Hemoglobin(g/dl) for women		Hemoglobin(g/dl) for women	
≥ 10.0 < 12.0	1	≥ 10.0 < 12.0	1
< 10.0	6	< 10.0	6
Systolic blood pressure (mm Hg)		Systolic blood pressure (mm Hg)	
100–109	1	100–109	1
90–99	2	90–99	2
< 90	3	< 90	3
Pulse ≥ 100 (per min)	1	Pulse ≥ 100 (per min)	1
Presentation with melena	1		
Presentation with syncope	2		
Hepatic disease	2		
Cardiac failure	2		
Maximum score	23	Maximum score	16

Endoskopska terapija spada u prvu liniju lečenja krvarenja iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta. Endoskopska terapija nevarikoznih krvarenja iz proksimalnog segmenta gastrointestinalnog trakta podrazumeva primenu termalne, injekcione, mehaničke ili kombinovane terapije. Termalna terapija može biti kontaktna (heater proba, multipolarna elektrokoagulacija) i nekontaktna (laser i argon plazma koagulacija). Injekciona terapija sprovodi se najčešće rastvorom adrenalina, 1:10000, ređe se koriste prokoagulansi (fibrin, humani thrombin), sklerozantna sredstva (etanolamin, 1% polidokanol), 98% alkohol. Mehanička terapija podrazumeva upotrebu hemoklipseva, band-ligaciju, petlje, suture staplerom. Kombinovana terapija najčešće je injekciona sa termalnom ili injekcionala sa mehaničkom terapijom.<sup>45</sup>

Za predikciju potrebe endoskopske intervencije radi kontrole krvarenja, Blatchford i saradnici koriste jednostavne kliničke i biohemijske parametre izražene numeričkim vrednostima (tabela 3).

Rizični markeri su: povišene vrednosti serumskog ureja, pad hemoglobina, pad sistolnog krvnog pritiska, porast brzine pulsa, pojava meleni ili sinkope i evidentna hepatička ili srčana bolest. Ovaj skoring sistem može se koristiti za određivanje prioriteta među bolesnicima kojima je neophodan urgentni tretman.<sup>45</sup>

Endoskopska terapija redukuje procenat krvarenja kod bolesnika sa ulceracijama Forrest Ia, Ib i IIa za oko 50%. Ipak, oko 20% ovih bolesnika i dalje krvari. Zbog toga bolesnike sa vidljivim krvnim sudom (Forrest IIa) ili adherentnim koagulumom (Forrest IIb) treba isto lečiti kao i bolesnike sa aktivnim krvarenjem. Ako i pored inicijalne hemostaze dođe do re-

krvarenja, neophodno je ponoviti endoskopsku terapiju ili planirati hiruršku intervenciju. Izbor između hirurgije i ponovne endoskopske terapije trebalo bi da se bazira na postojećem komorbiditetu pacijenta i na karakteristikama ulkusa.

Endoskopska injekcionala terapija je najčešće korišćen metod za tretiranje krvarenja iz peptičkog ulkusa. Epinefrin se najčešće koristi za injekcionu terapiju, razblažen u fiziološkoj slanoj soluciji u odnosu 1:10000. Smatra se da i veće razblaženje epinefrina (1:100000) može biti približno efikasno. Ovom tehnikom se postiže sanacija krvarenja u visokom stepenu, ali je recidiv krvarenja prisutan u 6-36% slučajeva, te se smatra suboptimalnom. U slučajevima krvarenja u mlazu, injekcijama epinefrina se teško može postići permanentna tromboza krvnog suda.<sup>46</sup>

Endoskopska injekcionala terapija različitim agensima (epinefrin, apsolutni alkohol, polidokanol, fibrinski lepak) je efikasna, ali kad se primenjuju sklerozirajuća sredstva može doći do ekstenzivnih oštećenja tkiva. Termalne metode kao što je elektrokoagulacija, fotokoagulacija i argon plazma koagulacija su efikasne, ali je moguće takođe oštećenje tkiva.

Hemoklipsevi su nove terapeutske alternative sa efektom identičnim hirurškoj ligaturi. Hemoklipsevi deluju mehanizmom mehaničke kompresije izvora krvarenja. Pri plasiranju klipsa vrh bi trebalo orijentisati perpendikularno u odnosu na tok krvnog suda. Prednosti primene hemoklipseva su: direktno aplikovanje na ledirani krvni sud i komprimovanje krvarećeg mesta. Posebna prednost kod arterijskog krvarenja je bezbednost - nema oštećenja krvareće lezije, nema ograničenja u broju primenjenih klipseva, rizik od rekrvarenja je minimalan i intervencija se može ponavljati. U slučaju neuspeha hemostaze klipsevima, oni predstavljaju koristan marker za radiologe kod primene transkateterske embolizacije.

Ograničavajući faktori primene klipseva su: brzina – poželjna dva aplikaciona sistema, hronični ulkus sa fibroznom bazom, precizna identifikacija krvnog suda, lokalizacija krvareće lezije - zone gde je klips teško plasirati su gornje

dve trećine zadnjeg zida ili male krivine korpuša želuca i zadnji zid bulbusa duodenuma.<sup>46</sup>

U cilju predikcije rekrvarenja posle endoskopskog tretmana gornje gastrointestinalne hemoragije iz peptičkog ulkusa ili druge nevarikozne lezije sastavljen je Baylor Bleeding Score (tabela 4). On je od pomoći kod bolesnika koji se intenzivno prate nakon endoskopije i omogućava identifikovanje bolesnika kod kojih je potrebna rana hirurška intervencija.

Optimalni skor za predikciju rekrvarenja baziran je na analizi ROC krive: preendoskopski skor  $\geq 6$ ; endoskopski skor  $\geq 5$ ; postendoskopski skor  $\geq 11$ .<sup>47</sup>

**Tabela 4.** Baylor bleeding score

Parameters	Score	Parameters	Score
<b>A. Age (years)</b>		<b>C. Severity of illnesses</b>	
70	5	Acute(life-threatening illness with immediate threat to life)	5
60-69	3	Chronic (chronic, life-threatening illness without immediate threat to life)	4
50-59	2	None	0
30-49	1	<b>D. Site of bleeding</b>	
30	0	Posterior wall of duodenal bilp	4
<b>B. Number of illnesses</b>		Other	0
5	5	<b>E. SRH</b>	
3-4	4	Active bleeding	5
1-2	1	Visible vessel	3
None	0	Clot	1
		None	0

Pre-endoscopy Baylor score: A+B+C Full Baylor score; A+B+B+D+E

SBP: Systolic blood pressure; DGD: esophagogastroduodenoscopy; SRH: stigmata of recent hemorrhage

Kod pacijenata sa krvarenjem iz proksimalnog segmenta GIT-a takođe je potrebno plasirati urinarni kateter. Ova procedura zahteva sterilne uslove i izvestan stepen obučenosti.

Plasiranje može biti otežano kod starijih muškaraca, sa hipertrofijom prostate, tako da u slučaju brzog transporta i stabilnog opštег stanja, na ovoj meri ne treba insistirati.

Isključiti sve preparate koji favorizuju krvarenje (NSAIL, aspirin, antikoagulantni lekovi).

Nakon uspešne medikamentne, endoskopske ili hirurške terapije akutnog krvarenja iz proksi-

malnog segmenta GIT-a neophodno je utvrditi H. pylori status i u slučaju potvrde infekcije sprovesti eradikacioni tretman.

Uspešna eradikacija ove bakterije pokazuje da je ponovno krvarenje u ovim slučajevima ekstremno retko. Kod pacijenata koji su imali krvareće ulkuse udružene sa uzimanjem NSAIL-a, sama zabrana daljeg uzimanja ovih lekova značajno redukuje stopu ponovnog krvarenja. Ako pacijenti moraju zbog osnovne bolesti da nastave sa terapijom NSAIL, obavezno je uzimanje najmanje štetnih lekova iz te grupe (ibuprofen) uz istovremeno uzimanje inhibitora protonskih pumpa i eventualno COX-2 inhibitora.

## Literatura

1. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee; Gut. 2002;51(Suppl 4):1-6.
2. Wilcox CM, Clark WS: Causes and outcome of upper and lower gastrointestinal bleeding: The Grady Hospital experience. South Med J 92:44,1999.
3. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S: Acute gastrointestinal bleeding. Med Clin North Am 2000 Sep; 84(5): 1183-208
4. Cameron JL, ed: Current Surgical Therapy. 5th ed. St. Louis, Mo: MosbyYear Book; 1995.
5. Corson JD, Williamson RCN, eds: Surgery. London, UK: Mosby-Year Book; 2001
6. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Bjornsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. Scan J Gastroenterol 2013; 48 (4): 439-47.
7. Sarin SK, Agarwal SR: Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. Clin Liver Dis 2001 Aug; 5(3): 727-67
8. Elta HG: Approach to the patient with gross gastrointestinal bleeding. (26) Textbook of Gastroenterology, Fourth edition, vol. 1, editor Yamada T, Lippincott Williams and Wilkins 2003, 698-723
9. Prpić I. Kirurgija za više medicinske škole. Zagreb: Medicinska naklada; 1996
10. Španjol-Pandelo Z., Štimac D. Pristup krvarenju iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Medicina Fluminensis. 2013; 49(4):346-355. 34
11. Kovačević J. Uzroci manifestnog krvarenja u gornjem gastrointestinalnom traktu u urgentno gastroskopiranih bolesnika. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014. (URL: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:005835>).
12. Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Current Opinion in Critical Care. 2015 Apr;21(2):154–62.
13. Nikolić M., Hanževački M., Budimir I., Ljubičić N. Pristup bolesnicima s krvarenjem iz gastrointestinalnog sustava. Acta Med Croatica. 2015; 69:293-304
14. Barkun A, Bardou M and Marshal K.J. for the nonvariceal upper GI bleeding consensus conference Groups: Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding Annals of Internal Medicine 2003 Nov; 139(10) 843-857
15. Nikolić M., Hanževački M., Budimir I., Ljubičić N. Pristup bolesnicima s krvarenjem iz gastrointestinalnog sustava. Acta Med Croatica. 2015; 69:293-304
16. Barkun A, Bardou M and Marshal K.J. for the nonvariceal upper GI bleeding consensus conference Groups: Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding Annals of Internal Medicine 2003 Nov; 139(10) 843-857
17. Kollef MH, O'Brien JD, Zuckerman GR, Shannon W. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. Crit Care Med. 1997;25:1125-32.
18. Schiller KF, Truelove SC, Williams DG: Haematemesis and melaena, with special reference to factors influencing the outcome. Br Med J 1970 Apr 4; 2(700): 7-14
19. Zimmerman J, Meroz Y, Arnon R, Tsvang E, Siguenza J. Predictors of (20) mortality in hospitalized patients with secondary upper gastrointestinal haemorrhage. J Intern Med. 1995;237:331-7
20. Zuccaro G: Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 93: 1202-1208, 1998.
21. Zuccaro G: Approach to the patient with acute lower GI bleeding. American Society for gastrointestinal endoscopy, member site, 2005, Aug. 35
22. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM, Clouse RE: An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 40:1614, 1995.
23. Zuckerman GR, Prakash C: Acute lower intestinal bleeding. Part I: Clinical presentation and diagnosis. Gastrointest Endosc 48:606, 1998.
24. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S: Acute gastrointestinal bleeding. Med Clin North Am 2000 Sep; 84(5): 1183-208
25. Maltz C: Acute Gastrointestinal Bleeding. Best practice of medicine, Feb.2003.
26. Rockey DC: Gastrointestinal bleeding. Sleisenger and Forderans, Gastrointestinal and Liver Disease, 7th edition, volume 1, 211-248, 2002.
27. Zuccaro G: Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 93: 1202-1208, 1998.
28. Rockey DC: Gastrointestinal bleeding. Sleisenger and Forderans, Gastrointestinal and Liver Disease, 7th edition, volume 1, 211-248, 2002.
29. Burks JA Jr, Faries PL, Gravereaux EC, et al: Endovascular repair of bleeding aortoenteric fistulas: a 5-year experience. J Vasc Surg 2001 Dec; 34(6): 1055-9
30. Deshpande A, Lovelock M, Mossop P, et al: Endovascular repair of an aortoenteric fistula in a high-risk patient. J Endovasc Surg 1999 Nov; 6(4): 379-84
31. Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Current Opinion in Critical Care. 2015 Apr;21(2):154–62.

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 19 - Sveska 1

januar-mart/2021.

32. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Course Manual. Chicago, Ill: American College of Surgeons; 1997.
33. Zuckerman GR, Prakash C: Acute lower intestinal bleeding. Part I: Clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 48:606, 1998. 36
34. Barkun A, Bardou M and Marshal K.J. for the nonvariceal upper GI bleeding consensus conference Groups: Consensus recommendations for managing patients
35. Cluzeau FA, Littlejohns P, Grimshaw JM, Feder G, Moran SE. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care*. 1999;11:21-8.
36. Worthley D, Fraser R.: Management of acute bleeding in the upper gastrointestinal tract: Australian Prescriber 2005; 28; 62-6 38. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC: Risk assessment after acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 38:316, 1996
39. Hussain H, Lapin S, Cappell MS. Clinical scoring systems for determining the prognosis of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:445-64.
40. Španjol-Pandelo Z., Štimac D. Pриступ крвarenju iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. *Medicina Fluminensis*. 2013; 49(4):346-355.
41. Degoricija V. i sur. Hitna medicina. 1. dopunjeno izd. Zagreb: Libar; 2013.
42. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:1035.
43. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:390.
44. Nagorni A. Ulcus disease. In: Ilić S. Internal Medicine. Niš: School of Medicine; 2004: 201–14 (Serbian)
45. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2(7877): 394–7.
46. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Course Manual. Chicago, Ill: American College of Surgeons; 1997. 37
47. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines.British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee; *Gut*. 2002;51(Suppl 4):1-6.

# 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 rezulta- ta 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. Klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje 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 koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

**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 strani-

ci 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 opervacionog 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 započanjima 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 sponsorstva, 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](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, Pfaffer 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 imejmom. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljanje. 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 nazine hemijskih jedinjenja, odnosno nazine 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 zapremenu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - 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 objavljanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odradili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljanje 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, imejmom 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 zнатно će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okružna podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Imejl: [podruznica.sldle@gmail.com](mailto:podruznica.sldle@gmail.com)  
16000 Leskovac, Rade Končara 9

## 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 5.000 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.

## 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 objavljivanju 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