

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



*Medicinski časopis Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu
Journal of the regional section of Serbian Medical Association in Leskovac*

Vol 21, sveska 1, januar-mart 2023.

ISSN 0352 - 4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IUURO
DEOSQUE OMNES ITEMQUE DEAS TESTES
FACIO ME HOC IUSIURANDUM ET HANC
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO
MEO INTEGRE SERVATURUM ESSE...



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

AMA

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 Anđelković,
Dr Nebojša Dimitrijević,
Prim. dr Zoran Todorović,
Prim. dr Tomislav Tasić,
Prim. dr Goran Tojaga,
Dr Radomir Mitić,
Dr Nenad Zdravković,
Mr sc. dr Dragana Mitić Kocić,
Prim. dr Zoran Cakić,
Prim. mr sc. dr Suzana Milutinović,
Prim. dr Miomir Prokopović,
Prim. dr Irena Ignjatović,
Dr Slobodan Gavrilović,
Prim. dr Vanja Ilić,
Dr Suzana B. Mitić,
Dr Vesna Milosavljević,
Dr Aleksandar Ivanović.

Redakcijski odbor:

Akademik Jovan Hadži-Đokić (Beograd),
Akademik Goran Stanković, (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 Biljana Radovanović Dinić (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 Eržika Antić (Travnik, FBiH)
Doc. dr Ivica Lalić (Novi Sad)
Ass. dr sc. Marko Jevrić (Beograd),
Prim. dr sc. Mirjana Miljković (Leskovac),
Prim. mr sc. dr Stevan Glogovac (Niš),
Mr sc. dr Dejan Janjić (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir 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:
www.sld-leskovac.com

16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411
E-mail: podruznica.sldle@gmail.com

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

Naslovna strana: **Primena aparata po ilizarovu u tretmanu platotibijalnih preloma** *

SADRŽAJ

CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Funkcionalni rezultati primene aparata po ilizarovu u tretmanu platotibijalnih preloma

Functional results of applying the Ilizarov device in the treatment of platotibial fractures

Ivica Lalić, V. Harhaji, M. Ilić, O. Dulić, M. Bjelobrč, M. Bojović, M. Mladenović, A. Božović

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

13. Traumatski zastoj srca – specifičnosti kardiorpulmonalne reanimacije

Traumatic cardiac arrest - specifics of cardiopulmonary resuscitation

Nebojša Videnović, J. Mladenović, M. Filipović, A. Kostić, J. Videnović, R. Zdravković

20. Tretman ascitesa

Treatment of ascites

Nebojša Dimitrijević, D. Cvetanović, G. Z. Cvetanović

26. Noviteti u profilaksi i lečenju postoperativne mučnine i povraćanja

Novelties in prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting

Anka Tošković, M. Stojanović, K. Jovanović, T. Ivošević, M. Lakićević, N. Kalezić

35. Praktičan pristup ikterusu

A practical approach to jaundice

Ivan Grgov, M. Sretenović, P. Ivanović, A. Ivanović, V. Stojković, M. Stojanović, T. Tasić, S. Grgov

STRUČNI RADOVI

PROFESSIONAL ARTICLES

43. Učestalost vaginalnih infekcija kod žena u reproduktivnom i postreproduktivnom periodu

Frequency of vaginal infections in women in the reproductive and postreproductive period

Svetlana Bogdanović, Z. Zlatanović, I. Zlatković, S. Mitković, D. Ranđelović

48. Tumačenje mamografija po BI-RADSU

Interpretation of mammographs BY BI-RADS

Rade R. Babić

EDUKACIONI RADOVI

EDUCATIONAL ARTICLES

53. Kontrola simptoma anksioznosti i depresije: uloga biljnih preparata

Controlling symptoms of anxiety and depression: the role of herbal preparations

Emina Stojanović, Lj. Ilijev Voštić, L. Trajkov

HISTORY OF MEDICINE

ISTORIJAT MEDICINE

61. Istorijat Službe interne medicine Opšte bolnice Leskovac

History of the Department of Internal Medicine of the Leskovac General Hospital

Saša Grgov

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

Primljen: 5. III 2023.
Prihvaćen: 10. III 2023.

FUNKCIONALNI REZULTATI PRIMENE APARATA PO ILIZAROVU U TRETMANU PLATOTIBIJALNIH PRELOMA

Ivica Lalić¹, Vladimir Harhaji¹, Milan Ilić¹, Oliver Dulić², Mile Bjelobrk²,
Marko Bojović³, Marko Mladenović⁴, Aleksandar Božović⁵, Desimir Mladenović⁶

- ¹ Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija
- ² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Klinički centar Vojvodine, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Novi Sad, Vojvodina, Srbija
- ³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija
- ⁴ Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija
- ⁵ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet – Kosovska Mitrovica, KBC - Kosovska Mitrovica, Odeljenje ortopedске hirurgije i traumatologije, Kosovska Mitrovica, Srbija
- ⁶ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Rad predstavlja retrospektivnu studiju prikaza funkcionalnih rezultata nakon operativnog lečenja zatvorenih i otvorenih platotibijalnih preloma metodom po Ilizarovu.

Cilj je da prikaže i uporedi funkcionalne rezultate lečenih platotibijalnih preloma različitih kategorija kao i da analizira primenu različitih modaliteta lečenja aparatom po Ilizarovu na krajnje funkcionalne rezultate.

Materijal i metode: U studiju je bilo uključeno 32 pacijenta sa platotibijalnim prelomima operisanih metodom po Ilizarovu u periodu od januara 2017. do decembra 2020. godine. Prosečna starost pacijenata bila je 49 godina (25-72). Muških pacijenata je bilo 19 (59,4%) a 13 (40,6%) ženskih. Desna tibia je operisana u 20 (62,5%) a leva u 12 (38,5%) slučajeva.

Prema uzroku povređivanja najviše ih je stradalo u saobraćaju (n=15; 46,9%), pri padu (n=12; 37,5%) i drugim uzrocima povređivanja (n=5; 15,6%). Prema Schatzkerovoj klasifikaciji tip III je bio zastupljen kod 4 (12,5%), tip IV preloma imala su 7 (21,9%) ispitanika, tip V, 5 (15,6% ispitanika i tip VI 16 (50,0%) ispitanika. Imali smo n=13 (40,6%) otvorenih i n=19 (59,4%) zatvorenih preloma. Funkcionalni rezultati su ispitivani po bodovnom sistemu Karlstrom – Oleruda. Period praćenja i analize je iznosio 18 meseci (opseg 12–24).

Rezultati: Prosečna ocena po Karlstrom-Olerud klasifikacionom sistemu kod ispitivane populacije je bila 32,53 (SD=3,24) i možemo smatrati da se ispitivana populacija nalazi na granici između zadovoljavajućeg funkcionalnog statusa (ocene između 30-32) i dobrog funkcionalnog statusa (ocene između 33-35). Najmanja ocena u našem istraživanju je bila 23 i imala su je dva pacijenta, što po Karlstrom-Olerud klasifikacionom sistemu predstavlja broj bodova ispod bodovnog sistema za loš funkcionalni status (ocene između 24-26). Najviše pacijenata (n=19, 59,4% od ukupno ispitivane populacije) je imalo dobar funkcionalni status. Prema polnoj strukturi, muški pol imao je više bodova u kategoriji dobar funkcionalni status (n=14, 73,7%) u poređenju sa ženskim polom, dok je ženski pol imao više bodova u ostalim bodovnim kategorijama sistema funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu (odličan n=2 (15,4%), zadovoljavajući n=4 (30,8%), umeren n=1 (7,7%) i loš funkcionalni status n=1 (7,7%).

Zaključak: U grupi pacijenata tretiranih aparatom po Ilizarovu je veći broj onih sa dobrim funkcionalnim sposobnostima primenom funkcionalnog scoring sistema po Karlstrom-Olerudu.

Ključne reči: platotibijalni prelomi, funkcionalni rezultati, aparat po Ilizarovu, Karlstrom-Olerud bodovni sistem

SUMMARY

Introduction: The paper presents a retrospective study of functional results after operative treatment of closed and open tibial plateau fractures using the Ilizarov method.

Aim is to show and compare the functional results of treated tibial plateau fractures of different categories, as well as to analyze the application of different treatment modalities with the Ilizarov apparatus on the final functional results.

Material and methods: The study included 32 patients with tibial plateau fractures operated on using the Ilizarov method in the period from January 2017 to December 2020. The average age of the patients was 49 years (25-72). There were 19 (59.4%) male patients and 13 (40.6%) female patients. The right tibia was operated on in 20 (62.5%) and the left tibia in 12 (38.5%) cases. According to the cause of injury, most of them injured in traffic (n=15; 46.9%), when they fell (n=12; 37.5%) and other causes of injury (n=5; 15.6%). According to the Schatzker classification, type III was represented by 4 (12.5%), type IV fractures by 7 (21.9%) subjects, type V by 5 (15.6%) subjects and type VI by 16 (50%) of respondents. We had n=13 (40.6%) open and n=19 (59.4%) closed fractures. Functional results were examined according to the Karlström-Ollerud scoring system. The period of monitoring and analysis was 18 months (range 12-24).

Results: The average score according to the Karlström-Ollerud classification system in the studied population was 32.53 (SD=3.24) and we can consider that the studied population is on the border between satisfactory functional status (scores between 30-32) and good functional status (scores between 33-35). The lowest score in our research was 23 and two patients had it, which according to the Karlström-Ollerud classification system represents the number of points below the scoring system for poor functional status (scores between 24-26). Most patients (n=19, 59.4% of the total examined population) had a good functional status. According to the gender structure, the male gender had more points in the category of good functional status (n=14, 73.7%) compared to the female gender, while the female gender had more points in the other score categories of the functional assessment system according to Karlstrom-Olerud (excellent n=2 (15.4%), satisfactory n=4 (30.8%), moderate n=1 (7.7%) and poor functional status n=1 (7.7%).

Conclusion: In the group of patients treated with the Ilizarov apparatus, there are a larger number of those with good functional abilities using the functional scoring system according to Karlström-Olerud.

Keywords: tibial plateau fractures, functional results, Ilizarov device, Karlstrom-Ollerud scoring

Uvod

Platotibijalni prelomi predstavljaju približno oko 1% svih preloma u opštoj populaciji i oko 8% preloma kod starijih ljudi. Frakture proksimalne tibije učestalije su kod muškaraca [1]. Uzroci nastanka ovih povreda najčešće su saobraćajne nezgode u 52% slučajeva, zatim padovi u 17% slučajeva i povrede u toku sporta i rekreacije u 5% slučajeva [1, 2]. Otprilike, 90% svih fraktura platoa tibije su udružene sa povredom mekog tkiva, a 1-3% su otvorene frakture [1, 3]. Ako se vratimo 85 godina unazad, prelomi proksimalne tibije opisivani su kao "bumper fracture" jer su nastajale prilikom pešačkih nesreća usled udara branika od automobila [4]. Međutim, danas većina fraktura tibijalnog platoa su posledica pada sa visine ili udara motornog vozila [5]. Stariji pacijenti sa osteopenijom imaju veće šanse da zadobiju prelome depresionog tipa, jer njihova subhondralna kost ima manje šanse da istrpi aksijalno usmereno opterećenje [6, 8]. Nasuprot njima, mlađi pacijenti sa gušćom subhondralnom kosti imaju veće šanse da zadobiju prelome po tipu rascepa sa udruženom rupturom ligamenta [8, 9]. Prelomi bez dislokacije ili sa minimalnom dislokacijom mogu biti lečeni neoperativno [10, 12]. Indikacije za neoperativno u odnosu na operativno lečenje dislokovanih preloma platoa tibije široko variraju u literature. Veliki broj hirurga prijavio je odlične rezultate neoperativnog lečenja dislokovanih preloma tibijalnog platoa [13-17]. Drugi pak, zastupaju stav o anatomskoj restauraciji zglobne površine [18-21]. Kada se govori o neoperativnom lečenju, stabilni prelomi koji nisu dislokovani se najbolje leče neoperativno. Od velikog značaja kod ovih preloma je da imaju opterećenje teretom i ranu pokretljivost kolena. Nakon duge gipsane imobilizacije noge, često dolazi do znatne atrofije kvadricepsa i smanjenog obima pokretljivosti u zglobu kolena [10]. Kroz istoriju, gipsana imobilizacija je davala dobre funkcionalne rezultate [16, 22-24]. Operativno lečenje, odnosno spoljna fiksacija može uključivati klinove, tanke igle, ili njihovu kombinaciju (hibrid) [25]. Spoljna fiksacija obezbeđuje odličnu stabilnost u slučajevima gde postoje teži defekti mekog tkiva ili kosti. I na

kraju, spoljna fiksacija omogućava korekciju u slučaju nastanka postoperativnog deformiteta.

Cilj rada

Cilj ovog istraživanja je da proceni funkcionalne rezultate lečenja unutarzglobnih višekomadnih preloma kostiju proksimalnog okrajka potkolenice tretiranih aparatom po Ilizarovu primenom scoring sistema po Karlstrom-Olerudu, ali i da uoči one faktore koji dovode do različitih funkcionalnih rezultata lečenja ovih preloma.

Materijal i metode

U ovu opservacionu retrospektivnu studiju bilo je uključeno 32 pacijenta sa različitim vrstama platotibijalnih preloma koji su operisani u periodu od januara 2017. do decembra 2020. godine na Klinici za ortopedsku hirurgiju traumatologiju KCV u Novom Sadu. Studija je u potpunosti izvedena u polikliničkoj ortopedskoj službi Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U ispitivanje su uključeni samo oni ispitanici koji su dali potpisani informisani pristanak da učestvuju u ispitivanju, koji su zadovoljili sve kriterijume za uključivanje i koji nisu imali niti jedan kriterijum za isključivanje iz studije. Svaki ispitanik je detaljno informisan o svrsi istraživanja, o načinu sprovođenja ispitivanja, o zahvatima i merenjima koja će biti vršena. Protokol istraživanja je odobren od Etičke komisije KCV. Studija je sprovedena u skladu sa principima Helsinške deklaracije.

Kriterijumi za uključivanje u studiju podrazumevali su:

- 1) da je ispitanik primljen i operisan na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u periodu od 01. 01. 2017. godine pa do 31. 12. 2020. godine;
- 2) da je starosne dobi iznad 18 godina;
- 3) da ima dijagnostikovani platotibijalni prelom klasifikacije Schatzker III-Schatzker VI.

Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz istraživanja bili su:

- 1) da je starosne dobi manje od 18 godina;
- 2) da nema dijagnostikovani prelom platoa tibije;

- 3) da je prelom platoa lečen: metodom udružene fiksacije (spoljni fiksator i minimalna unutrašnja fiksacija), zavrtanjima, pločom i zavrtanjima i gipsanom imobilizacijom;
- 4) da ima dijagnostikovan reumatoidni artritis, neregulisan dijabetes melitus, perifernu vaskularnu bolest, oboljenje jetre, bubrega, psihijatrijsko oboljenje i malignu bolest sa koštanim metastazama.

Tabela 1. Skoring sistem procene funkcionalnog statusa po Karlstrom-Olerudu

Merenje	3 poena	2 poena	1 poen
Bol	Nema	Umereno jak bol	Jak bol
Teškoće pri hodu	Nema	Umerene	Značajne/hramanje
Teškoće pri penjanju stepenicama	Nema	Uz pomagala	Nije moguće
Teškoće pri bavljenju sportom	Nema	Neki sportovi	Nije moguće
Ograničenja pri radu	Nema	Umereno	Nije moguće
Status kože	Normalan	Različita prebojenost	Ulkus/fistula
Deformitet	Nema	Mali do 7 stepeni	Značajan preko 7
Mišićna atrofija/obim potkolenice	<1cm	1-2cm	>2cm
Razlika u dužini donjih ekstremiteta	<1cm	1-2cm	>2cm
Ograničenje obima pokreta kolennog zgloba	<10°	10-20°	>20°
Ograničenje obima pokreta skočnog zgloba	<10°	10-20°	>20°
Ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba	<10°	10-20°	>20°

Tabela 2. Karlstrom-Olerud bodovni sistem

Ukupan broj bodova sistema funkcionalne evaluacije po Karlstrom-Olerudu	
Odličan funkcionalni status	36
Dobar funkcionalni status	33–35
Zadovoljavajući funkcionalni status	30–32
Umeren funkcionalni status	27–29
Loš funkcionalni status	24–26

Osim demografskih podataka, podataka koji su uzimani po prijemu u bolničku ustanovu i pre operativnog zahvata gde smo za te potrebe koristili medicinsku dokumentaciju (istorija bolesti, operaciona lista i dekursus bolesti i terapije), kliničke nalaze beležili smo upotrebom skoring sistema Karlstrom-Oleruda za procenu funkcionalnih rezultata, godinu dana nakon izvršenog

operativnog zahvata (tabela 1) [26]. Period praćenja i analize je iznosio 18 meseci (opseg 12-24). Nakon sabiranja bodova u klasifikacionom sistemu Karlstrom-Oleruda, ispitanici su svrstavani u neku od kategorija funkcionalnog statusa u zavisnosti od broja bodova koje su imali (tabela 2).

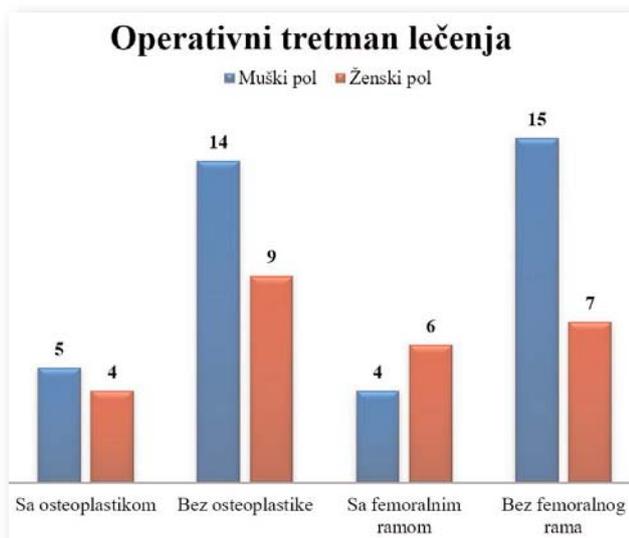
Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišćeni su standardni testovi za utvrđivanje značajnosti razlika među grupama. Studentov t test je korišćen za poređenje parametrijskih vrednosti, a χ^2 test za poređenje neparametrijskih vrednosti. Statistički značajne razlike bile su ukoliko je p bilo < 0,05, kao i statistički značajne povezanosti. U cilju analize povezanosti ukupnog rezultata na sistemu funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu sa jedne strane i podataka o pacijentu koje smo dobili iz medicinske dokumentacije sa druge strane, urađena je višestruka (multipla) regresiona analiza. Za statističku obradu korišćen je "SPSS version 26".

Rezultati

Od ukupnog broja pacijenata muških pacijenata, je bilo 19 (59,4%) a 13 (40,6%) ženskih. Ne postoji statistički značajna razlika u raspodeli među polovima $\chi^2=1,125$, $df=1$, $p=0,289$. Desna tibija je operisana u 20 (62,5%) a leva u 12 (38,5%) slučajeva. Prosečna starost pacijenata bila je 49 godina (25-72). Najmlađi pacijent je imao 25 godina života, a najstariji pacijent 72 godine života. Najviše je bilo pacijenata u VI deceniji života (50-59 godina) i to najviše sa 52 godine života. Prema uzroku povređivanja, najviše ih je stradalo u saobraćaju ($n=15$; 46,9%), pri padu ($n=12$; 37,5%) i drugim uzrocima povređivanja ($n=5$; 15,6%). Prihvata se nulta hipoteza da se uzrok povređivanja javlja sa jednakom verovatnoćom $\chi^2=4,935$, $df=2$, $p=0,085$. Ne postoji statistički značajna razlika među polovima kod uzroka povređivanja $p=0,996$. Imali smo $n=13$ (40,6%) otvorenih i $n=19$ (59,4%) zatvorenih preloma. Prihvata se nulta hipoteza da se vrsta preloma kod ispitanika javlja sa jednakom verovatnoćom, raspodela je uniformna

$\chi^2=1.125$, $df=1$, $p=0.289$. U pogledu vrste preloma među muškim i ženskim polom, muški pol je imao više zatvorenih preloma od ženskog pola (63,2%), dok je ženski pol imao više otvorenih preloma nego muški pol (46,2%). Kada posmatramo prema polnoj strukturi, ne postoji statistički značajna razlika među polovima kod vrste preloma $p=0,598$. Prema Schatzkerovoj klasifikaciji tip III je bio zastupljen kod 4 (12,5%), tip IV preloma imala su 7 (21,9%) ispitanika, tip V 5 (15,6%) ispitanika i tip VI 16 (50,0%) ispitanika. Najviše je zastupljen tip VI (prelom tibijalnog platoa sa dijafiznim diskontinuitetom) kojeg ima kod ukupno 16 pacijenata, odnosno polovina ukupno ispitivane populacije (50%). Postoji statistički značajna razlika u javljanju tipova preloma platoa tibije prema Schatzkerovoj klasifikaciji, raspodela verovatnoća nije uniformna $\chi^2=11,250$, $df=3$, $p=0,010$. Kada posmatramo prema polnoj strukturi, ne postoji statistički značajna razlika među polovima kod tipova preloma platoa tibije prema Schatzkerovoj klasifikaciji $p=0,973$. Prikazali smo raspodelu ispitanika prema operativnom tretmanu lečenja aparatom po Ilizarovu, sa ili bez osteoplastike i sa ili bez femoralnog rama kod muškog i ženskog pola (grafikon 1).



Grafikon 1. Operativni tretman lečenja

Možemo videti da je bilo više pacijenata kod kojih je izvršen operativni tretman lečenja bez osteoplastike ($n=23$, 71,9% ukupno ispitivane populacije) i bez femoralnog rama ($n=22$, 68,85% ispitivane populacije). Postoji statistički

značajna razlika kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike, $\chi^2=6,125$, $df=1$, $p=0,013$ i sa ili bez femoralnog rama $\chi^2=4,5$, $df=1$, $p=0,034$, raspodela nije jednaka. Kada posmatramo prema polnoj strukturi, ne postoji statistički značajna razlika među polovima kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike ($p=0,783$) ili femoralnog rama ($p=0,132$).

Tabela 3. Sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu

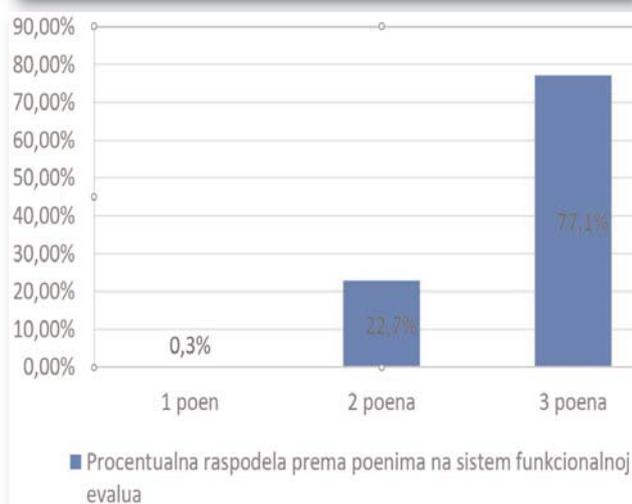
Karlstrom-Olerud ocena	Frekvencija	Procenti
23	2	6,3
28	1	3,1
29	1	3,1
30	3	9,4
31	2	6,3
33	7	21,9
34	9	28,1
35	3	9,4
36	4	12,5
Ukupno	32	100,0

Karlstrom-Olerudova funkcionalna procena svih ispitivanih pacijenata dala nam je sledeće parametre: najviše je bilo pacijenata sa ukupnom ocenom 34 (dobar funkcionalni status), odnosno 28,1% ukupno ispitivane populacije. Prosečna ocena po Karlstrom-Olerudovom klasifikacionom sistemu kod ispitivane populacije je bila 32,53 ($SD=3,24$) i možemo smatrati da se ispitivana populacija nalazi na granici između zadovoljavajućeg funkcionalnog statusa (ocene između 30-32) i dobrog funkcionalnog statusa (ocene između 33-35). Najmanja ocena u našem istraživanju je bila 23 i imala su je dva pacijenta, što po Karlstrom-Olerudovom klasifikacionom sistemu predstavlja broj bodova ispod bodovnog sistema za loš funkcionalni status (ocene između 24-26) (tabela 3). Kada posmatramo bodovni sistem klasifikacije prema Karlstrom-Olerudu, vidimo da je u našem istraživanju najviše pacijenata ($n=19$, 59,4% od ukupno ispitivane populacije) imalo dobar funkcionalni status. Prikazan je ukupan skor sistema

funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu prema polnoj strukturi, na kojem vidimo da je muški pol imao više bodova u kategoriji dobar funkcionalni status (n=14, 73,7%) u poređenju sa ženskim polom, dok je ženski pol imao više bodova u ostalim bodovnim kategorijama sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu (odličan n=2 (15,4%), zadovoljavajući n=4 (30,8%), umeren n=1 (7,7%) i loš funkcionalni status n=1 (7,7%), (tabela 4).

Tabela 4. Ukupni skor sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu prema polnoj strukturi

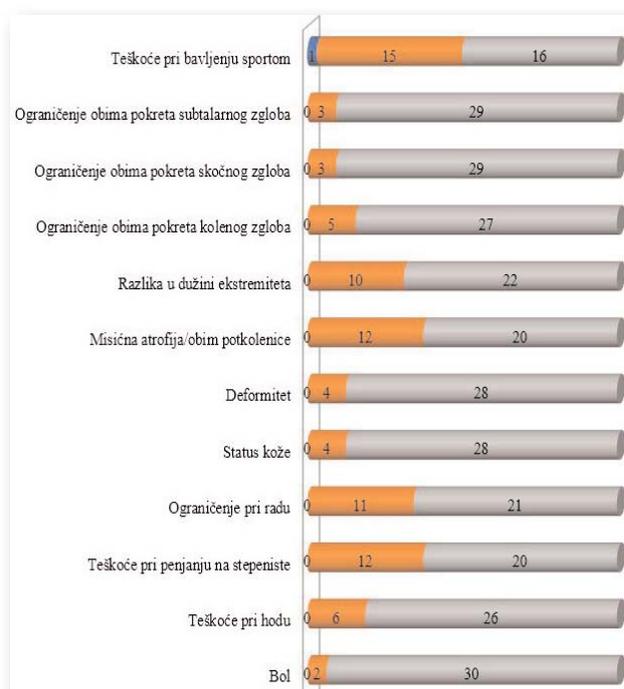
Bodovne kategorije	Pol		Ukupno
	Muški	Ženski	
Odličan funkcionalni status	2 (10,5%)	2 (15,4%)	4 (12,5%)
Dobar funkcionalni status	14 (73,7%)	5 (38,5%)	19 (59,4%)
Zadovoljavajući funkcionalni status	1 (5,3%)	4 (30,8%)	5 (15,6%)
Umeren funkcionalni status	1 (5,3%)	1 (7,7%)	2 (6,3%)
Loš funkcionalni status	1 (5,3%)	1 (7,7%)	2 (6,3%)
Ukupno	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100,0%)



Grafikon 2. Raspodela poena na sistemu funkcionalne evaluacije po Karlstrom-Olerudu

Postoji statistički značajna razlika u normalnoj raspodeli ocena prema Karlstrom-Olerudovoj proceni funkcionalnog statusa kod pacijenata sa platotibijalnim prelomom nakon operativnog tretmana, $\chi^2 = 32,063$, $df=4$. $P=0,00$ $p<0,05$. Kada posmatramo prema polnoj strukturi, ne postoji statistički značajna razlika među polovima kod ukupne ocene kod sistema funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu, $p=0,279$, $t=$

1,103, $df=30$, $p>,01$. Po prikazanoj raspodeli prema bodovima na sistemu funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu, možemo videti da su pacijenti najviše zaokruživali broj bodova, 3 kod 77,1%, 2 boda kod 22,7% i 1 bod kod 0,3% od ukupno ispitivane populacije (grafikon 2). Posmatrajući pojedinačno indikatore iz sistema funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu, vidimo da su najveći broj bodova označeni kod indikatora bola (n=30), ograničenje obima pokreta subtalarnog i skočnog zgloba (n=29), status kože i deformitet (n=28), a da je najmanji broj bodova, 1 bod dao samo jedan pacijent za indikator teškoće pri bavljenju sportom (grafikon 3). Daljom statističkom obradom došli smo do rezultata koji pokazuju povezanost ispitivanih varijabli. Rezultati su prikazani tabelarno (tabela 5). Pol i razlika u dužini donjih ekstremiteta su u statistički značajnoj vezi $\chi^2 = 5,203$, $df=1$, $rc=0,403$, $p=0,023$, gde smo pronašli i statistički značajnu razliku među polovima $t=0,034$, $df=20$, $p<0,01$.



Grafikon 3. Pojedinačni prikaz indikatora iz sistema funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu

Značajnu statističku povezanost smo dobili između tipova preloma platoa tibije prema Shatzkerovoj klasifikaciji i operativnog tretmana lečenja sa ili bez femoralnog rama gde je $\chi^2 = 10,822$, $df=3$, $rc=0,582$ $p=0,013$ i one su me-

đusobno zavisne. Značajna statistička povezanost je pristuna između operativnih tretmana lečenja sa/bez osteoplastike i operativnog tretmana lečenja sa/bez femoralnog rama $\chi^2 = 7,311$, $df=1$ $rc=0,478$ $p=0,007$. Postoji statistički značajna povezanost kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike i sveukupne ocene sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu $\chi^2 = 11,093$, $df=4$ $rc=0,589$ $p=0,026$. Sledeća statistički značajna povezanost je kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike i pojedinih indikatora sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu: teškoće pri hodu $p=0,020$, deformitet $p=0,001$ i ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba $p=0,004$. Postoji statistički značajna povezanost kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez femoralnog rama i sveukupne ocene sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu ($\chi^2 = 14,656$, $df=4$ $rc=0,677$ $p=0,005$) i pojedinih indikatora: status kože $p=0,044$; deformitet $p=0,044$; ograničenje obima pokreta kolennog zgloba $p=0,010$ i ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba $p=0,007$.

Tabela 5. Međusobna povezanost varijabli

Relacija	r_c	χ^2	df	p
Schatzker klasifikacija preloma platoa tibije x Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama	0,582	10,822	3	0,013
Operativni tretman lečenja sa/bez osteoplastike x Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama	0,478	7,311	1	0,007
Operativni tretman lečenja sa/bez osteoplastike x ukupni rezultat sa sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerud	0,589	11,093	4	0,026
Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama x ukupni rezultat sa sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerud	0,677	14,656	4	0,005
Pol x Razlika u dužini ekstremiteta	0,403	5,203	1	0,023
Operativni tretman lečenja sa/bez osteoplastike x Teškoće pri hodu	0,412	5,426	1	0,020
Operativni tretman lečenja sa/bez osteoplastike x Deformitet	0,604	11,683	1	0,001
Operativni tretman lečenja sa/bez osteoplastike x Ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba	0,514	8,46	1	0,004
Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama x Status kože	0,357	4,073	1	0,044
Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama x Deformitet	0,357	4,073	1	0,044
Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama x Ograničenje obima pokreta kolennog zgloba	0,453	6,555	1	0,010
Operativni tretman lečenja sa/bez femoralnog rama x Ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba	0,477	7,283	1	0,007

Faktori koji su u značajnoj vezi sa ukupnom ocenom na skali funkcionalne procene po Karlstrom-Olerud nakon primene aparata po Ilizarovu kod platotibijalnih preloma ispitivani su statističkom metodom višestruke (multiple) linearne regresije.

Varijable uključene u višestruku linearnu regresiju (multiplu) su: uzrok povređivanja, vrsta preloma, Shatzkerova klasifikacija preloma platoa tibije, operativni tretman sa/bez osteoplastike i operativni tretman sa/bez femoralnog rama.

Ovom statističkom metodom smo došli do zaključka da korigovani koeficijent determinacije kaže da 37% individualnih razlika tj. varijabilnosti u pogledu funkcionalnih rezultata po Karlstrom-Olerudu, možemo da objasnimo odn. predvidimo u ispitivanoj populaciji (pacijenti koji su imali prelom platoa tibije) iz koje je ovaj uzorak na osnovu individualnih razlika na 5 prediktora uzetih zajedno. Sve ovo obezbedilo je da opterećenje u početku bude 50% od telesne težine na operisani ekstremitet mada ako je rađena dodatna fiksacija natkolenice jednim obručem opterećenje se podizalo na 75–100% od telesne težine (slika 1A). Pun funkcionalni oporavak je zabeležen kod većine pacijenata (slika 1B).



Slika 1. A) Pun oslonac sa bilateralno postavljenim Ilizarovim aparatima na platotibijalne prelome u bolničkim uslovima; B) Period potpunog fizikalnog oporavka godinu dana od operacije; (preuzeto iz lične kolekcije autora)

Diskusija

Prelomi kostiju potkolenice spadaju u najčešće prelome dugih kostiju. Međutim, epidemiološki podaci u Republici Srbiji o učestalosti ovih preloma, nažalost su nedovoljni i nepotpuni. Prema epidemiološkim podacima u SAD godišnja učestalost otvorenih preloma dugih kostiju procenjuje se na 11,5 na 100.000 osoba od kojih se 40% javljaju na donjim ekstremitetima [1, 2]. S obzirom na visoku učestalost od izuzetne važnosti je pravilan odabir metode lečenja od strane ortopedskog hirurga. Pri tom odabiru treba se rukovoditi potrebama pacijenta (dobrobit) i zdravstvenog sistema (kvalitet usluge uz minimalnu cenu).

U ovom istraživanju koristili smo sistem funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu i medicinsku dokumentaciju pacijenata koji su imali operativni tretman lečenja aparatom po Ilizarovu. Opređenje za upotrebu ove skale procene je proisteklo zbog dva cilja, a to je da se procene rezultati lečenja i uoče faktori koji utiču na rezultate lečenja unutarzglobnih višekomadnih preloma kostiju proksimalnog okrajka potkolenice tretiranih aparatom po Ilizarovu primenom funkcionalnog scoring sistema po Karlstrom-Olerudu. U našem istraživanju bili su uključeni punoletni ispitanici (N=32, 59,4% osoba muškog pola n=19, 40,6% osoba ženskog pola n=13) koji su bili podvrgnuti lečenju preloma platoa tibije uz primenu aparata po Ilizarovu, kod kojih je prosečna starost iznosila 49,06 godina (SD=13,49).

Kulkarni i saradnici su između januara 1991. i decembra 1997. godine ispitivali 56 ispitanika sa kompleksnim prelomima platoa tibije lečenih pomoću hibridnog Ilizarovljevog prstenastog fiksatora. Prosečna starost ispitanika iznosila je 39 godina (opseg 22 -65) [27]. Studija El-Alfy i saradnika uključivala je 28 ispitanika sa visokoenergetskim povredama platoa tibije. Prosečna starost ispitanika bila je 35 godina (opseg 22-58) [28]. Makhdoom sa saradnicima u svom istraživanju kod 30 ispitanika sa različitim tipovima Schatzkerovih preloma platoa tibije tretiranih Ilizarovljevim aparatom zabeležio je prosečnu starost od 32,9±5,08 godina (opseg 20-50)

[29]. Mohamed i saradnici u periodu od 2007. do 2011. godine, ispitivali su 30 uzastopnih pacijenata sa teškim bikondrilarnim prelomima platoa tibije operisanih Ilizarovljevim aparatom. Prosečna starost ispitanika bila je 39 godina (opseg 18-69) [30].

Najčešći uzrok povređivanja kod naših ispitanika je bio saobraćajni traumatizam (n=15; 46,9%), potom pad (n=12; 37,5%) i na kraju, drugi uzroci povređivanja (n=5; 15,6%). Pad je bio najviše zastupljen kod osoba ženskog pola, dok je saobraćajni traumatizam i drugi uzroci povređivanja bio više zastupljen kod osoba muškog pola. Slične rezultate su dobili Tahir M, Kumar S, Shaikh SA, Jamali AR (2019), da je saobraćajni traumatizam (70,07%), na prvom mestu kao uzrok povređivanja platoa tibije, padovi (15,32%) na drugom i na trećem mestu drugi uzroci povređivanja kao npr. povrede izazvane vatrenim oružjem (13,13%) [31].

Više pacijenata je bilo sa zatvorenim prelomom, (n=19, 59,4% ukupno ispitivane populacije), nego onih sa otvorenim prelomom (n=13, tj. 40,6% ispitivane populacije). Muški pol je imao više zatvorenih preloma od ženskog pola (63,2%), dok je kod otvorenih preloma obrnut slučaj.

Mohamed i saradnici na uzorku od 30 uzastopnih pacijenata sa teškim bikondrilarnim prelomima platoa tibije operisanih Ilizarovljevim aparatom registrovali su 10 (33,3%) otvorenih preloma.[30] El Barbary i saradnici u svojoj studiji od 29 ispitanika sa različitim kategorijama povrede platoa tibije zbrinjavane metodom transosealne osteosinteze aparatom po Ilizarovu opisuju 9 (31,0%) otvorenih preloma [32].

Prema Schatzkerovoj klasifikaciji preloma platoa tibije, najviše nam je bio zastupljen tip VI (50%), potom tip IV (21,9%), tip V (15,6%) i na poslednjem mestu je tip III (12,5% od ukupno ispitivane populacije, dok tip I i tip II nisu bili zastupljeni u našoj ispitivanoj populaciji (p=0,010). U preglednim radovima je najzastupljenija Schatzkerova klasifikacija koju smo i mi koristili u ovom istraživanju. Inkluzioni kriterijumi u radovima (visokoenergetske - niskoenergetske povrede, samo otvoreni - samo zatvore-

ni prelomi, pojedini tipovi preloma u istraživanju, prisustvo ili odsustvo komorbiditeta) daju veliku raznovrsnost ovim radovima. Kao primer, možemo uzeti ispitivanje Ramosa i saradnika koji u svojoj prospektivnoj opservacionoj studiji nad 30 uzastopnih ispitanika, gde je uvrstio sve tipove preloma i koje je podelio u dve grupe, prvu od 11 (36,6%) ispitanika u zavisnosti od tipa preloma (Shatzker I–IV) i drugu od 19 (63,3%) sa prelomima tipa (Shatzker V, VI). Takođe je uvrstio kategoriju otvorenih i zatvorenih preloma [33]. Kao drugi primer, navodimo rad Dendrinosa i saradnika koji u studiju uključuju 24 ispitanika sa teškim bikondilarnim prelomom platoa tibije 5 (20,8%) tipa V i 19 (79,1%) tipa VI po Schatzkerovoj klasifikaciji i lečenih metodom po Ilizarovu sa 11 (46%) otvorenih preloma [34].

Iz ovog istraživanja smo saznali da je najviše bilo pacijenata sa dobrim funkcionalnim statusom, ukupnom ocenom 34 (28,1% ukupno ispitivane populacije) na skali sistemske funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu kod pacijenata koji su imali operativni tretman lečenja aparatom po Ilizarovu. Na osnovu srednje ocene na skali procene 32,53 (SD=3,24) možemo smatrati da se ispitivana populacija nalazi na granici između zadovoljavajućeg funkcionalnog statusa (ocene između 30-32) i dobrog funkcionalnog statusa (ocene između 33-35). Najmanja ocena u našem istraživanju je bila 23 (n=2). Slično istraživanje objavljeno 2016. godine i sprovedeno u KCV u Novom Sadu je na evaluaciji funkcionalnog statusa na drugom merenju 12 meseci nakon operacije imalo sledeće karakteristike: odličan funkcionalni status nije zabeležen među ispitanicima uključenim u tu studiju. Sedam ispitanika imali su dobar funkcionalni status i to 6 (12%) ispitanika u grupi Ilizarov+konverzija, i jedan (1,8%) u grupi fiksator. Zadovoljavajući funkcionalni status u grupi Ilizarov+konverzija imalo je 18 ispitanika (36%), a u grupi fiksator 6 ispitanika (11,3%). Funkcionalno umeren status zabeležilo je 20 (40%) ispitanika u grupi Ilizarov+konverzija grupa fiksator beleži 8 (15,09%) ispitanika. Najveći broj ispitanika nalazi se u kategoriji loš funkcionalni status njih 44 (42,71%). U grupi Ilizarov+konverzija nala-

zi se njih šestoro (12%) a preostali broj ispitanika je u grupi fiksator 38 (71,69%) [35].

Na osnovu rezultata statističke analize pojedinačnih indikatora na sistemu funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu, ispitanici su zaokruživali najveći broj bodova na skali procene, ocenu 3 u 77,1%, te možemo smatrati da je uspešan operativni tretman lečenja platotibijalnih preloma aparatom po Ilizarovu što se slaže sa rezultatima drugih autora koji navode značajno smanjenje bola nakon intervencije, Jeremić i saradnici [36].

Statistički značajne povezanosti smo pronašli između: pola i razlike u dužini donjih ekstremiteta $p=0,023$, tipova preloma platoa tibije prema Schatzkerovoj klasifikaciji i operativnog tretmana lečenja sa ili bez femoralnog rama gde je $p=0,013$, operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike i sveukupne ocene sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu $p=0,026$. Tako, u radovima kod Debnath i saradnika i Dendrinosa i saradnika, pronašli smo rezultate koji pokazuju da su nakon intervencije značajno poboljšani obim pokreta kolennog zgloba, status kože, smanjeni deformiteti i teškoće pri hodanju [34, 37].

U našem istraživanju smo došli do značajnih povezanosti kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez osteoplastike i pojedinih indikatora sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu: teškoće pri hodu $p=0,020$, deformitet $p=0,001$ i ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba $p=0,004$; kod operativnog tretmana lečenja sa ili bez femoralnog rama i sveukupne ocene sa skale funkcionalne procene po Karlstrom-Olerudu ($\chi^2 = 14,656$, $df=4$ $rc=0,677$ $p=0,005$) i pojedinih indikatora: status kože $p=0,044$; deformitet $p=0,044$; ograničenje obima pokreta kolennog zgloba $p = 0,010$ i ograničenje obima pokreta subtalarnog zgloba $p=0,007$. Na osnovu ovih analiza možemo pretpostaviti da navedene povezanosti mogu uticati na krajnji rezultat oporavka pacijenta nakon operativnog tretmana lečenja uz pomoć aparata po Ilizarovu.

Neke studije podržavaju dvostepeni protokol lečenja za prelome proksimalnog dela tibije, na-

ročito, ako je prisutan visokoenergetski prelom [38-40].

Ilizarovljeva metoda daje prednost, nezavisno od prelomnog obrasca, da svi bolesnici mogu biti operisani bez odlaganja. Na ovaj način, mi smo u stanju da izbegnemo uznemiravanje procesa zarastanja sa drugim daljim intervencijama na mekim tkivima koje mogu odložiti rehabilitaciju. Dvostepeni protokol u ovoj studiji nije korišćen. Većina metoda lečenja ne dozvoljava pun oslonac kod unutarzglobnih preloma proksimalnog dela tibije [41]. Mobilizacija i stepen oslonca koji je dozvoljen, određen je pomeranjem preloma, metodom lečenja i kvalitetom kontrola [42, 43]. U ovoj studiji, svim bolesnicima je dozvoljeno neograničeno oslanjanje bez znakova od komprimovane redukcije. Svi oni zajedno imali su 100% oslonac u trećem mesecu lečenja. Prednosti koje dolaze sa primenom ove metode su: dovoljno stabilna fiksacija koja omogućava rano opterećenje, maksimalna restitucija funkcije, korekcija mogućih deformiteta i postizanje odgovarajuće dužine ekstremiteta [44,45].

U prospektivnoj dvogodišnjoj studiji praćenja ishoda lečenja složenih preloma gornjeg okrajka kostiju potkolenice aparatom po Ilizarovu autori navode da primena aparata po Ilizarovu značajno doprinosi smanjenju edema u ranom postoperativnom periodu, rana mobilizacija od drugog postoperativnog dana doprinosi odličnom funkcionalnom oporavku (76% pacijenata imalo je odličan ili dobar funkcionalni rezultat). Takođe, uzimajući u obzir podatak da niko od pacijenta u pomenutoj studiji nije zahtevao sekundarni postupak u sanaciji preloma, troškovi lečenja su značajno smanjeni kod lečenja ovako složenih preloma. Autori zaključuju da zadovoljavajuća zglobna rekonstrukcija sa dobrim funkcionalnim rezultatima kod većine pacijenata, uz blage komplikacije nameće primenu aparata po Ilizarovu za složene prelome gornjeg okrajka kostiju potkolenice [46-48]. Rezultati studije objavljene 2013. godine Mohameda i saradnika potvrđuju niski morbiditet i dobre ishode povezane sa primenom aparata po Ilizarovu kod složenih preloma potkolenice [30].

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata lečenja platotibijalnih preloma tretiranih aparatom po Ilizarovu primenom funkcionalnog scoring sistema po Karlstrom-Olerudu, metoda se smatra sigurnom i pouzdanom, praćena je smanjenjem jačine bola, sveukupnim poboljšanjem funkcionalnosti, dobrim ishodom i bez čestih komplikacija.

Faktori koji utiču na različite rezultate lečenja unutarzglobnih višekomadnih preloma kostiju gornjeg okrajka potkolenice tretiranih aparatom po Ilizarovu su uzrok povređivanja, vrsta preloma, Shatzkerova klasifikacija preloma plateaua tibije, operativni tretman sa/bez osteoplastike i operativni tretman sa/bez femoralnog rama.

U grupi ispitanika tretiranih aparatom po Ilizarovu je veći broj onih sa dobrim funkcionalnim sposobnostima primenom funkcionalnog scoring sistema po Karlstrom-Olerudu.

Velika stabilnost Ilizarovljevog aparata, konstrukciona mogućnost ranog kinezitretmana povređenog zgloba, ranije opterećenje povređenog ekstremiteta bez narušavanja stabilnosti preloma i minimalno oštećenje tkiva, omogućuju ranu rehabilitaciju pacijenta i tako doprinose značajno boljim funkcionalnim rezultatima lečenja unutarzglobnih višekomadnih preloma proksimalnog okrajka kostiju potkolenice.

Literatura

1. Moore TM, Patzakis MJ, Harvey JP. Tibial plateau fractures: definition, demographics, treatment rationale, and long-term results of closed traction management or operative reduction. *J Orthop Trauma*. 1987;1(2):97-119.
2. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review. *Injury*. 2006 ;37(8):691-7.
3. Egol KA, Koval KJ, Zuckerman JD. *Handbook of fractures*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2010.
4. Cotton FB. Fender fracture of the tibia at the knee. *N Engl J Med*. 1929;201:989.
5. Honkonen SE, Jarvinen MJ. Classification of fractures of the tibial condyles. *J Bone Joint Surg Br*. 1992 Nov;74(6):840-7.
6. Biyani A, Reddy NS, Chaudhury J, Simison AJ, Klenerman L. The results of surgical management of displaced tibial plateau fractures in the elderly. *Injury*. 1995;26(5):291-7.
7. Keating JF. Tibial plateau fractures in the older patient. *Bull Hosp Jt Dis*. 1999;58(1):19-23.

8. Krober MW, Lane N, Lotz JC, Thomsen M. Effects of early estrogen replacement therapy on bone stability of ovariectomized rats. A biomechanical and radiologic study of the tibial plateau. *Orthopade*. 2000;29(12):1082-7.
9. Kennedy JC, Bailey WH. Experimental tibial plateau fractures. Studies of the mechanism and classification. *J Bone Joint Surg Am*. 1968;50(8):1522-34.
10. Tanner KE. The in vivo measurement of fracture movement, in biomechanical measurement in orthopaedic practice. Oxford: University Press; 1985.
11. Wagner H. Surgical lengthening or shortening of femur and tibia. Technique and indications. In: Wagner H, editor. *Progress in Orthopaedic Surgery*. 1977. p. 71-94.
12. Gudushauri ON. Device for reposition and fixation of long tubular bones in fractures and bones lengthening. In: Gudushauri ON, editor. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 1958. p. 53-6.
13. Hohl M. Articular fractures of the proximal tibia. In: Evarts CM, editor. *Surgery of the musculoskeletal system*. New York: Churchill-Livingstone, 1993. p. 3471-97.
14. Schulak DJ, Gunn DR. Fractures of the tibial plateaus. *Clin Orthop Relat Res*. 1975;109:166-77.
15. Apley A. Fractures of the lateral tibial condyle treated by skeletal traction and early mobilization. *J Bone Joint Surg Br*. 1956;38-B(3):699-708
16. DeCoster TA, Nepola JV, el-Khoury GY. Cast brace treatment of proximal tibia fractures. A ten-year follow-up study. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;(231):196-204.
17. Jensen DB, Rude C, Duus B, Bjerg-Nielsen A. Tibial plateau fractures. A comparison of conservative and surgical treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(1):49-52.
18. Schatzker J. Fractures of the tibial plateau. In: Schatzker J, Tile M, editors. *The rationale of operative fracture care*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 279-95.
19. Burri C, Bartzke G, Coldewey J, Muggler E. Fractures of the tibial plateau. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;138:84-93.
20. Schatzker J, McBroom R, Bruce D. The tibial plateau fracture. The Toronto experience 1968-1975. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(138):94-104.
21. Szyszkowitz R. Patella and tibia. In: Muller ME, Allgover M, Schneider R, Willenegger H, editors. *Manual of internal fixation*. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p. 554-6.
22. Segal D, Mallik AR, Wetzler MJ, Franchi AV, Whitelaw GP. Early weight bearing of lateral tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;(294):232-7.
23. Lansinger O, Bergman B, Korner L, Andersson GB. Tibial condylar fractures. A twenty-year follow up. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(1):13-9.
24. Delamarter R, Hohl M. The cast brace and tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;(242):26-31.
25. Volkov MV. Treatment of joints and bones damages by author devices. Tashkent: Medicine; 1978. p. 203.
26. Karlstrom G, Olerud S. Fractures of the tibial shaft; a critical evaluation of treatment alternatives. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;105:82-115.
27. Kulkarni RM, Kulkarni GS. Treatment of tibial plateau fractures by Ilizarov technique. *JMOA*. 2005;1(1):11-8.
28. El-Alfy B, Othman A, Mansour E. Indirect reduction and hybrid external fixation in management of comminuted tibial plateau fractures. *Acta Orthop Belg*. 2011;77(3):349-54.
29. Makhdoom A, Jokhio FM, Tahir SM, Qureshi L, Pir A, Zameer TH, et al. Ligamentotaxis by Ilizarov method in the management of tibial plateau fractures. *World J Med Sci*. 2014;11(4):461-7
30. Mohamed OA, Youssef SA. Treatment of high-energy tibial plateau fractures by the Ilizarov circular fixator. *Med J DY Patil Univ*. 2013;6:33-41.
31. Tahir M, Kumar S, Shaikh SA, Jamali AR. Comparison of Postoperative Outcomes Between Open Reduction and Internal Fixation and Ilizarov for Schatzker Type V and Type VI Fractures. *Cureus*. 2019;11(6):e4902.
32. El Barbary H, Abdel-Chani H, Misbah H, Salem K. Complex tibial plateau fractures treated with Ilizarov external fixator with or without minimal internal fixation. *Int Orthop*. 2005;29(3):182-5.
33. Ramos T, Ekholm C, Eriksson B, Karlsson J, Nistor L. The Ilizarov external fixator-a useful alternative for the treatment of proximal tibial fractures. A prospective observational study of 30 consecutive patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 7;14:11.
34. Dendrinis GK, Kontos S, Katsenis D, Dalas S. Treatment of high-energy tibial plateau fractures by the Ilizarov circular fixator. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(5):710-7.
35. Lalić I. Procena rezultata lečenja unutarzglobnih višekomadnih preloma gornjeg i donjeg okrajka potkolenice aparatom po Ilizarovu. [dissertation]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2016.
36. Jeremić D, Vitošević,F, Gluščević B, SlavkovićN, Apostolović M, Lalošević M, Čolić,N, Davidović K. Iskustvo jednog centra u tretmanu preloma dijafize tibije Ilizarovljevom metodom. *Srp Arh Celok Lek*. 2020;148(3-4): 167-72.
37. Debnath UK, Jha DK, Pujari PK. Results of ring (Ilizarov) fixator in high energy Schatzker type VI fractures of proximal tibia. *J Clin Orthop Trauma*. 2018;9(2):186-91.
38. Tejwani NC, Achan: Staged management of high-energy proximal tibia fractures. *Bull Hosp Jt Dis* 2004; 62:62-6.
39. Egol KA, Tejwani NC, Capla EL, Wolinsky PL, Koval KJ: Staged management of high-energy proximal tibia fractures (OTA types 41): the results of a prospective, standardized protocol. *J Orthop Trauma* 2005; 19-7:448-55
40. Dirschl DR, Del Gaizo D: Staged management of tibial plateau fractures. *Am J Orthop* 2007; 36-4:12-7.
41. Ali AM, Burton M, Hashmi M, Saleh M: Outcome of complex fractures of the tibial plateau treated with a beam-loading ring fixation system. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-5:691-9

42. Gausewitz S, Hohl M: The significance of early motion in treatment of tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 202:135–8.
43. Segal D, Mallik AR, Wetzler MJ, Franchi AV, Whitelaw GP: Early weightbearing of lateral tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 294:232–7
44. Ilizarov GA: A New Principle of Osteosynthesis with the Use of Crossing Pins and Rings. In *Collected Scientific Works of the Kurgan Regional Scientific Medical Society*. Edited by Ilizarov GA. Kurgan: Union of Soviet Socialist Republics; 1954:145–60.
45. Ilizarov GA: *Transosseous osteosynthesis*. 1st edition. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1992.
46. Lalić I, Daraboš N, Stanković M, Gojković Z, Obradović M, Marić D. Treatment of complex tibial plateau fractures using Ilizarov technique. *Acta Clin Croat*. 2014;53(4):437-48.
47. Lalic I, Gojkovic Z, Obradović M. Functional outcome of the treatment of complex tibial plateau and pilon fractures applying Ilizarov apparatus. *Int J Scient Res*. 2014;3(3):272-8.
48. Lalić I, Harhaji V, Kecojević V, Ninković S, Dulić O, Rašović P. Analysis of Ilizarov apparatus application in acute traumatic lesions and treatment of complications of different parts of musculoskeletal system at the department of orthopedic surgery and traumatology in Novi Sad. *Med Pregl*. 2016;69(Suppl 1):23-33.

PREGLEDNI RADovi

Primljeno: 1. II 2023.

Prihvaćeno: 11. III 2023.

TRAUMATSKI ZASTOJ SRCA – SPECIFIČNOSTI
KARDIOPULMONALNE REANIMACIJENebojša Videnović¹, Jovan Mladenović¹, Milan Filipović¹,
Arijeta Kostić¹, Jelena Videnović², Ranko Zdravković³¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Kliničko-bolnički centar Priština - Gračanica, Srbija² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija

SAŽETAK

Nagao i neočekivani prestanak cirkulacije krvi, izazvan funkcionalnim prestankom rada srca, naziva se srčani zastoj – kardiak arrest. Traumatski zastoj srca se karakteriše visokim mortalitetom. Uzroci srčanog zastoja kod traume su povezani sa problemima povezanim sa disajnim putem, disanjem i cirkulacijom. Kardiopulmonalni arrest u slučajevima traume nije posledica primarne srčane bolesti nego drugih uzroka koji posledično dovode do zastoja srca. Kod preživelih, neurološki ishod izgleda mnogo bolji nego kod drugih uzroka srčanog zastoja. Odgovor kod traumatskog kardiak aresta je vremenski kritičan i uspeh zavisi od dobro uspostavljenog lanca preživljavanja, uključujući naprednu prehospitalnu i specijalizovanu negu centra za traumu. Neposredni naponi reanimacije u traumatskom zastoj srca fokusiraju se na istovremeno lečenje reverzibilnih uzroka, što ima prioritet nad kompresijama grudnog koša. Ovaj edukativno-revizalni rad ima za cilj da na osnovu pregleda najnovije stručne literature prikaže reverzibilne uzroke zastoja srca kod traumatizovanih bolesnika i ukaže na specifičnosti mera kardiopulmonalne reanimacije u istih.

Ključne reči: trauma, zastoj srca, hipoksija, hipovolemija, tamponada srca, tenzioni pneumotoraks, KPCR.

SUMMARY

A sudden and unexpected cessation of blood circulation, caused by a malfunction in the heart, is called cardiac arrest. Traumatic cardiac arrest is associated with a high mortality rate. The causes of cardiac arrest in trauma patients are related to airway, breathing and circulation obstruction. Cardiopulmonary arrest in cases of trauma is not a consequence of primary heart failure but of other causes that subsequently lead to cardiac arrest. The neurologic outcome in survivors, however, appears to be much better than in other causes of cardiac arrest. The response to traumatic cardiac arrest is time critical and success depends on a well-established chain of survival, including advanced prehospital and specialized trauma center care. Immediate resuscitation efforts in traumatic cardiac arrest focus on simultaneous treatment of reversible causes, which takes priority over chest compressions. The purpose of this educational and review paper is to present, based on a review of the latest professional literature, the reversible causes of cardiac arrest in traumatized patients and to point out the specifics of cardiopulmonary resuscitation measures in them.

Key words: trauma, cardiac arrest, hypoxia, hypovolemia, cardiac tamponade, tension pneumothorax, KPCR

Uvod

Trauma je najčešći uzrok smrti u populaciji mlađoj od 40 godina. Najveći morbiditet je zbog povreda ekstremiteta, a povrede glave i visceralnih organa su najsmrtonosnije [1]. Politrauma je gotovo redovno praćena gubitkom krvi, bolom, redistribucijom tečnosti i u kasnijem toku septičkim komplikacijama [2, 3].

Adresa autora: Prof. dr Nebojša Videnović, anesteziolog-reanimatolog, Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Kliničko-bolnički centar Gračanica, Srbija.
E-mail: vidneb@yahoo.com

Mortalitet od multiplih povreda dešava se u tri vremenske dimenzije:

- * Smrt u prvim trenucima od nastanka povrede izazivaju teške kardiovaskularne povrede (srca, aorte), povrede glave i kičmene moždine.
- * U toku prvog sata od povređivanja nastaje smrtni ishod usled multisistemskih povreda (epiduralni i subduralni hematomi, prelomi karlice i dugih kostiju, povrede slezine i jetre itd.).

* Smrtni ishod nakon dve nedelje ili više nedelja posledica je kasnih komplikacija (sepsa i multiorganska disfunkcija organa i sistema - MODS).

Nagao i neočekivani prestanak cirkulacije krvi, izazvan funkcionalnim prestankom rada srca, naziva se srčani zastoj – kardiak arrest [4].

Traumatski zastoj srca (TZS) nosi visok mortalitet. Podaci iz registra za preživljavanje kreću se od 1,6% do 32% [4-10]. Uzroci srčanog zastoja u slučaju traume koreliraju sa problemima povezanim sa disajnim putem, disanjem i cirkulacijom (tabela 1).

Tabela 1. Uzroci srčanog zastoja u slučaju traume

Problemi u području disajnog puta	Strano telo, opstrukcija jezikom, edem disajnog puta
Problemi sa disanjem	Tenzioni pneumotoraks, ubodna rana grudnog koša, nestabilni grudni koš, trauma kičmene moždine na području cervikalnih pršljenova, udisanje ugljen-monoksida, udisanje dima, aspiracija, utapanje, depresija središnjeg živčanog sistema uzrokovanog uzimanjem droge ili alkohola, sekundarno nakon strujnog udara ili udara munje.
Problemi sa cirkulacijom	Hemoragijski šok, tenzioni pneumotoraks, tamponada srca, kontuzija srca, akutni infarkt miokarda, srčani zastoj nakon strujnog udara

Kardiopulmonalni arrest u traumi nije posledica primarne srčane bolesti nego drugih uzroka koji posledično dovode do zastoja srca. Kod preživelih, neurološki ishod izgleda mnogo bolji nego kod drugih uzroka srčanog zastoja. Odgovor kod TZS je vremenski kritičan i uspeh zavisi od dobro uspostavljenog lanca preživljavanja, uključujući naprednu prehospitalnu i specijalizovanu negu centra za traumu. Neposredni naponi reanimacije u TZS fokusiraju se na istovremeno lečenje reverzibilnih uzroka, što ima prioritet nad kompresijama grudnog koša.

Američko nacionalno udruženje lekara urgentne medicine donelo je smernice po kojima se postupa kod kardiopulmonalne reanimacije (KPR) pacijenata s traumom [11]. Po tim smernicama trebalo bi razmisliti o započinjanju KPR kod pacijenata:

* Koji su doživeli tešku tupu ozledu, a kod kojih je odsutan rad srca i disanje i nema

nikakve srčane akcije nakon što se pacijent monitoringuje.

- * Kod opsežnih penetrantnih rana bez znakova života i ugašenih reakcija zenica ili bilo kakve traume koja je kod pacijenta dovela do ozleda i stanja koja su nespojiva sa životom.
- * Kod pacijenta čiji mehanizam ozlede ne korelira sa kliničkim stanjem svakako treba započeti KPR.
- * Posebnu skupinu traumatizovanih pacijenata čine utopljenici i pacijenti u hipotermiji te osobe koje su doživele strujni udar ili udar groma. Kod njih je potrebno svakako započeti KPR.

Cilj rada

Ovaj rad ima za cilj da na osnovu pregleda najnovije stručne literature prikaže reverzibilne uzroke zastoja srca kod traumatizovanih bolesnika i ukaže na specifičnosti mera kardiopulmonalne reanimacije u istih.

Metodologija

Pretraživanje je izvršeno elektronskom pretragom naučnih radova u Pubmed, Google scholar, Medline i Research Gate i odnosilo se na radove koji su objavljeni od 2007. do 2022. godine. U tom periodu su objavljivane smernice za kardiopulmonalnocerebralnu reanimaciju (KPCR) 2010, 2015. i najnovije preporuke za KPCR, 2020/21. godine, ustanovljene od strane Evropskog resuscitacionog saveta.

Kriterijumi za izbor naučnih radova su bili sledeći: da je rad objavljen na engleskom ili srpskom jeziku, da razmatra infomacije o traumatskom zastoju srca, da uključuje najnovije preporuke za KPCR i da se bavi reverzibilnim uzrocima srčanog zastoja.

Reverzibilni uzroci traumatskog zastoja srca

I. Hipoksija

Hipoksija je najčešći uzrok kardiopulmonalnog aresta kod osoba koje su doživele traumu (tabela 2) [12].

Tabela 2. Uzroci zastoja srca kod asfiksije

Trauma
Vešanje
Hronična opstruktivna bolest pluća
Astma
Opstrukcija disajnog puta, laringospazam, aspiracija
Utapanje
Poremećaj alveolarne ventilacije zbog neuromišićnih bolesti
Traumatska asfiksija i asfiksija usled kompresije (gušenje u gomili)
Tenzioni pneumotoraks
Pneumonija
Velika nadmorska visina
Zatrpavanje lavinom
Anemija

U nekim slučajevima hipoksija nastaje kod osoba koje imaju prohodan disajni put, ali zbog povrede pluća izostaje adekvatna ventilacija, kao na primer kod pneumotoraksa i nestabilnog grudnog koša. Funkcija pluća da oksigenišu krv može biti kompromitovana i kod pacijenata koji su usled traume aspirisali određenu količinu krvi ili povraćenog sadržaja.

Hipoventilacija može biti posledica i teške povrede glave, udara groma ili uticaja alkohola i droge. Kod TZS, hipoksemija može biti uzrokovana opstrukcijom disajnih puteva, traumatskom asfiksijom ili uticajem cerebralne apneje [4].

Efikasno upravljanje disajnim putevima i ventilacija mogu sprečiti i preokrenuti hipoksični srčani zastoj. Međutim, kontrolisana ventilacija pacijenata sa ugroženom cirkulacijom je povezana sa velikim rizicima vezanim za neželjeni efekat anestetika i povećanog intratorakalnog pritiska što može dovesti do daljeg smanjenja minutnog volumena srca ometajući venski povratak u srce, posebno kod pacijenata sa teškom hipovolemijom. Niski disajni volumeni mogu pomoći u optimizaciji srčanog predopterećenja. Ventilaciju treba pratiti kapnografijom i prilagoditi je tako da se postigne normokapnija [4]. Postoji mnogo uzroka asfiksijskog srčanog zastoja, iako obično postoji kombinacija hipoksemije i hiperkarbije, hipoksemija je ta koja na

kraju izaziva zastoj srca. Dokazi za tretman asfiksijskog zastoja srca uglavnom su zasnovani na opservacionim studijama. Veoma je malo podataka za upoređivanje različite terapije za lečenje asfiksijskog srčanog zastoja iako postoje podaci koji pored standardni KPR sa samo kompresijskim KPR. Smernice za kliničku praksu su uglavnom zasnovane na mišljenju stručnjaka [13].

Preživljavanje nakon srčanog zastoja usled asfiksije je retko i većina preživelih pretrpi teška neurološka oštećenja. Studija u Osaki je dokumentovala jednomesečno preživljavanje i neurološki povoljan ishod nakon srčanog zastoja: asfiksija 14,3% i 2,7%; vešanja 4,2% i 0,9% i davljenja 1,1% i 0,4%. Od osam objavljenih serija koje su uključivale ukupno 4189 pacijenata sa srčanim zastojem nakon vešanja, gde je pokušao KPR, ukupna stopa preživljavanja bila je 4,3%. Ukupno je bilo samo 45 (1,1%) preživelih sa povoljnim neurološkim ishodom. Za 135 drugih preživelih je dokumentovano da su postojala značajna neurološka oštećenja [14].

Preporuke za KPCR kod asfiktivnog srčanog zastoja:

- * Pridržavati se standardnog ALS (Advanced Life Support) algoritma tokom reanimacije pacijenata sa asfiksijskim zastojem srca;
- * Tretirati uzrok asfiksije/hipoksemije kao najviši prioritet jer je ovo potencijalno reverzibilan uzrok srčanog zastoja;
- * Efikasna ventilacija sa najvećom mogućom inspiratornom frakcijom kiseonika je prioritet kod pacijenata sa asfiksijskim zastojem srca [15].

II. Hipovolemija

Hipovolemija je potencijalno izlečiv uzrok srčanog zastoja, obično je rezultat smanjenog intravaskularnog volumena (tj. krvarenja), ali se relativna hipovolemija može javiti i kod pacijenata sa teškom vazodilatacijom (npr. anafilaksa, sepsa, povreda kičmene moždine).

Hipovolemija zbog vazodilatacije i povećane kapilarne permeabilnosti uslovljena medijatorima je glavni faktor koji uzrokuje srčani zastoj

kod teške anafilakse [16]. Hipovolemija usled gubitka krvi je vodeći uzrok smrti u traumatskom kardijak arestu [17]. Spoljni gubitak krvi je obično vidljiv, npr. trauma, hematemeza, hemoptiza, ali može biti teže dijagnostikovano kada su krvarenja okultna, npr. gastrointestinalno krvarenje ili ruptura aneurizme aorte. Pacijenti koji su podvrgnuti velikoj operaciji pod visokim rizikom su od hipovolemije zbog postoperativnog krvarenja i moraju biti na odgovarajući način praćeni (rizik od perioperativnog srčanog zastoja). Nekontrolisano krvarenje je u 48% slučajeva uzrok srčanog zastoja kod traume.

Preporuke za KPCR kod hipovolemije uzrokovane traumom:

- * Potrebno je prvo zbrinuti opsežna krvarenja na način da se napravi adekvatna kompresija područja na kojem je prisutno krvarenje i osigura adekvatna nadoknada volumena;
- * Ukoliko kompresija rukom i zavojnim materijalom nije dovoljna, za određene delove, poput ekstremiteta, može se koristiti i pneumatska udloga;
- * U zavisnosti od sumnjivog uzroka, treba započeti terapiju volumenom, sa zagrejanim krvnim derivatima i/ili kristaloidima, kako bi se brzo nadoknadio izgubljeni intravaskularni volumen;
- * Istovremeno, započeti hitnu intervenciju za kontrolu krvarenja, (hirurgija, endoskopija, endovaskularne tehnike) ili lečenje primarnog uzroka (npr. anafilaktički šok);
- * U početnim fazama reanimacije koristiti bilo koji kristaloidni rastvor koji je odmah dostupan, ako je verovatno krvarenje, cilj je rana transfuzija krvi i podrška vazopresorima;
- * Ako postoji ehosonografista, koji može da uradi ultrazvučni pregled, sa minimalnim prekidom u kompresijama grudnog koša, može se smatrati dodatnom dijagnostičkom metodom u hipovolemijskom srčanom zastoju [15].

III. Tamponada srca

Tamponada srca je poremećaj u funkciji koji se ispoljava smetnjama u dijasolnom punjenju srca, zbog nakupljanja tečnosti u perikardnoj šu-

pljini i porasta intraperikardnog pritiska [18, 19].

Nakupljanje tečnosti u perikardnoj šupljini, remeti normalnu aktivnost srca tj. normalno širenje njegovih šupljina, što direktno umanjuje udarni i minutni volumen srca. U početku poremećaja, pada samo udarni volumen, dok se minutni volumen održava pomoću kompenzatornih mehanizama organizma (tahikardije). Arterijski pritisak, u početnoj fazi tamponade, održava periferna vazokonstrikcija krvnih sudova, a kasnije pritisak naglo pada [18, 19].

Jedino poboljšanje venskog punjenja desne pretkomore i komore događa se u inspirijumu kada se intraperikardijalni pritisak i pritisak desne pretkomore smanjuje. Desna komora može se širiti na račun leve komore izbočavanjem međukomorske pregrade u levo čime se smanjuje dijasolno punjenje leve komore [18, 19].

Patofiziološke promene u toku tamponade srca karakterišu se sledećim hemodinamskim poremećajima u organizmu:

- * Porast pritiska u perikardnoj šupljini dovodi do porasta pritiska u šupljini desne komore, desne pretkomore i velikim šupljim venama;
- * Nastaje pad udarnog, a zatim i minutnog volumena srca. Broj srčanih otkucaja stalno raste;
- * Na periferiji kardiovaskularnog sistema dolazi do pada krvnog pritiska (najčešće sistolnog), usporenog toka cirkulacije i postepenog razvoja hipoksije [19].

Težina navedenih hemodinamskih promena, a sa njima i težina kliničke slike zavisi prvenstveno od sledećih faktora: količine tečnosti u perikardu, brzine nakupljanja tečnosti i elastičnosti perikarda. Akutna tamponada srca već kod nakupljanja oko 100 ml tečnosti izaziva smrt, dok kod hroničnih slučajeva, zbog laganog nakupljanja izliva, organizam može duže vreme tolerisati pritisak i znatno veće količine tečnosti (i do 1 litra). Kod tamponade srca, pacijent vrlo brzo iz stanja šoka može preći u stanje kod kojeg je prisutna PEA (električna aktivnost bez pulsa -pulseless electrical activity), a nakon nje i asistolija. Razlog tome je što srce nije u mo-

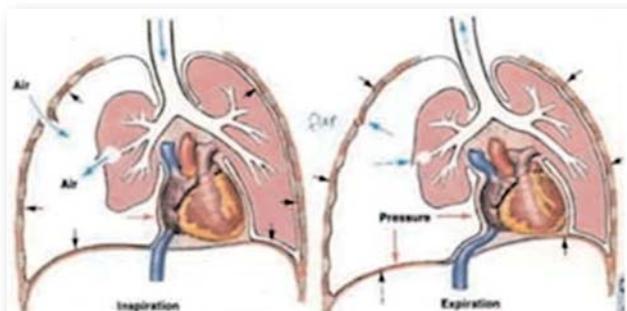
gućnosti adekvatno odgovoriti na zahteve koji se pred njega stavljaju.

Preporuke za KPCR kod tamponade srca:

- * Smrtnost je visoka i potrebna je trenutna dekompresija perikarda da bi se pružila bilo kakva šansa za preživljavanje;
- * Odmah dekomprimirati perikard;
- * Ehokardiografija na mestu tretmana potvrđuje dijagnozu;
- * Izvršiti reanimacijsku torakotomiju ili perikardiocentezu vođenu ultrazvukom [15].

IV. Tenzioni (ventilni) pneumotoraks

Traumatski pneumotoraks najčešće nastaje kao posledica tupih ili penetrantnih povreda grudnog koša ili nakon jatrogenih povreda (tokom grubih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u medicini). Ovaj oblik pneumotoraksa često može nastati kod teško povređenih osoba. Ventilni, tenzioni pneumotoraks najčešće nastaje kao posledica progresivnog nakupljanja vazduha u pleuralnom prostoru koje ima za posledicu veliko povećanje intrapleuralnog pritiska.



Slika 1. Patofiziologija tenzionog pneumotoraksa – shematski prikaz (objašnjenje dato u tekstu)

Tenzijski pneumotoraks jedno je od najurgentnijih stanja u grudnom košu koje veoma brzo životno ugrožava bolesnika. Javlja se kod spontanog i traumatskog pneumotoraksa, kao i kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Nastaje kada se na mestu lezije koja je dovela do pneumotoraksa stvori valvulni mehanizam koji omogućava kretanje vazduha samo u jednom smeru, tako da vazduh ulazi u pleuralni prostor, ali ne može da ga napusti i nagomilava se u njemu. U takvoj situaciji dolazi do niza patofizioloških poremećaja i fenomena.

Tenzijski pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege relativno je česta pojava i javlja se kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, ali i kod bolesnika koji spontano dišu [20, 21]. Pritisak vazduha stalno raste, kolabirano plućno tkivo se potiskuje prema hilusu, pomeraju se srce i krvni sudovi prema zdravoj strani (slika 1).

Dve osnovne posledice tenzijskog pneumotoraksa su:

- * progresivno smanjenje ventilacije i
- * smanjenje venskog priliva krvi u desno srce [20, 21].

Tenzioni pneumotoraks najčešće je komplikacija nakon pucanja emfizematozne bule, tuberkulozne kaverne, plućnog apscesa ili ciste, perforacije jednjaka, kod spontanog traumatskog pneumotoraksa i kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Mehanička ventilacija sa pozitivnim pritiskom može pogoršati stanje zbog postojećeg jednosmernog ventilnog mehanizma. Zato je tenzioni pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege relativno česta pojava kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, najčešće kao posledica barotraume pluća [21]. Simptomi i znaci kod tenzionog pneumotoraksa se veoma brzo razvijaju tako da smrt može da nastupi za 10 do 15 minuta, kao krajnja posledica patološko-fizioloških mehanizama teške kardiorespiratorne insuficijencije, praćene kardijalnim arestom uz moguću prisutnu električnu aktivnost srca bez postojećeg perifernog pulsa (PEA). Centralni venski pritisak je obično povišen, ali može biti normalan ili nizak, ako je prisutno stanje hipovolemije.

Preporuke za KPCR kod tenzionog pneumotoraksa

- * Dijagnoza tenzionog pneumotoraksa kod pacijenata sa srčanim zastojem ili hemodinamska nestabilnost mora biti zasnovana na kliničkom pregledu ili ultrazvuku na mestu lečenja;
- * Odmah uraditi dekompresiju grudnog koša otvorenom torakostomijom kada se sumnja na tenzioni pneumotoraks u prisustvu kardiak aresta ili teške hipotenzije;

- * Dekompresija grudnog koša iglom služi kao brzi tretman, trebalo bi je izvoditi sa specifičnim iglama (dužim, bez savijanja);
- * Svaki pokušaj dekompresije iglom trebao bi da se izvede tokom izvođenja KPR, nakon čega sledi otvorena torakostomija sa postavljanjem torakalnog drena ako je stručna ekipa na raspolaganju;
- * Dekompresija grudnog koša efikasno leči tenzioni pneumotoraks i ima prioritet u odnosu na druge mere [15].

Od strane Evropskog resuscitacionog saveta date su sumirane preporuke za primenu mera KPCR kod traumatskog srčanog zastoja. One podrazumevaju sledeće:

- * Reanimacija u TZS treba da se fokusira na trenutno, istovremeno lečenje reverzibilnih uzroka;
- * Odgovor na TZS je vremenski kritičan i uspeh zavisi od dobro uspostavljenog lanca preživljavanja, uključujući fokusiranu prehospitalnu i specijalizovanu negu centra za traumatologiju;
- * TZS (hipovolemijski šok, opstruktivni šok, neurogeni šok) se razlikuje od srčanog zastoja zbog medicinskih uzroka; to se ogleda u algoritmu lečenja.
- * Koristite ultrazvuk da identifikujete osnovni uzrok srčanog zastoja i odredite intervencije oživljavanja;
- * Lečenje reverzibilnih uzroka istovremeno ima prioritet nad kompresijama grudnog koša. Kompresija grudnog koša ne sme da odloži lečenje reverzibilnih uzroka TZS;
- * Kontrolišite krvarenje spoljnim pritiskom, hemostatskom gazom, podvezicama i karličnim vezivom.
- * „Ne pumpajte prazno srce“;
- * Resuscitativna torakotomija ima ulogu u TZS i traumatskom peri-arrestu [15].

Američki koledž hirurga i Nacionalna asocijacija lekara urgentne medicine, preporučuju obustavljanje reanimacije u situacijama kada je smrt neizbežna ili utvrđena kod pacijenata sa traumom, koji imaju apneju, nedostatak pulsa i

bez organizovane EKG aktivnosti [11]. Međutim, prijavljeni su preživeli bez neuroloških ispada, a koji su u početku bili u ovom stanju [22]. Stoga se preporučuje sledeći pristup – razmisliti o obustavljanju reanimacije u TZS ukoliko je ispunjen jedan od sledećih uslova:

- * Nema znakova života u prethodnih 15 minuta
- * Masivne traume nespojive sa preživljavanjem (npr. obezglavlivanje, prodorna povreda srca, gubitak moždanog tkiva).
- * Nema ponovnog uspostavljanja spontane cirkulacije nakon što se otklone reverzibilni uzroci TZS.
- * Nema detektabilne ultrasonografske srčane aktivnosti u PEA nakon što su otklonjeni reverzibilni uzroci TZS.

Literatura

- 1 Khalifa A, Avraham JB, Kramer KZ, Bajani F, Fu CY, Pires-Menard A, Kaminsky M, Bokhari F. Surviving traumatic cardiac arrest: Identification of factors associated with survival. *Am J Emerg Med.* 2021;43:83-7. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.020.
- 2 Teeter W, Haase D. Updates in Traumatic Cardiac Arrest. *Emerg Med Clin North Am.* 2020;38(4):891-901. doi: 10.1016/j.emc.2020.06.009.
- 3 Smith JE, Rickard A, Wise D. Traumatic cardiac arrest. *J R Soc Med.* 2015;108(1):11-16. doi: 10.1177/0141076814560837.
- 4 Aleksandar P. Pavlović. Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija. 2022. Obeležja plus. ISBN: 9788681824078.
- 5 Kleber C, Giesecke MT, Lindner T, Haas NP, Buschmann CT. Requirement for a structured algorithm in cardiac arrest following major trauma: epidemiology, management errors, and preventability of traumatic deaths in Berlin. *Resuscitation.* 2014;85(3):405-10. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.11.009.
- 6 Bhoi S, Mishra PR, Soni KD, Baitha U, Sinha TP. Epidemiology of traumatic cardiac arrest in patients presenting to emergency department at a level 1 trauma center. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(8):469-72. doi: 10.4103/0972-5229.188198.
- 7 Ohlén D, Hedberg M, Martinsson P, von Oelreich E, Djärv T, Jonsson Fagerlund M. Characteristics and outcome of traumatic cardiac arrest at a level 1 trauma centre over 10 years in Sweden. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2022;30(1):54. doi: 10.1186/s13049-022-01039-9.
- 8 Escutnaire J, Genin M, Babykina E, et al. Traumatic cardiac arrest is associated with lower survival rate vs. medical cardiac arrest - results from the French National Registry. *Resuscitation* 2018;131:48-54. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.07.032.

- 9 Beck B, Tohira H, Bray JE, Straney L, Brown E, Inoue M, Williams TA, McKenzie N, Celenza A, Bailey P, Finn J. Trends in traumatic out-of-hospital cardiac arrest in Perth, Western Australia from 1997 to 2014. *Resuscitation*. 2016;98:79-84. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.10.015.
- 10 Evans CC, Petersen A, Meier EN, Buick JE, Schreiber M, Kannas D, Austin MA; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Prehospital traumatic cardiac arrest: Management and outcomes from the resuscitation outcomes consortium epistry-trauma and PROPHET registries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(2):285-93. doi: 10.1097/TA.0000000000001070.
- 11 Millin MG, Galvagno SM, Khandker SR, et al. Withholding and termination of resuscitation of adult cardiopulmonary arrest secondary to trauma: resource document to the joint NAEMSPACSCOT position statements. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:459-67. doi: 10.1097/TA.0b013e31829cfaea.
- 12 Safar P, Paradis NA, Weil MH. Asphyxial cardiac arrest. In: Paradis NA, Halperin HR, Kern KB, Wenzel V, Chamberlain DA, editors. *Cardiac arrest—the science and practice of resuscitation medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 969-93. doi: 10.1017/CBO9780511544828.
- 13 Varvarousis D, Varvarousi G, Iacovidou N, D'Aloja E, Gulati A, Xanthos T. The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1297-304. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.066.
- 14 Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, et al. Epidemiology and outcome of adult out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin in Osaka: a population-based study. *BMJ Open* 2014;4:e006462. doi:10.1136/bmjopen-2014-006462.
- 15 Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, Nolan JP, Paal P, Perkins GD, Thies KC, Yeung J, Zideman DA, Soar J; ERC Special Circumstances Writing Group Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021; 161:152-219. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.
- 16 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45. doi: 10.1111/all.12437.
- 17 Kleber C, Giesecke MT, Lindner T, Haas NP, Buschmann CT. Requirement for a structured algorithm in cardiac arrest following major trauma: epidemiology, management errors, and preventability of traumatic deaths in Berlin. *Resuscitation* 2014;85:405-10. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.11.009.
- 18 Stashko E, Meer JM. Cardiac Tamponade. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431090/>.
- 19 Bari G, Érces D, Varga G, Szűcs S, Bogáts G. Pathophysiology, clinical and experimental possibilities of pericardial tamponade. *Orv Hetil*. 2018;159(5):163-7. doi: 10.1556/650.2018.30958.
- 20 Jalota Sahota R, Sayad E. Tension Pneumothorax. [Updated 2022 Nov 28]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559090/>.
- 21 Vulović T, Đorđević G. Tenzijski pneumotoraks u jedinicama intenzivne nege. *Vojnosanitetski pregled*. 2008;65(3):245-28. doi: 10.2298/VSP0803245V.
- 22 Leis CC, Hernández CC, Blanco MJ, Paterna PC, Hernández Rde E, Torres EC. Traumatic cardiac arrest: should advanced life support be initiated? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):634-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31827d5d3c.

Primljeno: 27. X 2022.
Prihvaćeno: 10. III 2023.

TRETMAN ASCITESA

Nebojša Dimitrijević¹, Danijela Cvetanović², Goran Z. Cvetanović¹

¹. Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

². Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Adekvatan tretman pacijenata sa ascitesom u zavisnosti je od tačnog definisanja etiološkog faktora. Uopšteno, većina pacijenata sa ascitesom će reagovati na sekvencijalni program smanjenog unosa natrijuma ishranom uz dodatak diuretika na postepen način. Prvo se obično primenjuje spironolakton, a zatim furosemid ili hidrohlorotiazid, ako je diureza neadekvatna. Nedavne studije su pokazale da je upotreba inhibitora kotransportera natrijum-glukoze tipa 2 (SGLT2) efikasna za poboljšanje ascitesa i smanjenje doza konvencionalnih diuretika. Trebalo bi razmotriti korišćenje SGLT2 inhibitora za pacijente sa refraktarnim ascitesom usled ciroze sa komorbiditetom dijabetesom tipa 2, kao i za pacijente sa refraktornim ascitesom bez dijabetesa. Ponovljena terapijska paracenteza se može koristiti za lečenje refraktornog ascitesa. Za palijativno zbrinjavanje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, alternativa serijskim paracentezama je postavljanje stalnog peritonealnog katetera. Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS) postaje standard za ascites refraktaran na diuretike, dok peritoneovensko šantiranje poboljšava kratkoročno preživljavanje (u poređenju sa paracentezom) kod pacijenata sa karcinomom i refraktarnim malignim ascitesom. Transplantaciju jetre treba uzeti u obzir, ako su ispunjeni adekvatni uslovi, kod pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom.

Ključne reči: ascites, tretman

SUMMARY

Adequate treatment of patients with ascites depends on the exact definition of the etiological factor. In general, most patients with ascites will respond to a sequential program of reduced dietary sodium intake with the addition of diuretics in a gradual manner. Spironolactone is usually administered first, followed by furosemide or hydrochlorothiazide if diuresis is inadequate. Recent studies have shown that the use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors is effective in improving ascites and reducing the doses of conventional diuretics. The use of SGLT2 inhibitors should be considered for patients with refractory ascites due to cirrhosis with comorbid type 2 diabetes, as well as for patients with refractory ascites without diabetes. Repeated therapeutic paracentesis can be used to treat refractory ascites. For the palliative care of patients with advanced cancer, an alternative to serial paracentesis is the placement of an indwelling peritoneal catheter. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is becoming the standard for diuretic-refractory ascites, while peritoneal venous shunting improves short-term survival (compared to paracentesis) in patients with cancer and refractory malignant ascites. Liver transplantation should be considered, if adequate conditions are met, in patients with liver cirrhosis and ascites.

Key words: ascites, treatment

Uvod

U većini slučajeva ascites je komplikacija poznate bolesti, kao što je ciroza jetre, teška srčana insuficijencija, nefrotski sindrom ili karcinoma peritoneuma. U drugim, ređim slučajevima, definisanje etiološkog faktora često predstavlja dijagnostički problem. Važno je pre tretmana postaviti tačnu etiološku dijagnozu, s obzirom na to da modaliteti tretmana ascitesa uključuju opšte principe tretmana i specifičan tretman u zavisnosti od etiologije ascitesa.

Adresa autora: Dr Nebojša Dimitrijević, Služba interne medicine, Opšta bolnica, Leskovac.
Email: nesadimitrijevic65@gmail.com

Dijeta i medikamentozna terapija (diuretici i ostali lekovi)

Većina pacijenata sa ascitesom će reagovati na sekvencijalni program smanjenog unosa natrijuma ishranom uz dodatak diuretika na postepen način. Prvo se obično primenjuje spironolakton, a zatim furosemid ili hidrohlorotiazid ako je diureza neadekvatna. Pacijenti sa ascitesom treba da izbegavaju nesteroidne antiinflamatorne lekove jer oni smanjuju efikasnost diuretika kao rezultat inhibicije prostaglandina i mogu doprineti bubrežnoj insuficijenciji, kroz smanjenje protoka krvi u bubrežima i smanjenje glomerularne filtracije.

Sekvencijalni pristup

Kod pacijenata sa prvom pojavom ascitesa, samo ishrana sa niskim sadržajem natrijuma od 40 do 80 mEq (1000-2000 mg) dnevno može dovesti do povlačenja ascitesa. Ako to nije dovoljno, treba dodati diuretike. Spironolakton, distalni tubularni diuretik i antagonist aldosterona, ima dugo poluvreme i njegov najveći efekat se dostiže za 3 do 7 dana nakon primene. Treba početi sa 100 mg/dan i povećati na 200 mg dnevno ako se gubitak težine od 0,5 kg/dan ne postigne do trećeg dana. Spironolakton može doprineti metaboličkoj acidozi povezanoj sa cirozom i može izazvati hiperkalemiju, tako da bi bilo neophodno ograničiti unos kalijuma u ishrani. Drugi distalni tubularni diuretici koji se mogu koristiti uključuju amilorid i triamteren. Furosemid je diuretik Henleove petlje koji se lako apsorbuje i ima kratak poluživot. Efikasan je kod većine pacijenata sa ascitesom. Nakon početne dijeta sa malo natrijuma i primene spironolaktona, furosemid 40 mg/dan se može dodati i postepeno povećavati do 160 mg dnevno ako ne dođe do gubitka težine od 0,5 kg/dan. Povremeno treba meriti nivoe u serumu ureje, kreatinina, natrijuma i kalijuma.

Novija istraživanja su se fokusirala na lečenje refraktornog ascitesa akvareticima, antagonistima vazopresin V2 receptora koji promovisu izlučivanje vode bez elektrolita i stoga mogu biti korisni kod pacijenata sa ascitesom i hiponatremijom, ali potrebna su dalja istraživanja na ovom planu.

Komplikacije diuretske terapije

Disfunkcija bubrega može se razviti kao posledica terapije diureticima. Funkcija bubrega će se poboljšati kod većine pacijenata sa smanjenjem doze diuretika. Hiponatremija nastaje kao posledica poremećenog klirensa slobodne vode kod ciroze. Možda će biti potrebno smanjiti unos oralne tečnosti da bi se poboljšao nivo natrijuma u serumu. Brzu korekciju nivoa natrijuma u serumu intravenskom primenom natrijuma generalno treba izbegavati. Ostale komplikacije diuretika uključuju pogoršanje hepatične encefalopatije zbog hipokalemije i alkaloze izazvane

diureticima ili povećane proizvodnje amonijuma u bubrezima. Terapija spironolaktonom može dovesti do osetljivosti dojke i ginekoma-stije [1-5].

U sistematskom pregledu i meta-analizi 10 studija koje su uključivale 462 pacijenta sa cirotskim ascitesom, Guo i saradnici [6] su prikazali da midodrin, vazopresor, koji se koristi kao nova terapija za ascites izazvan cirozom, nije poboljšao preživljavanje, ali je potencijalno poboljšao stopu odgovora i smanjio aktivnost renina u plazmi. Međutim, kada je midodrin korišćen kao alternativa albuminu u paracentezi velikog obima, mortalitet je bio veći za one koji su primali midodrin nego za one koji su primali albumin.

Inhibitori kotransportera natrijum-glukoze tipa 2 (SGLT2)

Inhibitori kotransportera natrijum-glukoze tipa 2 (SGLT2) upotrebljavaju se zajedno s dijetom i fizičkom aktivnošću kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv dijabetesa. SGLT2 je eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima i odgovoran je za većinu reapsorpcije filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Inhibirajući djelovanje SGLT2, te supstance uzrokuju uklanjanje veće količine glukoze putem urina te tako, pomoću mehanizma nezavisnog od inzulina, snižavaju nivo glukoze u krvi. Trenutno su u EU odobrena tri SGLT2 inhibitora, kao lek s jednim sastojkom i kao fiksna kombinacija doza s metforminom: kanagliflozin (Inovkana i Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga i Xigduo) i empagliflozin (Jardiance i Synjardy).

Ascites povezan sa dekompenzovanom cirozom jetre je često teško kontrolisati diureticima. Reinfuzionna terapija bez ćelija sa koncentrovanom ascitesnom tečnošću (CART) je jedan pali-jativni tretman za takve pacijente, ali potpuno povlačenje ascitetsa primenom CART predstavlja izazov. Prikazan je slučaj refraktornog ascitesa usled ciroze jetre za koji je bio potreban česti CART da bi se ublažila abdominalna distenzija i dispneja. Nakon primene inhibitora SGLT2, as-

cites je značajno smanjen i mogao je biti prekinut CART. Prijavljen je samo ograničen broj slučajeva lečenja ascitesa inhibitorima SGLT2, a efekti SGLT2 inhibitora na pacijente koji su lečeni CART nisu ranije prijavljeni. Tako je trostruka tubularna blokada u prikazanom slučaju (proksimalni tubul, Henleova petlja i distalni tubul) empagliflozinom (SGLT2 inhibitor), furosemidom i spironolaktonom sprečila da se natrijum ponovo akumulira i da recidivira ascites.

Prijavljena su samo tri slučaja lečenja refraktornog ascitesa inhibitorima SGLT2. Dva slučaja su bila ciroza usled nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) sa komorbiditetom dijabetesom tipa 2. Lečeni su empagliflozinom ili kanagliflozinom. Drugi slučaj je bila ciroza usled primarnog bilijarnog holangitisa sa dijabetesom tipa 2 i lečen je empagliflozinom. U svim slučajevima, tretman inhibitorima SGLT2 značajno je smanjio ascites i smatralo se da je povećana natriureza glavni mehanizam uključen u smanjenje ascitesa. Čini se da pacijenti sa smanjenom funkcijom jetre dobro tolerišu inhibitore SGLT2. Nedavne studije pokazale su da je upotreba inhibitora SGLT2 efikasna za poboljšanje ascitesa i smanjenje doza konvencionalnih diuretika. Trebalo bi razmotriti korišćenje SGLT2 inhibitora za pacijente sa refraktarnim ascitesom usled ciroze sa komorbiditetom dijabetesom tipa 2. Štaviše, inhibitori SGLT2 su korišćeni za srčanu insuficijenciju bez dijabetesa. Stoga, neophodno je proučavati efekte inhibitora SGLT2 na pacijente sa refraktornim ascitesom bez dijabetesa [7-11].

Paracenteza

Ako pacijenti ne reaguju na diuretike, paracentezu velikog volumena od 4 do 6 litara ascitesa treba izvoditi onoliko često koliko je potrebno da bi se kontrolisalo stvaranje tečnosti. Azotemija se može razviti nakon paracenteze velikog volumena, a primena 25% albumina će smanjiti negativne intravaskularne efekte paracenteze. Ako se ukloni manje od 5 litara ascitesne tečnosti i funkcija bubrega je normalna, dodatni albumini nisu potrebni. Međutim, ako je

prisutna bubrežna insuficijencija, treba razmotriti davanje albumina.

Terapijska paracenteza se može izvesti kod pacijenata kojima je potrebno brzo ublažavanje simptoma refraktornog ili napetog ascitesa. Kada se uklone male količine ascitesne tečnosti, sam fiziološki rastvor je efikasan ekspander plazme ili još bolje je dati makromolekularni rastvor. Uklanjanje 5 L tečnosti ili više se smatra paracentezom velike zapremine.

Dodatak 5 g albumina po svakom litru preko 5 L uklonjene ascitesne tečnosti smanjuje komplikacije paracenteze, kao što su neravnoteža elektrolita i povećanje nivoa kreatinina u serumu usled velikih promena intravaskularnog volumena. Američka asocijacija za bolesti jetre (AASLD) ukazuje na to da infuzija albumina nakon paracenteze možda neće biti potrebna za jednu paracentezu manju od 4 do 5 L (preporuka klase I, nivo C); međutim, za paracenteze velikog volumena, infuzija albumina od 6-8 g po litru uklonjene tečnosti izgleda da poboljšava preživljavanje i preporučuje se (klasa IIa, preporuka nivoa C). Studije koje su upoređivale primenu albumina nakon paracenteze sa „alternativnim ekspanderima plazme“, uključujući fiziološki rastvor, Hemaccel, dekstran 70, manitol i poligelin, ili bez terapije, su pokazale da primena albumina nije rezultovala značajnim smanjenjem mortaliteta (relativni rizik [RR], 0,96; 95% interval poverenja [CI], 0,69-1,31). Ako je paracenteza bila veća od 6 L po zapremini, primena albumina je dovela do 26% smanjenja cirkulatornih poremećaja izazvanih paracentezom nakon paracenteze velikog volumena (RR, 0,74; 95% CI, 0,55-1,00). Nije bilo moguće otkriti uticaj albumina na oštećenje bubrega.

Stoga se može zaključiti da su albumini efikasniji od drugih terapija za prevenciju poremećaja cirkulacije nakon paracenteze velikog volumena kada se ukloni > 6L, ali ne utiče na ishod paracenteze manjeg obima (uklanjanje < 6L).

Da bi se izbeglo ordiniranje derivata krvi, za prevenciju cirkulatorne disfunkcije posle paracenteze velikog obima predložena je upotreba terlipresina (npr. 1 mg svaka 4 sata tokom 48

sati) umesto albumina. Inicijalne studije sugerisu da je terlipresin jednako efikasan kao albumini u tu svrhu.

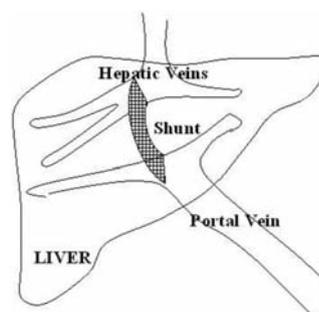
Ponovljena terapijska paracenteza se može koristiti za lečenje refraktornog ascitesa (klasa I, preporuka nivoa C). Za palijativno zbrinjavanje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, alternativa serijskim paracentezama je postavljanje stalnog peritonealnog katetera. Ascitesna tečnost se zatim može ukloniti kontinuiranom drenažom ili povremenom drenažom sopstvenim sistemom koji koristi vakuum boce, koji se može izvesti u kući pacijenta. Očuvanje dobrog statusa uhranjenosti je važno [12-16].

Najnovija retrospektivna analiza Wu i saradnika [17] bavila se uporednom analizom rezultata postavljanja stalnog peritonealnog katetera i primene serijskih paracenteza velikog volumena kod pacijenata sa rekurentnim ascitesom. Komparirane su proceduralne komplikacije i potrebe za hospitalizacijom pacijenata. Kod pacijenata podvrgnutih paracentezama velikog volumena bilo je 17 neželjenih događaja i 30 hospitalizacija mesečno, dok je 9 neželjenih događaja bilo i 10 hospitalizacija mesečno kod onih kod kojih je primenjen stalni peritonealni kateter. Deterministička analiza osetljivosti je pokazala superiornost stalnog peritonealnog katetera u poređenju sa paracentezama velikog volumena jer je stopa komplikacija kod stalnog peritonealnog katetera bila <9,47% nedeljno, a stopa komplikacija za paracenteze velikog volumena je bila >1,32% po proceduri. Zaključak je bio da je stalni peritonealni kateter bio isplativiji od paracenteze velikog volumena kod pacijenata sa rekurentnim ascitesom zbog smanjenog rizika od infekcije, poseta hitnoj pomoći i dužine boravka u bolnici.

Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS)

Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS) je interventna radiološka tehnika koja smanjuje portalni pritisak i može biti najefikasniji tretman za pacijente sa ascitesom otpornim na diuretike. U zahvatu, koji se izvodi kod pacijenta pod svesnom sedacijom ili opštom

anestezijom, interventni radiolog postavlja stent perkutano najčešće između desne hepatične vene i desne grane portne vene, čime se stvara veza između portalne i sistemske cirkulacije (slika 1). TIPS postepeno postaje standard kod pacijenata sa ascitesom refraktarnim na diuretike.



Slika 1. Transjugularni intrahepatični portosistemski šant

TIPS može da kontroliše ascites kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti jetre. TIPS će smanjiti portalni pritisak i smanjiti formiranje limfe u jetri, dok će povećati povratak venske krvi u srcu i poboljšati minutni volumen srca. Nakon postavljanja TIPS-a kod pacijenata sa refraktornim ascitesom ili hidrotoraksom, poboljšanje ascitesa se javlja kod 22% do 74% pacijenata [1].

Hirurško lečenje

Peritoneovenski šant je alternativa za pacijente sa ascitesom. Ovo je megalimfatički šant koji vraća ascitesnu tečnost u centralni venski sistem. Povoljni efekti ovih šantova uključuju povećan minutni volumen srca, protok krvi u bubregu, brzinu glomerularne filtracije, zapreminu urina i izlučivanje natrijuma i smanjenu aktivnost renina u plazmi i koncentraciju aldosterona u plazmi. Iako je u velikoj meri zamenjen TIPS-om, pokazalo se da peritoneovensko šantiranje poboljšava kratkoročno preživljavanje (u poređenju sa paracentezom) kod pacijenata sa karcinomom sa refraktarnim malignim ascitesom. AASLD predlaže razmatranje peritoneovenskog šantiranja za pacijente sa refraktarnim ascitesom koji nisu kandidati za paracentezu, transplantaciju ili TIPS (preporuka klase I, nivo A) [18].

AASLD preporučuje da se pacijenti sa cirozom i ascitesom razmotre za transplantaciju jetre (preporuka klase I, nivo B). Međutim, ascites je povezan sa lošom prognozom, posebno kad postane refraktaran na diuretsku terapiju i zahteva ponovljene paracenteze, TIPS ili plasiranje peritoneovenskog šanta. Encefalopatija se može razviti pod muklo i može se teško dijagnosticirati.

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju jetre su sledeća stanja:

- Nelečeni spontani bakterijski peritonitis (SBP) ili druga aktivna infekcija
- Ozbiljno uznapredovala kardiopulmonalna bolest
- Ekstrahepatični malignitet koji ne ispunjava kriterijume izlečenja
- Aktivna zloupotreba alkohola ili psihoaktivnih supstanci
- Nemogućnost poštovanja protokola imunosupresije zbog psihosocijalnih situacija

Dugoročno praćenje pacijenata sa ascitesom

Najbolji metod za procenu efikasnosti diuretske terapije je praćenje telesne težine i nivoa natrijuma u urinu. Generalno, lečenjem ascitesa diureticima treba da se postigne gubitak težine od 300-500 g/dnevno kod pacijenata bez edema i 800-1000 g/dnevno kod pacijenata sa edemom. Kad dođe do pojave ascitesa lečenje diureticima treba prilagoditi kako bi se pacijent održao bez ascitesa [1].

Komplikacije ascitesa

Najčešća komplikacija ascitesa je razvoj SBP (ascitesna tečnost sa brojem PMN >250/mL). Osetljivost trbuha pri fizičkom pregledu može da ukaže na nastanak ove komplikacije. U studiji od 133 hospitalizovana pacijenta sa ascitesom, bol u truhu i osetljivost trbuha bili su češći kod pacijenata sa SBP ($P < 0,01$).

Kod svakog pacijenta sa ascitesom i febrilnošću treba uraditi dijagnostičku paracentezu i hemokulturu. Pacijenti sa nivoom proteina manjim od 1 g/dL u ascitesnoj tečnosti su pod visokim

rizikom za razvoj SBP. Često se preporučuje profilaktička antibiotska terapija sa hinolonom.

Komplikacije paracenteze uključuju infekciju, elektrolitski dizbalans, krvarenje i perforaciju creva. Na perforaciju creva treba pomisliti kod svakog pacijenta sa nedavnom paracentezom kod koga se pojavi nova groznica i/ili bol u truhu. Svi pacijenti sa dugotrajnim ascitesom su u riziku od razvoja pupčane kile. Paracenteza velikog obima često rezultira velikim izmenama intravaskularne tečnosti. Ovo se može izbeći primenom zamene albumina ako se ukloni više od 5 L tečnosti [19, 20].

Prognoza pacijenata sa ascitesom

Prognoza za pacijente sa ascitesom zavisi od osnovnog uzroka ascitesa, stepena reverzibilnosti tog procesa bolesti i odgovora na lečenje. Kad se prvi put ascites razvije kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti jetre, jednogodišnje i petogodišnje stope preživljavanja su 85% i 56%, respektivno. Prognoza je još gora u prisustvu bubrežne insuficijencije, nutritivnih deficita ili SBP. Jednogodišnji mortalitet pacijenata sa SBP iznosi oko 50%. Komplikacije ascitesa, povećanje portalnog pritiska i disfunkcija bubrega povećavaju rizik od varikoznog krvarenja i letalnog ishoda.

Zaključak

Tretman pacijenata sa ascitesom zavisi od tačne dijagnoze etiološkog faktora, odnosno osnovnog procesa koji je doveo do ascitesa. Generalno, većina pacijenata sa ascitesom će reagovati na sekvencijalni program smanjenog unosa natrijuma ishranom uz dodatak diuretika na postepen način. Disfunkcija bubrega može se razviti kao posledica terapije diureticima. Ostale komplikacije diuretika uključuju pogoršanje hepatične encefalopatije zbog hipokalemije i alkalozne izazvane diureticima ili povećane proizvodnje amonijuma u bubrežima. Terapija spironolaktonom može dovesti do osetljivosti dojke i ginekomastije. Nedavne studije pokazale su da je upotreba inhibitora SGLT2 efikasna za poboljšanje ascitesa i smanjenje doza konvencionalnih diuretika. Trebalo bi razmotriti korišćenje

SGLT2 inhibitora za pacijente sa refraktarnim ascitesom usled ciroze sa komorbiditetom dijabetesom tipa 2. Takođe, neophodno je proučavati efekte inhibitora SGLT2 na pacijente sa refraktornim ascitesom bez dijabetesa. Ponovljena terapijska paracenteza se može koristiti za lečenje refraktornog ascitesa. Za palijativno zbrinjavanje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, alternativa serijskim paracentezama je postavljanje stalnog peritonealnog katetera. TIPS postepeno postaje standard kod pacijenata sa ascitesom refraktarnim na diuretike. Iako je u velikoj meri zamenjen TIPS-om, pokazalo se da peritoneovensko šantiranje poboljšava kratkoročno preživljavanje (u poređenju sa paracentezom) kod pacijenata sa karcinomom i refraktarnim malignim ascitesom. Svakako da pacijenti sa ascitesom i cirozom jetre moraju biti razmatrani i za transplantaciju jetre.

Literatura

- Shah R, Field JM. Ascites. Medscape education. Updated Dec 2017.
- Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(3): 10-8.
- Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Oltenau D, for the HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 48(1):204-13.
- Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013; 58(5):922-7.
- Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, Nagata M, Miyamoto J. Weaning from concentrated ascites reinfusion therapy for refractory ascites by SGLT2 inhibitor. *Clinical Kidney Journal*; 2022; 15: 831-3.
- Guo TT, Yang Y, Song Y, Ren Y, Liu ZX, Cheng G. Effects of midodrine in patients with ascites due to cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016; 17(1):11-9.
- Montalvo-Gordon I, Chi-Cervera LA, Garcia Tsao T. Sodium-glucosae cotransporter 2 inhibitors ameliorate ascites and peripheral edema in patients with cirrhosis and diabetes. *Hepatology* 2020; 72: 1880-2.
- Kalambokis GN, Tsiakas I, Filippas-Ntekuan S, Christaki M, Despotis G, Milionis H. Empagliflozin eliminates refractory ascites and hydrothorax in a patient with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 618-9.
- Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 2011; 33: 1798-808.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcome with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.
- Anker SD, Buttler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-61.
- Lata J, Marecek Z, Fejfar T, Zdenek P, Bruha R, Safka V, et al. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites--a randomized multicentric study. *Hepatogastroenterology* 2007. 54(79):1930-3.
- Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:303-7.
- Mercadante S, Intravaia G, Ferrera P, Villari P, David F. Peritoneal catheter for continuous drainage of ascites in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2008; 16(8):975-8.
- Courtney A, Nemcek AA Jr, Rosenberg S, Tutton S, Darcy M, Gordon G. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(12):1723-31.
- Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, Mäkelä T, Peräaho M, Pehkohen E, et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 970-4.
- Wu X, Robei R, Keller EJ, King B, Kothary N, Kohi M, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022; 47 (7): 972-82.
- [Guideline] Runyon BA, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. National Guideline Clearinghouse. Available at <http://guideline.gov/content.aspx?id=45103&search=ascites>. Accessed: Nov 6, 2014.
- Wallerstedt S, Olsson R, Simren M, Broomé U, Wahlin S, Löf L, et al. Abdominal tenderness in ascites patients indicates spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Intern Med* 2007;18(1):44-7.
- Tapper EB, Bonder A, Cardenas A. Preventing and treating acute kidney injury among hospitalized patients with cirrhosis and ascites: a narrative review. *Am J Med* 2016; 129(5):461-7.

Primljeno: 6. II 2023.
Prihvaćeno: 10. III 2023.

NOVITETI U PROFILAKSI I LEČENJU POSTOPERATIVNE MUČNINE I POVRAĆANJA

Anka Tošković¹, Marina Stojanović², Ksenija Jovanović², Tjaša Ivošević³, Mirko Lakićević^{3,4}
Nevena Kalezić²

1. Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinu hirurgiju, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Beograd, Srbija
2. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Srbije, klinika za endokrinu hirurgiju, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Beograd, Srbija
3. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Beograd, Srbija
4. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Univerzitetski kliničko-bolnički centar "Zemun"

SAŽETAK

Postoperativna mučnina i povraćanje je jedna od najčešćih komplikacija operativnog lečenja. Poslednjih godina pridaje se sve veći značaj identifikaciji faktora rizika za njenu pojavu, stratifikaciji pacijenata i profilaksi. Za razliku od ranijih stavova da farmakološku profilaksu ne treba sprovoditi kod pacijenata bez rizika, novi vodiči preporučuju profilaksu kod svih bolesnika, kako farmakološku, tako i nefarmakološku, što čini tzv. multimodalni režim profilakse. Snažno se preporučuju noviji antiemetici, kao što su polonosetron i aprepitant, a takođe i netradicionalni antiemetici poput propofola, midazolama i remizolama. Preporučuju se TIVA ili regionalna anestezija ili drugi načini izbegavanja opioida tokom anestezije (anestezija bez opioida). Za postoperativnu analgeziju preporučuje se deksmedetomidin ili infuzije lidokaina, takođe sa ciljem izbegavanja opioida kao najpotentnijih emetika. Od nefarmakoloških metoda profilakse veliki značaj se pridaje akupunkturi i akupresuri, kao i nekim drugim alternativnim metodama, poput aroma terapije. Ukoliko, uprkos profilaksi, ipak dođe do postoperativne mučnine i povraćanja, prednost se takođe daje antiemeticima novijih generacija antagonista 5HT₃ (polonosetron), NK-1 (vestipitant) i dopaminskih receptora (amilsulpirid). Profilaksa postoperativne mučnine i povraćanja postala je integralni deo svih ERAS protokola (za ubrzani oporavak nakon hirurgije).

Ključne reči: postoperativna mučnina i povraćanje, preporuke, profilaksa, terapija

SUMMARY

Postoperative nausea and vomiting is one of the most common complications of surgical treatment. In recent years, increasing importance has been attached to the identification of risk factors for its occurrence, patient stratification and prophylaxis. In contrast to earlier statement that pharmacological prophylaxis should not be carried out in patients without risk, the new guidelines recommend prophylaxis in all patients, both pharmacological and non-pharmacological, which makes the so-called multimodal prophylaxis regimen. Newer antiemetics, such as polonosetron and aprepitant, are strongly recommended, as are non-traditional antiemetics such as propofol, midazolam, and remimazolam. TIVA or regional anesthesia or other means of avoiding opioids during anesthesia (opioid-free anesthesia) are recommended. For postoperative analgesia, dexmedetomidine or lidocaine infusions are recommended, also with the aim of avoiding opioids as the most potent emetics. Of the non-pharmacological methods of prophylaxis, great importance is attached to acupuncture and acupressure, as well as to some other alternative methods, such as aroma therapy. If, despite prophylaxis, postoperative nausea and vomiting still occur, preference is also given to antiemetics of newer generations of 5HT₃ (polonosetron), NK-1 (vestipitant) and dopamine receptor (amilsulpiride) antagonists. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting has become an integral part of all ERAS protocols (Enhanced Recovery After Surgery).

Key words: postoperative nausea and vomiting, recommendations, prophylaxis, therapy

Uvod

Postoperativna mučnina i povraćanje (POMP) je jedna od najčešćih komplikacija operativnog lečenja, čija je učestalost prosečno oko

30%. Kod visoko rizičnih pacijenata učestalost je >70%, a incidenca teškog POMP-a iznosi 0,1-1%. Ova komplikacija je dugo smatrana „minor“ komplikacijom i nepravedno zanemarena, ali je pokazano da pojava POMP-a može voditi drugim, težim, pa i fatalnim komplikacijama. Ukoliko se povraćanje javi na buđenju iz

Adresa autora: Dr Anka Tošković, anesteziolog, Klinika za endokrinu hirurgiju UKCS.

E-mail: ankatosko@gmail.com

opšte anestezije, neposredno posle ekstubacije, kada svest i refleksi nisu dovoljno restaurirani, može doći do aspiracije povraćenog sadržaja i mogućeg hemijskog pneumonitisa, respiratornog distres sindroma i drugih potencijalno fatalnih ishoda. Ako povraćanje duže traje i/ili je obilnije, može dovesti do dehidracije, hidroelektrolitnog disbalansa ili do dehiscencije operativne rane i anastomoza, usled emetičkog naprezanja [1].

Osim toga, imajući u vidu da su studije pokazale da je zadovoljstvo pacijenata operativnim lečenjem značajno povezano sa ovom komplikacijom, pa je pacijenti doživljavaju kao jedno od najneprijatnijih iskustava u vezi sa operacijom, stavljajući ga čak ispred bola, jasno je da su stavovi u tom pogledu morali biti promenjeni [2]. Poslednjih decenija došlo je do značajnog napretka u identifikaciji faktora rizika i stratifikaciji pacijenata koji bi trebalo da dobiju profilaksu. Preporuke su išle u tom pravcu da pacijenti bez rizika ili sa vrlo niskim rizikom ne bi trebalo da dobiju farmakološku profilaksu, budući da svi medikamenti mogu imati i štetne efekte, već je profilaksa preporučivana samo za pacijente sa rizikom [3].

Poslednjih nekoliko godina se značajno promenio pristup u profilaksi i lečenju POMP-a. Danas se smatra da je neophodna multimodalna profilaksa za sve pacijente kao standard, što je utkano u novije vodiče i preporuke [4]. Generalno, smatra se da bi pacijenti bez rizika trebalo da dobiju monopofilaksu, sa rizikom nivoa 1-2 dvojni profilaksu, a sa rizikom >2 kombinaciju 3-4 antiemetika. Uvođenje novih lekova i terpijskih opcija je omogućilo veći broj profilaktičkih i kurativnih kombinacija, uz nekoliko nefarmakoloških strategija. Profilaksa POMP-a utkana je u sve savremene ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokole kojima se predlažu mere koje imaju za cilj da se što više ubrza oporavak pacijenata posle operacije i skрати vreme hospitalizacije i koji poslednjih dvadesetak godina predstavljaju standard hirurškog lečenja [5].

U daljem tekstu biće prikazane nove preporuke nastale iz konsenzus – konferencije ekspera-

ta na bazi četiri vodiča, koje su podržane od strane 23 udruženja [6]. Preporuke se odnose na četiri ključne tačke: identifikacija bolesnika sa rizikom za POMP, rešavanje osnovnih rizika za POMP, izbor profilakse i izbor lečenja (rescue treatment), što bi trebalo implementirati u nacionalne i institucionalne vodiče. Dodatni fokus u novim vodičima je na dokazima o benefitu primene novih antiemetika: druga generacija antagonist 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) receptora, antagonistima neurokinin-1 (NK1) receptora, i novih antagonist dopaminskih receptora [7].

Faktori rizika za POMP

Rizik za pojavu POMP-a može biti povezan sa samim bolesnikom, sa anestezijom, operacijom ili postoperativnim faktorima. Najznačajniji su, svakako faktori povezani sa bolesnikom jer se na njih teško može (ili ne može uopšte) uticati, dok se na druge navedene grupe faktora uglavnom može uticati. Prema snazi dokaza, svi faktori se mogu podeliti na sigurne, verovatne i kontroverzne [1].

Faktori rizika povezani sa bolesnikom su, sasvim izvesno: pol (ženski), životno doba (mlađe), pušački status (nepušači) i anamnestički podatak o prethodnim POMP i/ili kinetoza (bolesti vožnje). Ovo je dokazano brojnim radovima [8-10]. Postoje i drugi faktori, za koje ne postoje čvrsti dokazi u literaturi, ali se neprestano proučavaju novi faktori rizika, kao što su: faza menstrualnog ciklusa [11, 12], prethodna hemioterapija [13], neke nasledne osobine (genetski polimorfizam) [14], neke kliničke osobine (gojaznost, anksioznost, glavobolje, prisustvo komorbiditeta, pre svega onih povezanih sa usporenim i odloženim gastričkim pražnjenjem, kao što su pacijenti sa dijabetes melitusom, sa stenozom pilorusa, uremičari, trudnice itd.) [15], pa čak i etnička pripadnost [16, 17], mesečeve mene i dr.

Faktori rizika povezani sa anestezijom su pre svega u vezi izbora anestetičkih sredstava, ali i tehnike anestezije. Među anestetičkim sredstvima, najveći emetogeni potencijal imaju opioidi, zatim volatilni anestetici (najviše azot-oksidul),

neki intravenski anestetici, naročito starije generacije (tiopenton, etomidat) i neostigmin, dok jedino mišićni relaksanti (MR) nemaju emetogeni učinak [18]. Najmanju učestalost POMP-a daju regionalne tehnike anestezije (spinalna 11-22%, epiduralna 9%, blokovi perifernih nerava 4%) [19, 20], dok opšta endotrahealna anestezija (OETA) daje najveću učestalost. Takođe i otežano uspostavljanje disajnog puta može indirektno povećati incidencu POMP-a, tim pre ukoliko je otežana ventilacija maskom za lice, što rezultira insuflacijom veće zapremine vazduha u želudac i creva i njihovom distenzijom.

Faktori rizika povezani sa operacijom uglavnom se vezuju za (veću) dužinu trajanja operacije (> 3h). Takođe su povezani sa većim obimom intraoperativnog krvarenja, tj. sa pojavom hipotenzije i hipoksije. Od velikog značaja u genezi POMP-a je i izbor hirurškog pristupa za inciziju. Smatra se da je mnogo manja učestalost kod otvorenog pristupa nego kod laparoskopskih operacija, mada one i dalje imaju niz prednosti nad otvorenim pristupom, pa se preferiraju uvek gde je to moguće. Možda je nasnažnija povezanost između hirurgije i POMP-a kod operacija gde dolazi do direktne stimulacije vagusnog živca jer on (njegova aferentnavlakna) ima značajnu ulogu u nastanku refleksnog luka povraćanja. Tu spadaju pre svega (oftalmološke) operacije strabizma kod dece, operacije u predelu vrata (posebno tiroidna hirurgije) i dr. [1, 4, 5].

Faktori rizika povezani sa postoperativnim periodom odnose se najviše na način kupiranja bola. Savetuje se izbegavanje opioida koji su, kako je napred navedeno, najvažniji uzročnici POMP-a. Takođe bi trebalo izbegavati suviše rani peropralni unos (zbog stimulacije mehano-receptora u gastrointestinalnom traktu), kao i nagle pokrete glave i vrata (imajući u vidu ulogu vestibulo-lavirintnog sistema u nastanku refleksa povraćanja). Potrebno je prevenirati i kupirati hipotenziju i hipoksiju [1, 21].

Procena rizika

Procenu rizika za POMP bi trebalo rutinski uraditi preoperativno, kod svih pacijenata, pa je zato neophodno da ta procena bude što jedno-

stavnija. Postoji > 10 različitih prediktivnih modela i nekoliko simplifikovanih skorova. Svi oni imaju ograničenu preciznost. To su matematički modeli za procenu individualnog rizika (tj. verovatnoće) za pojavu POMP-a, izvedeni iz multivarijantne analize, gde je verovatnoća za POMP izražena kao logaritamska funkcija kombinacije prisutnih prediktora [1].

Prvi skor predstavili su Palazzo i Evans (Palazzo, Evans) 1993. godine i on se odnosio samo na ortopedske pacijente, a iste godine Haj (Haigh) i saradnici kreirali su skor za pacijentkinje na ginekologiji. Koen (Cohen) i saradnici su 1994. godine predstavili veoma dobro dizajniranu multicentričnu studiju (četiri bolnice) koja je obuhvatala 16.000 pacijenata, a 1997. Koviranta (Koivuranta) je, na osnovu studije na 1107 pacijenta, predstavio svoj skor [22]. Iste godine Apfel je predložio svoj uprošćeni skor, koji se sastojao od bodovanja samo četiri varijabile, na osnovu zaključaka izvedenih iz studije u koju je bilo uključeno 1137 otorinolaringoloških pacijenata [23]. Kasnije su kreirani i drugi skorovi, namenjeni specifičnim subpopulacijama pacijenata, kao na primer Sinklerov (Sinclair) skor za namenjen ambulantnim pacijentima i Eberhartov (Eberhart) koji se odnosi na pedijatrijsku populaciju [24]. Od svih navedenih skorova najčešće primenjivani je Apfelov skor (tabela 1). Ovim skorom procenjuju se četiri faktora rizika, za koje postoje najčvršći dokazi u literaturi da su povezani sa većom učestalošću POMP-a, od čega su tri povezana sa samim pacijentom (ženski pol, nepušački status i anamneza kinetoza i/ili prethodnog POMP-a) i jedan sa upotrebom opioida (kao najsnažnijih emetika) u postoperativno periodu. Bodovanje je veoma jednostavno: 0 ako nema rizika i 1 ako postoji rizik, pa se zbir bodova kreće u rasponu od 0 do 4. Na ovaj način se veoma brzo i jednostavno može napraviti stratifikacija bolesnika i u skladu sa procenjenom verovatnoćom POMP-a, ordinira adekvatna profilaksa.

Osnovna svrha primene skorova je da se proceni individualni rizik za svakog pacijenta ponasob i na osnovu toga da se primene mere za smanjenje rizika, kao što je izbegavanje perio-

perativne primene medikamenata sa emetičkim potencijalom, primena regionalnih tehnika anestezije i analgezije uvek kada je to moguće, izbegavanje ranog per os unosa i sl. [1, 21].

Tabela 1. Apfelov skor [23]

FAKTOR RIZIKA	BODOVI
Pol (M=0; Ž=1)	0 - 1
Pušački status (da=0; ne=1)	0 - 1
Anamneza POMP-a ili kinetoza (ne=0; da=1)	0 - 1
Opioidi postop. (ne=0; da=1)	0 - 1
ZBIR	0 - 4

Novе mere za redukciju rizika

Novе mere za smanjenje rizika od POMP-a, sadržane u novim Vodičima i preporukama [4, 5], sadrže sedam elemenata, koji su bili i od ranije poznati, ali ne tako striktno preporučivani jer nije bilo dovoljno studija koje bi imale adekvatnu snagu dokaza i podržale ove strategije. To su: propofol, izbegavanje volatilnih anestetika (posebno azot-oksidula), sugamadeks (sugammadex) za reverziju neuromišićnog bloka (NMB), lidokain u infuziji za postoperativnu analgeziju, deksmedetomidin (dexmedetomidine) za analgesiaciju, dodatak tečnosti (supplemental fluids) i anestezija/analgezija bez opioida (Opioid free anesthesia-analgesia, OFA) [5, 6]. Osim navedenih, preporučuju se i dalje nefarmakološke mere profilakse, poput smanjenja perioda preoperativnog gladovanja [25].

Propofol je od ranije poznat kao intravenski anestetik koji nema emetogeni učinak, pa se preporučivao kod pacijenata sa rizikom za POMP. Sada se snažno preporučuje, kao indukciono sredstvo ili u sklopu totalne intravenske anestezije

(TIVA) u kombinaciji sa remifentanilom [26]. Takođe se preporučuju i male doze (20-40mg) za terapiju POMP-a [27].

Izbegavanje volatilnih anestetika, posebno azot oksidula, je dokazano brojnim studijama, i takođe od ranije preporučivano kao nefarmakološka mera u profilaksi POMP-a, ali je novijim vodičima to snažno potencirano [28].

Sugamadeks je relativno noviji lek, odobren u Evropi 2008. godine za reverziju NMB izazvanog steroidnim mišićnim relaksantima, koji je registrovan i u našoj zemlji, ali je za sada (i to od nedavno) na tzv. „pozitivnoj listi“ samo za pedijatrijske pacijente, dok se kod adultnih koristi samo na bazi konzilijarnih odluka, jer je još uvek veoma skup. I dalje najčešće korišćeni lek za reverziju NMB je neostigmin koji ima snažan parasimpatikomimetički efekat na gastrointestinalni trakt (GIT) poput povećavanja motiliteta GIT-a i sekrecije, što stimuliše mehanoreceptore u GIT-u i izaziva emetički učinak. Ovo je takođe činjenica koja je od ranije bila poznata, ali sugamadeks kao novi lek nije bio dovoljno dostupan, pa je verovatno to razlog što je to kasnije ušlo u preporuke [29].

Lidokain u infuziji za postoperativnu analgeziju je takođe preporučen jer se time postiže efekat izbegavanja postoperativne primene opioida (Opioid sparing effect), jer je poznato da opioidi imaju najsnažniji emetogeni učinak od svih medikamenata koji se koriste u perioperativnom periodu. Povoljan učinak lidokainskih infuzija dokazan je u metaanalizi Weibel-a i saradnika koja je uključila 35 kliničkih studija na 1903 pacijenta, u kojoj su posmatrani različiti ishodi posle velikih abdominalnih operacija, uključujući i POMP kao sekundarni ishod. Pokazano je da je značajno smanjena učestalost POMP-a kod pacijenata koji su primalu ovu infuziju u odnosu na one koji nisu [30].

Deksmedetomidin je visoko selektivni α_2 -agonista sa sedativnim i analgetičkim učinkom. Može se primenjivati intravenski u bolusu ili infuziji ili kao deo regionalne anestezije/analgezije. U metaanalizi Jin-a i saradnika koja je analizirala rezultate 24 studije pokazano je da je učestalost POMP-a bila signifikantno smanjena kod

pacijenata koji su dobijali ovaj lek, bilo kao IV bolus ili infuziju [31].

Administriranje tečnosti intraoperativno takođe smanjuje učestalost POMP-a. Kohranova (Cochrane) baza podataka pokazuje da je primena 10-30ml/kg kristaloidnih rastvora značajno redukovala POMP i to i rani i kasni POMP i značajno smanjila potrebu za antiemetičima [32]. Literaturni podaci sugerišu da su veoma korisni i koloidni rastvori, posebno HES. U meta analizi i sistematskom pregledu Kima i saradnika je čak pokazano da koloidi više redukuju POMP nego kristaloidi, ali kada su u pitanju dugotrajne operacije (>3h), dok kod kraćih operacija nije bilo značajne razlike u primeni ove dve vrste infuzionih rastvora [33]. Anestezija/analgezija bez opioida, OFA se snažno preporučuje kao mera redukcije rizika za POMP. Pri tome, pod opioid-fri-anestezijom se podrazumeva apsolutno izbegavanje opioida tokom operacije i anestezije, a pod opioid-fri-analgezijom apsolutno izbegavanje opioida pre i posle anestezije/operacije [34, 35].

Nove preporuke za profilaksu POMP-a

Najvažnija razlika između starih i novih preporuka za profilaksu POMP-a je u tome što se smatralo da neselektivna profilaksa nije opravdana i da je ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata bez rizika ili sa vrlo niskim rizikom. Novi vodičima se preporučuje profilaksa svih pacijenata, uključujući i one bez rizika, kao standardna procedura. Razlozi za ovakav zaokret u stavovima leže pre svega u tome što u skorove rizika nisu uključeni faktori vezani za operaciju i anesteziju i u činjenici da pacijenti vrlo različiti reaguju kako na antiemetike, tako i na različite dodatne faktore rizika (tj. postoje značajne individualne varijacije) [1, 5-7].

Do sada je bila standardna praksa da se u profilaksi POMP-a koristi ondansetron kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom (dexametasone). Konsenzus konferencija donela je preporuke da se koriste antiemetici novijih generacija, ali i medikamenti koji nisu primarno antiemetici, ali je dokazan njihov antiemetički učinak, u kombinaciji sa nefarmakološkim stra-

tegijama. To čini tzv. režim multimodalne profilakse.

Polonosetron je druga generacija blokatora 5-hidroksi-triptaminskih (5HT₃)-receptora koji je u upotrebi od 2003. godine [36]. Dostupan je i u našoj zemlji, ali je njegova cena i dalje neuporedivo veća od ondasetrona. Ramosetron je takođe noviji 5HT₃- blokator koji se preporučuje u pojedinačnoj ili eventualno ponovljenoj dozi, jer je pokazao povoljne efekte naročito kod laparoskopskih ginekoloških intervencija [37]. Aprepitant je prvi sintetisani antagonist neurokininskih receptora (NK-1), koji ima poluživot 9-13 sati, ali može ispoljavati efekte i nakon 40 sati od primene, pa su pacijenti zaštićeni prvog, pa i drugog postoperativnog dana u pojedinačnoj dozi od 40 mg (maksimalno 125 mg), zbog čega ima naročito povoljan efekat za prevenciju kasnog POMP-a. Takođe ispoljava i sinergizam sa 5HT₃ blokatorima [38, 39]. Amisulpirid je antagonist dopaminskih receptora koji je inicijalno korišćen kao antipsihotik, a od 2020. godine je registrovan za profilaksu (5mg) i lečenje (10mg) POMP-a [40].

Midazolam je benzodijazepin široko primenjivan u premedikaciji bolesnika. Međutim, brojne studije i metaanalize su pokazale njegov veoma povoljan antiemetički učinak kod hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata, tim pre ako se upotrebi i polonosetron za profilaksu [41-43]. Remimazolam je noviji benzodijazepin koji je odobren za upotrebu najpre u Japanu (januar 2020), zatim u SAD (jul 2020), u Južnoj Koreji (2021). Koristi se najviše za proceduralnu sedaciju kod kolonoskopija i bronhoskopija zbog ultrakratkog dejstva (brzi početak, pik i prestanak dejstva), ali se može koristiti i za uvod u anesteziju, kao i u sklopu TIVA. U poslednje vreme mu se pridaje veliki značaj, između ostalog, i zbog povoljnog efekta na POMP [44].

Akupunktura i akupresura su nefarmakološke metode profilakse POMP-a čija primena značajno doprinosi smanjenju učestalosti ove komplikacije, što je dokazano brojnim radovima. Postoje i druge nefarmakološke metode, kao što su elektrostimulacija, hipnoza, intraoperativna su-

gestija, fitoterapija, ali još nema dovoljno dokaza o njihovim povoljnim učincima [45-48].

Lečenje POMP-a

Ukoliko, uprkos primenjenoj profilaksi, ipak dođe do POMP-a, do sada je standardna terapija bila: ondasetron, prometazin, droperidol, pri čemu je preporuka da se upotrebe medikamenti različitih farmakoloških klasa od onih koji su primenjeni za profilaksu. Ista farmakološka klasa se može primeniti ukoliko je prošlo više od 6 sati od profilakse. Ako profilaksa nije primenjena lekovi prvog izbora su antagonisti 5HT3 receptora. U kućnim uslovima (nakon ambulantne, jednodnevne hirurgije), mogu se primeniti i skopolaminski flasteri [1].

Novim vodičima preporučuju se, osim navedenih, strategije koje uključuju novije lekove i metode [49]. Praktično, svi medikamenti koji se preporučuju za profilaksu, pogodni su i za lečenje POMP-a, s tim što se razlikuju doze i izbor antiemetika, u zavisnosti od toga da li je pacijent dobio farmakološku profilaksu ili ne. Studije su pokazale da primena polonosetrona kod pacijenata koji povraćaju, a primili su ondasetron za profilaksu, dolazi do potpunog prestanka POMP-a kod 25% pacijenata, pod uslovom da je prošlo >6h od profilakse [50]. Intravenska primena novijeg antagoniste NK1 receptora vestipitanta je takođe veoma efektivna za tretman POMP-a kod pacijenata koji su primili ondasetron za profilaksu, i značajno smanjuje dalje epizode POMP-a [51]. Amilsulpirid u dozi od 10 mg je takođe dao dobre rezultate, naročito kod pacijenta koji nisu primili profilaksu [52]. Uz medikamentoznu terapiju, preporučuje se i akupunkturna stimulacija i aroma terapija (pepermint, đumbir) [53]. Pokazano je da primena izopropil alkohola (isopropyl alcohol) smanjuje dužinu trajanja i težinu mučnine.

Tretman POMP-a postaje sve više integralni deo ERAS koncepta (ubrzani oporavak nakon hirurgije). Stav ekspertskog tima Američkog udruženja za ubrzani oporavak (American Society for Enhanced Recovery, ASER) je da bi svi pacijenti, uključujući i one bez rizika, trebalo da dobiju profilaksu POMP-a tokom perioperativ-

nog perioda, a tom stavu su sve bliža i druga udruženja i eksperti [54].

Zaključak

Novi vodiči za tretman postoperativne mučnine i povraćanja preporučuju multimodalni režim profilakse i lečenja. Fokus u preporukama je na profilaksi, koja bi trebalo da bude standardna procedura, odnosno obavezna za sve pacijente koji se podvrgavaju operaciji, anesteziji ili proceduralnoj sedaciji i analgeziji, uključujući i one bez rizika za POMP. Ipak, neophodna je preoperativna stratifikacija rizika radi primene odgovarajuće profilakse: nefarmakološka, farmakološka (monoterapija, dvojna ili trojna terapija) ili kombinovani režim. U fokusu novih preporuka su nove generacije antiemetika, različitih farmakoloških klasa: druga generacija antagonista 5HT3 receptora (polonosetron), blokatori NK1 receptora (aprepitant, vestipitant) i antagonisti dopaminskih receptora (amilsuprid), kao i netradicionalni antiemetici (propofol, midazolam, remimazolam), uz izbegavanje opioida izborom tehnike anestezije bez opioida (regionalne tehnike, TIVA, izbegavanje volatilnih anestetika), kao i postoperativne analgezije bez opioida (deksmedetomidin, lidokain u infuziji). Profilaksa POMP-a ušla je u sve novije ERAS protokole.

Literatura

1. Kalezić N, Stevanović K, Karan R, Stanković N, Karadžić Kočica M, Ugrinović H. Postoperativna mučnina i povraćanje – značaj, prevencija i lečenje, u: Kalezić N. Perioperativna medicina 1. 2020; 21:483-94.
2. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth.* 2000; 84(1):6–10. doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013383
3. Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28(11):758-65. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834a4e1e. PMID: 21799417
4. Jin Z, Gan TJ, Bergese SD. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV): A Review of Current Recommendations and Emerging Therapies. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1305–17.

5. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, et al. Improved analgesia and reduced postoperative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18:41. doi: 10.1186/s12871-018-0505-9
6. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2019; 131:411–48.
7. Kienbaum P, Schaefer MS, Weibel S, Schlesinger T, Meybohm P, Eberhart LH, Kranke P. Update on PONV-What is new in prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting? : Summary of recent consensus recommendations and Cochrane reviews on prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist.* 2022; 71(2):123-8. doi: 10.1007/s00101-021-01045-z. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596699
8. Krieser KA, Riley III JB, Baus JE, Hoffman JT, Sullivan JN. PONV Prophylaxis failure disproportionately affects female patients, despite intraoperative computerized decision support guidance. *Graduate Med Edu Res J.* (2020) 2:6. doi: 10.32873/unmc.dc.gmerj.2.1.091
9. Tabrizi S, Malhotra V, Turnbull ZA, Goode V. Implementation of postoperative nausea and vomiting guidelines for female adult patients undergoing anesthesia during gynecologic and breast surgery in an ambulatory setting. *J Perianesth Nurs.* 2019; 34:851–60. doi: 10.1016/j.jopan.2018.10.006
10. Kudach C, Dunwoody C, Wesmiller S. The relationship of age and postoperative pain in women after surgery for breast cancer. *Pain Manag Nurs.* 2018; 19:348–53. doi: 10.1016/j.pmn.2017.12.002
11. Lee JW, Lee JS, Kim JH, Kim YJ, Woo JH, Kim DY, et al. Influence of the phase of menstrual cycle on postoperative nausea and vomiting after breast cancer surgery. *Ewha Medical J.* 2018; 41:19–23. doi: 10.12771/emj.2018.41.1.19
12. Zou L, Miao S, Wang L, Wang G. Effects of menstrual cycle on nausea and vomiting after general anesthesia. *J Anesth.* 2020; 34:519–26. doi: 10.1007/s00540-020-02781-z
13. da Silva H, Sousa A, Guimarães G, Slullitel A, Ashmawi H. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59:1145–53. doi: 10.1111/aas.12552
14. Zhang W, Yuan J, Kan Q, Zhang L, Chang Y, Wang Z. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77:33–9.
15. Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, Maltoni M, Kaasa S, Fayers P, et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer.* 2011; 47:1682–91. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.014
16. Medina-Díaz-Cortés G, Brancaccio-Pérez IV, Esparza-Estrada I, Barbosa-Camacho FJ, Fuentes-Orozco C, González-Hernández PG, et al. Differences in postoperative pain, nausea, and vomiting after elective laparoscopic cholecystectomy in premenopausal and postmenopausal Mexican women. *World J Surg.* 2022; 46:356–61. doi: 10.1007/s00268-021-06367-y
17. Alli A, Omar S, Tsang S, Naik B. The effect of ethnicity on the incidence of postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients undergoing general anesthesia in South Africa: a controlled observational study. *Middle East J Anaesthesiol.* 2017; 24:119.
18. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg.* 2005; 101(5):1349–1355. doi: 10.1213/01.ANE.0000180992.76743.C9
19. Seki H, Furumoto K, Sato M, Kagoya A, Hashimoto H, Sekiguchi Y, et al. Effects of epidural anesthesia on postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecological surgery: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2018; 32:608–15. doi: 10.1007/s00540-018-2525-5
20. Huang W, Wang W, Xie W, Chen Z, Liu Y. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* (2020) 66:109900. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109900
21. Apfel C, Heidrich F, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan R, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012; 109:742–53. doi: 10.1093/bja/aes276
22. Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthe.* 1997; 52:443–9. doi: 10.1111/j.1365-2044.1997.117-az0113.x
23. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999; 91:693–700. doi: 10.1097/0000542-199909000-00022
24. Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 2002; 57(10):1022–7. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.02822.x
25. Xu D, Zhu X, Xu Y, Zhang L. Shortened preoperative fasting for prevention of complications associated with laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2017; 45(1):22–37. doi: 10.1177/0300060516676411
26. Schaefer MS, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33(10):750–760. doi: 10.1097/EJA.0000000000000520
27. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18(1):162. doi: 10.1186/s12871-018-0632-3
28. Morita T, Yamamoto M, Sakamoto A. What are the factors affecting postoperative nausea and vomiting following breast cancer surgery with inhalation anes-

- thesia? *JNMS*. 2020; 88:418–22. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-510
29. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;14.
 30. Zhao JB, Li YL, Wang YM, et al. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9771. doi:10.1097/MD.00000000000009771
 31. Kwak H, Chang YJ, Lee KC, Jung WS, Kwon S, Jo YY. Antiemetic efficacy of dexmedetomidine versus dexmedetomidine-dexamethasone combination in patients undergoing breast surgery. *J Int Med Res*. 2019; 47:5060–9. doi: 10.1177/0300060519872031
 32. Jewer JK, Wong MJ, Bird SJ, Habib AS, Parker R, George RB. Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:Cd012212
 33. Kim HJ, Choi SH, Eum D, Kim SH. Is perioperative colloid infusion more effective than crystalloid in preventing postoperative nausea and vomiting?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; c98(7):e14339. doi:10.1097/MD.00000000000014339
 34. Tripathy S, Mandal I, Rao PB, Panda A, Mishra T, Kar M. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: a comparison of ultrasound guided paravertebral and pectoral nerve blocks. a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. (2019) 35:475. doi: 10.4103/joacp.JOACP_364_18
 35. Wu EB, Hsiao CC, Hung KC, Hung CT, Chen CC, Wu SC, Chin JC, Chen IW, Luo SD. Opioid-Sparing Analgesic Effects from Interscalene Block Impact Anesthetic Management During Shoulder Arthroscopy: A Retrospective Observational Study. *Pain Res*. 2023 Jan 13;16:119-128. doi: 10.2147/JPR.S397282. eCollection 2023. PMID: 36660557
 36. Bang Y-S, Kim YU, Oh D, Shin EY, Park SK. A randomized, double-blind trial evaluating the efficacy of palonosetron with total intravenous anesthesia using propofol and remifentanyl for the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *J Anesth*. 2016; 30:935–40. doi: 10.1007/s00540-016-2249-3
 37. Lee B, Kim K, Suh DH, Shin H-J, No JH, Lee JR, et al. Efficacy of single-dose and 2-dose intravenous administration of ramosetron in preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic gynecologic operation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017; 27:183–8. doi: 10.1097/SLE.0000000000000399
 38. Ibrahim MA, Preuss CV. Antiemetic neurokinin-1 receptor blockers. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Stat Pearls Publishing LLC; 2020. ed: Charles Preuss.
 39. Singh PM, Borle A, Rewari V, et al. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2016;92(1084):87–98. doi:10.1136/postgrad-medj-2015-133515
 40. Gan TJ, Kranke P, Minkowitz HS, et al. Intravenous amisulpride for the prevention of postoperative nausea and vomiting: two concurrent, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 2017; 126(2):268–275. doi:10.1097/ALN.0000000000001458
 41. Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016; 122:664–76. doi: 10.1213/ANE.0000000000001062
 42. Ross JE, Vertosick E, Long M, Cansino C, Assel M, Twersky R. Midazolam's effect on postoperative nausea and vomiting and discharge times in outpatients undergoing cancer related surgery. *AANA J*. 2019; 87:179.
 43. Hong J-M, Han Y-H, Lee D, Hwang BY, Baik J, Cho AR, et al. Comparison of efficacy between palonosetron-midazolam combination and palonosetron alone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing breast surgery and patient controlled analgesia: a prospective, randomized, double-blind study: A CONSORT-compliant study. *Medicine*. (2021) 100:26438. doi: 10.1097/MD.00000000000026438
 44. Yi F, Xiao H, Zhu T, Man Y, Ji F. Prevention of postoperative nausea and vomiting after gynaecological day surgery under remimazolam general anesthesia: a randomized double-blind controlled study. *BMC Anesthesiology* 2022; 22:292. doi.org/10.1186/s12871-022-01835-x
 45. Harmon D, Ryan M, Kelly A, Bowen M. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth*. (2000) 84:463–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013471
 46. Küçük E, Bülbül T. The effects of acupressure on nausea, vomiting, and vital signs in patients undergoing gynecologic surgery: a randomized controlled trial. *J Perianesth Nurs*. 2021;. doi: 10.1016/j.jopan.2020.10.017
 47. Sun R, Dai W, Liu Y, Liu C, Liu Y, Gong Y, et al. Non-needle acupoint stimulation for prevention of nausea and vomiting after breast surgery: a meta-analysis. *Medicine*. 2019; 9:14713. doi: 10.1097/MD.00000000000014713
 48. Ao L, Shi J, Bai Y, Zhang S, Gan J. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on perioperative immune function and postoperative analgesia in patients undergoing radical mastectomy: a randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2021; 21:1. doi: 10.3892/etm.2021.9615
 49. Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, Eng HC. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res*. (2020) 9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.21832.1
 50. Candiotti KA, Ahmed SR, Cox D, Gan TJ. Palonosetron versus ondansetron as rescue medication for postoperative nausea and vomiting: a randomized, multicenter, open-label study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014; 15:45. doi:10.1186/2050-6511-15-45

51. Kranke P, Thompson JP, Dalby PL, et al. Comparison of vestipitant with ondansetron for the treatment of breakthrough postoperative nausea and vomiting after failed prophylaxis with ondansetron. *Br J Anaesth.* 2015;114(3):423–429. doi:10.1093/bja/aeu376
52. Habib AS, Kranke P, Bergese SD, et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology.* 2019;130(2):203–212. doi:10.1097/ALN.0000000000002509
53. Kamali A, Beigi S, Shokrpour M, Pazuki S. The efficacy of ginger and doxetomidine in reducing post-operative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Altern Ther Health Med.* 2020; 26:28–33.
54. Xie J, Huang X, Gao M, Wei L, Wang R, Chen J, Zeng Y, Ji B, Liu T, Wang J, Wu H, Wang Y, Qin L, Wang Y, Zheng Z, Xue J, Wu J, Chen X, Zheng Z, Li X. *J Surgical Pharmacy for Optimizing Medication Therapy Management Services within Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Programs.* *Clin Med.* 2023 Jan 12;12(2):631. doi: 10.3390/jcm12020631.PMID: 36675560

Primljeno: 26. I 2023.
Prihvaćeno: 10. III 2023.

PRAKTIČAN PRISTUP IKTERUSU

Ivan Grgov¹, Milica Sretenović², Predrag Ivanović¹, Aleksandar Ivanović¹,
Vladimir Stojković¹, Miloš Stojanović¹, Tomislav Tasić³, Saša Grgov⁴

1. Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije sa traumatologijom, Leskovac,
2. Univerzitetski klinički centar Niš, Kovid bolnica Kruševac
3. Opšta bolnica Leskovac, Služba interne medicine sa dermatovenerologijom, Odeljenje gastroenterologije i hepatologije, Leskovac
4. VIP Medical, Leskovac

SAŽETAK

Ikterus (žutica) po definiciji podrazumeva pojavu žutila kože, sluzokoža i sklera zbog taloženja bilirubina u tkivima. Postoje tri glavna tipa žutice: prehepatična, hepatocelularna i posthepatična. Kod prehepatične žutice dolazi do prekomernog raspadanja eritrocita što nadmašuje sposobnost jetre da konjuguje bilirubin. Kod hepatocelularne (intrahepatične) žutice postoji disfunkcija jetrenih ćelija. To dovodi do mešovite nekonjugovane i konjugovane hiperbilirubinemije. Posthepatična žutica se odnosi na opstrukciju bilijarne drenaže. Bilirubin koji se ne izluči će biti konjugovan u jetri, pa je rezultat konjugovana hiperbilirubinemija. U praktičnom pristupu ikterusu od značaja je utvrditi da li je prisutno izolovano povećanje bilirubina, da li je to povećanje na račun nekonjugovanog ili konjugovanog bilirubina i da li su prisutne druge abnormalnosti jetre, pored hiperbilirubinemije. Dijagnostičke procedure koje treba sprovesti da bi odgovorili na ova pitanja su istorija bolesti, laboratorijska ispitivanja, instrumentalne metode ispitivanja, kao i biopsija jetre u neophodnim slučajevima. U diferencijalnoj dijagnostici ikterusa treba, pored mnogobrojnih stanja, isključiti i tzv pseudožuticu i malignu opstruktivnu žuticu. Terapijski pristup ikterusu zavistan je od etiološkog faktora.

Ključne reči: ikterus, dijagnostika, terapija

SUMMARY

Icterus (jaundice) by definition means yellowing of the skin, mucous membranes and sclera due to the deposition of bilirubin in the tissues. There are three main types of jaundice: prehepatic, hepatocellular and posthepatic. In prehepatic jaundice, there is excessive breakdown of erythrocytes, which exceeds the ability of the liver to conjugate bilirubin. In hepatocellular (intrahepatic) jaundice, there is liver cell dysfunction. This leads to mixed unconjugated and conjugated hyperbilirubinemia. Posthepatic jaundice refers to obstruction of biliary drainage. Bilirubin that is not excreted will be conjugated in the liver, resulting in conjugated hyperbilirubinemia. In the practical approach to jaundice, it is important to determine whether there is an isolated increase in bilirubin, whether this increase is due to unconjugated or conjugated bilirubin, and whether other liver abnormalities are present, in addition to hyperbilirubinemia. Diagnostic procedures that should be carried out to answer these questions are medical history, laboratory tests, instrumental methods of examination, as well as liver biopsy in necessary cases. In the differential diagnosis of icterus, in addition to numerous conditions, the so-called pseudojaundice and malignant obstructive jaundice should be ruled out. The therapeutic approach to jaundice depends on the etiological factor.

Key words: icterus, diagnosis, therapy

Uvod

Ikterus (žutica) po definiciji podrazumeva pojavu žutila kože, sluzokoža i sklera zbog taloženja bilirubina u tkivima. Ikterus sklera postaje uočljiv kad vrednosti ukupnog bilirubina budu veće od 2 mg/dL, dok ikterus kože postaje uočljiv kad vrednosti ukupnog bilirubina budu veće

od 3 mg/dL. Boja kože i osvetljenje imaju uticaja na ove granične vrednosti [1-3].

Patofiziologija ikterusa

Žutica je rezultat visokog nivoa bilirubina u krvi. Bilirubin je normalan proizvod katabolizma hema i nastaje degradacijom eritrocita. U normalnim okolnostima, bilirubin se podvrgava konjugaciji unutar jetre, čineći ga rastvorljivim u vodi. Zatim se izlučuje putem žuči u gastrointestinalni trakt, od kojih se većina izlučuje fece-

Adresa autora: Dr Ivan Grgov, Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije sa traumatologijom, Odeljenje abdominalne hirurgije, Odsek za endoskopsku hirurgiju, Leskovac, Srbija.
E-mail: grgovivan@gmail.com

som kao urobilinogen i sterkobilin (proizvod metaboličkog razlaganja urobilingena). Oko 10% urobilinogena se reapsorbuje u krvotok i izlučuje se preko bubrega. Žutica se javlja kada je ovaj put poremećen [4-6].

Detaljnije put stvaranja bilirubina počinje razgradnjom hema gde se stvara bilirubin, kao nerastvorljiv razgradni produkt i drugi žučni pigmenti. Bilirubin se mora pretvoriti u hidrosolubilnu supstancu da bi se izlučio. Ova se transformacija odvija u pet faza: proizvodnja, prenos u plazmi, unos u jetru, konjugacija i bilijarna ekskrecija [4, 7, 8].

Proizvodnja: Dnevno se proizvede oko 250-350 mg nekonjugiranog bilirubina; 70-80% nastaje iz raspadnutih eritrocita, a 20-30% ("rano obeleženi" bilirubin) nastaje iz drugih hemoproteina iz koštane srži i jetre. Razgradnjom hemoglobina oslobađa se gvožđe i biliverdin, koji se pretvara u bilirubin.

Prenos u plazmi: Nekonjugirani (indirektni) bilirubin nije rastvorljiv u vodi pa se transportuje u plazmi vezan za albumin. Ne može proći kroz glomerularnu membranu u urin. Vezivanje za albumin smanjeno je u nekim stanjima (npr. acidozi), a neke supstance (npr. salicilati, neki antibiotici) konkurišu sa bilirubinom za vezna mesta.

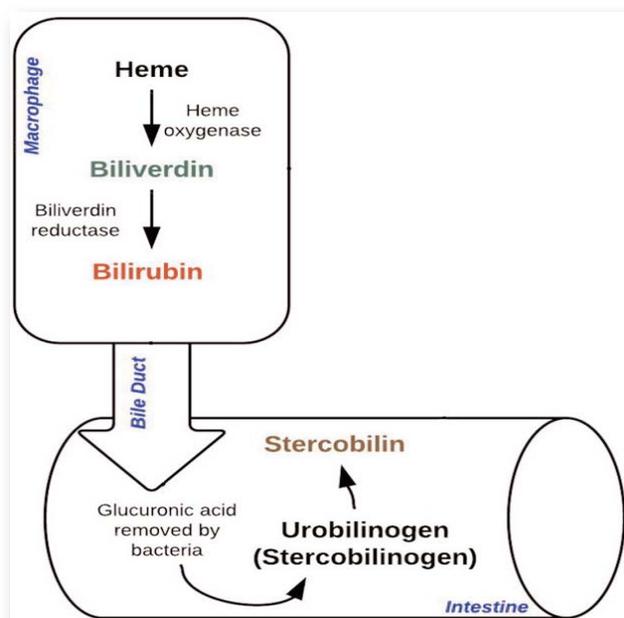
Unos u jetru: Bilirubin brzo ulazi u jetru, a vezan za serumski albumin ostaje u plazmi.

Konjugacija: Nekonjugovani bilirubin u jetri se većinom konjuguje u bilirubin diglukuronid ili konjugovani (direktni) bilirubin. Ova reakcija, katalizirana mikrosomalnim enzimom glukuronil-transferazom, čini bilirubin rastvorljivim u vodi.

Bilijarna ekskrecija: Uski kanalići koje formiraju susedni hepatociti postupno se udružuju u duktule, interlobularne žučne kanaliće i veće hepatalne kanale. Izvan porte hepatis glavni hepatalni vod pridružuje se cističnom vodu iz žučne kese, te nastaje zajednički žučni vod, koji se drenira u duodenum u području Vaterove ampule.

Konjugovani bilirubin se izlučuje u žučni kanalić s ostalim sastojcima žuči. U crevima bak-

terije metaboliziraju bilirubin u urobilinogen, koji se većim delom dalje metabolizira u sterkobilin, od kojeg je stolica smeđe boje. U potpunoj bilijarnoj opstrukciji, stolica gubi svoju normalnu boju i postaje svjetlosiva (boja gline). Deo urobilinogena se reapsorbuje, izlučuje preko hepatocita i ponovno se izlučuje u žuči (enterohepatična cirkulacija). Manji deo izlučuje se urinom. Budući da se, za razliku od nekonjugovanog, konjugovani bilirubin izlučuje u urin, samo konjugovana hiperbilirubinemija (npr. u hepatocelularnom ili holestatskom ikterusu) uzrokuje bilirubinuriju (slika 1).



Slika 1. Metabolizam bilirubina

Tipovi ikterusa i njihovi mogući uzroci

Postoje tri glavna tipa žutice: prehepatična, hepatocelularna i posthepatična (Tabela 1).

Prehepatična

Kod prehepatične žutice dolazi do prekomernog raspadanja eritrocita što nadmašuje sposobnost jetre da konjuguje bilirubin. Ovo uzrokuje nekonjugovanu hiperbilirubinemiju. Deo bilirubina koji se konjuguje biće normalno izlučen, ali nekonjugovani bilirubin ostaje u krvotoku i izaziva žuticu [9-11].

Hepatocelularna

Kod hepatocelularne (ili intrahepatične) žutice postoji disfunkcija jetrenih ćelija. Jetra gubi

sposobnost da konjuguje bilirubin, ali kad jetra postane cirotična ona može komprimovati intrahepatične delove bilijarnog stabla izazivajući određeni stepen opstrukcije. To dovodi do mešovite nekonjugovane i konjugovane hiperbilirubinemije.

Posthepatična

Posthepatična žutica se odnosi na opstrukciju bilijarne drenaže. Bilirubin koji se ne izluči će biti konjugovan u jetri, pa je rezultat konjugovana hiperbilirubinemija [12, 13].

Tabela 1. Potencijalni uzroci prehepatične, hepatocelularne i posthepatične žutice

Prehepatična	Hepatocelularna	Posthepatična
- Hemolitička anemija - Gilbertov sindron - Crigler-Najjarov sindrom	- Alkoholna bolest jetre - Virusni hepatitis - Jastrogena, primer medikamentna - Hereditarna hemohromatoza - Autoimuni hepatitis - Primarna bilijarna ciroza ili primarni sklerozirajući holangitis - Hepatocelularni karcinom	- Itraluminalni uzroci, kao što je litijaza - Muralni uzroci, kao što je holangiokarcinom, strikture ili lekovima indukovana holestaza - Ekstramuralni uzroci, kao što je karcinom pankreasa ili abdominalne mase (primer limfomi)

Praktičan pristup ikterusu

Od krucijalnog je značaja odgovoriti na sledeća pitanja [14, 15]:

- Da li je prisutno izolovano povećanje bilirubina?
- Ako jeste, da li je povećanje na račun nekonjugovanog (indirektnog) ili konjugovanog (direktnog) bilirubina?
- Ako su prisutne druge abnormalnosti jetre, pored hiperbilirubinemije, da li je žutica hepatocelularna ili je uzrokovana poremećajem protoka žuči?
- Ako je holestaza prisutna, da li je intrahepatičnog ili ekstrahepatičnog porekla?

Dijagnoza ikterusa

Dijagnostičke procedure koje treba sprovesti da bi odgovorili na ova pitanja su istorija bole-

sti, fizički pregled, laboratorijska ispitivanja i instrumentalne metode ispitivanja [3].

Istorija bolesti, sa podacima o upotrebi nekih medikamenata, kontaktu sa određenim toksinima u okruženju, parenteralnoj ishrani, primeni transfuzija, primeni intravenskih medikamenata, tatovaži, čestom menjanju seksualnih partnera, nedavnom boravku u inostranstvu, životu sa osobama koje imaju žuticu, potom podaci o konzumiranju alkohola, kao i podaci o dodatnim simptomima kao što su bolovi u zglobovima, mialgiji, rašu po koži, gubitku u težini, abdominalnom bolu, febrilnosti, svrabu, diskoloraciji stolice i urina i dijareji.

Fizički pregled

- Znaci hronične bolesti jetre – spajder nevusi, palmarni eritem, ginekomastija, caput medusae, Dipitrenova kontraktura, parotidno bubrenje, atrofija testisa, ascites
- Znaci tumora u abdominalnoj regiji: uvećanje Virhovljeve žlezde u levoj supraklavikularnoj jami, metastaze u umbikalnoj regiji (Sister Mary Joseph s nodule, Courvoisier-ov znak)
- Znaci desnostrane srčane insuficijencije: kongestija jugularnih vena, uvećanje jetre i slezine, ascites, edemi.

Laboratorijska ispitivanja

Kod povećanja bilirubina treba diferencirati da li je direktna ili indirektna bilirubinemija prisutna, utvrditi nivo transaminaza, alkalne fosfataze, gama-GT, albumina, protrombinskog vremena i nivo pojedinih medikamenata u krvi ukoliko je dostupno (nivo paracetamola).

U slučaju hepatocelularnog oštećenja treba uraditi serološka ispitivanja hepatitisa, proceniti vrednost ceruloplazmina u krvi kod pacijenata mlađih od 40 godina (Wilsonova bolest) i ispitati metabolizam gvožđa (hemohromatoza?).

Kod suspektnog autoimunog hepatitisa detektovati tipična autoantitela (ANA, SMA, SLA, LKM1) i IgG imunoglobuline.

U slučaju suspektnog primarnog bilijarnog holangitisa (PBC) odrediti antimitohondrijalna antitela (AMA) i IgM imunoglobuline.

U slučaju sumnje na primarni sklerozirajući holangitis (PSC) treba uraditi p-ANCA.

Serologijom na hepatotropne viruse i identifikacijom neinfektivnih uzročnika treba diferencirati da li je reč o akutnoj ili hroničnoj bolesti jetre sa manifestacijom ikterusa (tabela 2).

Tabela 2. Skrining na akutno ili hronično oštećenje jetre sa mogućom manifestacijom ikterusa

Oštećenja jetre	Virusna serologija	Neinfektivni markeri
Akutno	- Hepatitis A - Hepatitis B - Hepatitis C - Hepatitis E - CMV, EBV	- Nivo paracetamola - Ceruloplazmin - ANA i subtipovi IgG antitela
Hronično	- Hepatitis B - Hepatitis C	- Ceruloplazmin - Feritin i saturacija transferina - Tkivna transglutaminaza - Alfa-1-antitripsin - Autoantitela (AMA, Anti-SMA, ANA, anti-SLA, anti-LKM1)

CMV, citomegalovirus; EBS, Epstein Barrov virus; ANA, antinuklearna antitela; Anti-SMA, antiglatkomišićna antitela; anti-SLA, antitela na solubilni jetrin antigen; anti-LKM, antitela na mikrozome jetre i bubrega

Instrumentalne metode ispitivanja

Metode koje će se koristiti kod pacijenata sa ikterusom zavise od pretpostavljenog etiološkog faktora.

Ultrasonografija (US) abdomena je obično prva linija, identifikujući prisutnu opstruktivnu patologiju ili uvećanje jetre i/ili slezine i promene u eho strukturi jetre. US je donekle ograničena u definiciji mesta opstrukcije zbog toga što se distalni deo zajedničkog žučnog kanala teško vizuelizira. Takođe, US je limitiranih mogućnosti u prisustvu izraženog meteorizma i gojaznosti.

Kontrastna kompjuterizovana tomografija (CT) od značaja je u algoritumu ispitivanja. CT skeniranje se obično smatra tačnijim od US u određivanju specifičnog uzroka i nivoa opstrukcije. Pored toga, nešto je bolja vizuelizacija struktura jetre. Dodavanje intravenskog kontrasta pomaže u razlikovanju i definisanju vaskularnih struktura i bilijarnog trakta. CT treba indikovati u slučaju dvosmislenog i nedovoljno konkluzivnog US nalaza. Metoda je skupa i

uključuje izlaganje zračenju te je manje pogodna za rutinsku upotrebu u odnosu na US.

Magnetno rezonantna holangiopankreatografija (MRCP) se koristi za vizuelizaciju bilijarnog stabla, obično se izvodi ako je žutica opstruktivna, kad je US abdomena bila neuverljiva ili limitirana ili kao dalja obrada za hiruršku intervenciju.

Endoskopskom ultrasonografijom (EUS) se kombinuje endoskopija i US da bi se dobile detaljne slike pankreasa i bilijarnog stabla. Osetljivost EUS za identifikaciju lezija fokalne mase superiornija je od one kod CT skeniranja, posebno za tumore manje od 3 cm u prečniku.[16-18]

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) se primenjuje samo u terapijske svrhe (papilotomija, ekstrakcija kalkulusa iz bilijarnog stabla, postavljanje stentova kod opstrukcije holedohusa i pankreatičnog voda).

Biopsija jetre se može uraditi kad dijagnoza nije postavljena uprkos navedenim istraživanjima [19-21].

Diferencijalna dijagnoza ikterusa

Ako je žutica udružena sa iznenadnim bolom u gornjem desnom kvadrantu abdomena to sugeriše holecistitiju i ascendentni holangitis. Kod pojave bolova u zglobovima i mišićima pre početka žutice treba razmotriti pojavu hepatitisa (virusni, medikamentni, autoimuni) (tabela 3).

Među medikamentima koji mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju i dovesti čak do akutne insuficijencije jetre ističu se: Izonijazid, Sulphasalazin, Statini, Propiltiouracil, Imipramine, Ciprofloxacina, Doxycyclin, Nitrofurantoin, Ketoconazol, Labetalol, Amiodarone, Alopurinol, Methyldopa, Abacavir, Valproična kiselina, Carbamazepine, Phenytoin, Diclofenac/ Ibuprofen, MDMA (actasy), kao i kombinovani preparati sa visokom toksičnošću kao što je Trimetoprim sulphametoxazole, Rifampin isoniazid, Amoxicilin klavulonska kiselina.

Kod pojave žutice uzrokovane hroničnom hemolizom treba razmotriti holedoholitiju zbog kalcijum-bilirubinata koji je uzrokuje.

Pacijenti sa Gilbertovim sindromom su češće ženskog pola i učestalost nije mala u opštoj populaciji – 3-7%.

Pacijenti sa hepatocelularnim oštećenjem imaju prevashodno povišenje transaminaza u poređenju sa alkalnom fosfatazom. Totalni bilirubin može biti povišen kod hepatocelularnog oštećenja i kodolestaze te nije od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi.

Niske vrednosti albumina u serumu su indikativne za hronične procese kao što je ciroza jetre ili karcinom. U slučaju normalnih vrednosti albumina pre će biti u pitanju akutni proces kao što je akutni virusni hepatitis ili holedoholitijaza.

Produženo protrombinsko vreme pokazuje vitamin K deficijenciju zbog dugotrajne žutice i malapsorpcije vitamina K ili može biti posledica značajnog oštećenja hepatocita. Ukoliko se protrombinsko vreme ne može korigovati čak i parenteralnom primenom vitamina K u pitanju je teže oštećenje jetrenih ćelija.

Tabela 3. Diferencijalna dijagnoza akutnog hepatocelularnog oštećenja

Hepatotropni virusi	HAV, HBV, HEV, moguće HDV
Nehepatotropni virusi	HSV, CMV, EBV
Hemoragična groznica	Žuta groznica, Denga groznica
Nevirusne infekcije	Leptospiroza, Malaria
Imunološki poremećaji	Autoimuni hepatitis
Strane supstance	Toksini, medikamenti, biljni preparati
Hereditarne bolesti	Wilsonova bolest
Perfuzioni poremećaji	Akutni Budd-Chiari sindrom, arterijski makrocirkulatorni poremećaji (tromboza) ili mikrocirkulatorni poremećaji (anemija srpastih ćelija, HUS, TTP)

HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HEV, hepatitis E virus; HDV, hepatitis D virus; HSV, herpes simplex virus; CMV, citomegalovirus; EBV, Epstein-Barrov virus; HUS, hemolitičko uremijski sindrom; TTP trombotična trombocitopenijska purpura.

Kod sumnje na primarni bilijarni holangitis u 95% se detektuju AMA. Kod primarnog sklero-

zirajućeg holangitisa, oko 75% pacijenata ima inflamatorno oboljenje creva i tok je obično subkličički kad se istovremeno javlja primarni sklerozirajući holangitis [14, 15].

Pseudožutica

Pacijenti mogu imati promenu boje kože sličnu žutici u raznim stanjima kao što je Adisonova bolest, zatim kod konzumiranja hrane bogate karotenom. Da bi diferencirali pseudožuticu od žutice potreban je pažljiv klinički pregled jer pseudožutica ne daje promenu boje sklera. Takođe, nivoi bilirubina u pseudožutici su u granicama referentnih vrednosti. Pseudožutica je opisana i kao neželjeni efekat primene pojedinih lekova, kao što je Rifabutin [3].

Maligna opstruktivna žutica

Maligna opstruktivna žutica je rezultat parcijalne ili totalne blokade anterogradnog protoka žuči iz jetre i žučne kese u duodenum. To doводи do akumulacije žučnih soli i njihovih produkata u krvi sa širokim spektrom kliničkih manifestacija.

Opstruktivna žutica etiološki može biti primarna i sekundarna. Primarni maligniteti bilijarnog trakta mogu poticati od intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva. Sekundarni maligniteti bilijarnog trakta mogu biti rezultat infiltracije ili širenja iz okoline, kao što je karcinom pankreasa i holangiokarcinom. Karcinom glave pankreasa i ekstrahepatični bilijarni maligniteti su najčešći uzroci opstruktivne žutice u praksi opšte hirurgije. Opstruktivna žutica se naziva i "hirurškom žuticom" s obzirom na to da je tradicionalni hirurški pristup u njenom rešavanju. Posledice bilijarne opstrukcije su pruritus, malapsorpcija, koagulacioni poremećaji, renalna insuficijencija i progresivna insuficijencija jetre [5, 8].

Bez obzira na etiologiju maligne opstruktivne žutice, laboratorijska ispitivanja kod ovih pacijenata su usmerena ka uspostavljanju dijagnoze i utvrđivanju stepena i ozbiljnosti opstrukcije. Laboratorijska ispitivanja se takođe koriste za pripremu pacijenata za operaciju i predviđanje ishoda lečenja. Konjugovana hiperbilirubinemija, povišeni nivoi alkalne fosfataze, gama-

glutamil transferaza, 5' nukleotidaza sa bilirubinurijom su obeležja bilijarne opstrukcije. Alanin transferaza (ALT) i aspartat transferaza (AST) su takođe u pojedinim slučajevima povećane. Druge relevantne analize uključuju krvnu sliku, elektrolite, ureju i kreatinin, koagulacioni profil, serumske proteine i albumine. Analiza tumorskih markera, posebno CA 19-9, može biti korisna u dijagnozi karcinoma pankreasa.

Tretman malignih opstruktivnih žutica je multidisciplinarni i uključuje hirurge, intervencione radiologe, gastroenterologe i onkologe [22, 23].

Hirurška resekcija malignih opstruktivnih lezija u pogledu izlečenja i dugotrajnog preživljavanja nije uvek moguća. Dekompresija opstruisanog bilijarnog trakta malignom lezijom je indicirana zbog uklanjanja opstruktivnog ikterusa i posledično teškog pruritusa.

U slučajevima nemogućnosti hirurške resekcije postoje tri validne opcije palijativnog lečenja opstruisanog bilijarnog trakta malignom lezijom:

1. Perkutana transhepatična drenaža
2. Endoskopska papilotomija sa plasiranjem internog bilijarno-duodenalnog stent katetera
3. Hirurško lečenje bilio-enteralnim bajpasom

U poslednje vreme postoji sve veći trend upotrebe endoskopskih i interventivnih radioloških procedura u malignoj opstruktivnoj žutici. Ovi postupci su povezani sa manjim morbiditetom i izbegavanjem rizika od velike operacije. ERCP, EUS i interventivne radiološke procedure trenutno su glavni oslonac u dijagnostici i terapiji maligne bilijarne opstrukcije. Međutim, velika prednost palijativne hirurgije tj. hirurškog bajpasa u odnosu na popularne endoskopske procedure je dugoročna stopa prohodnosti anastomoze, ali i mogućnost kreiranja pored bilio-enteralne i gastro-entero anastomoze i to kod pacijenata koji imaju lokalno proširenu bolest sa opstrukcijom duodenuma i nemogućnošću pasaže kroz duodenum. Stoga, palijativne hirurške procedure ostaju opcija kod nemogućnosti primene endoskopskih i radioloških drenažnih procedura i kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bo-

lešću gde je potrebno kreirati gastroenterostomiju [23, 24].

Hirurški bajpas za ublažavanje žutice i svraba u malignoj opstruktivnoj žutici uključuje stvaranje enterobilijarne anastomoze proksimalno od opstrukcije kako bi se skrenuo protok žuči u gastrointestinalni trakt.

Pri plasiranju anastomoze digestivnog sa određenim delom ili nivoom bilijarnog trakta može se koristiti sledeća podela:

1. Proksimalne opstrukcije - holangiojejunostomija
2. Distalne opstrukcije – holecistojejunostomija, hepatojejunostomija, hepatikoholecistojejunostomija i holecistoduodenostomija

Često se stvara konfuzija u terminologiji single, double i triple bajpasa. Hirurški entitet jednostruki (single), dvostruki (double) ili trostruki (triple) bajpas podrazumeva kreiranje enterobilijarne anastomoze kod jednostrukog, enterobilijarne i gastroentero anastomoze kod dvostrukog, a kod trostrukog navedene dve ali i pankreatikojejuno anastomoze.

Najčešće korišćene tehnike u kreiranju anastomoza su:

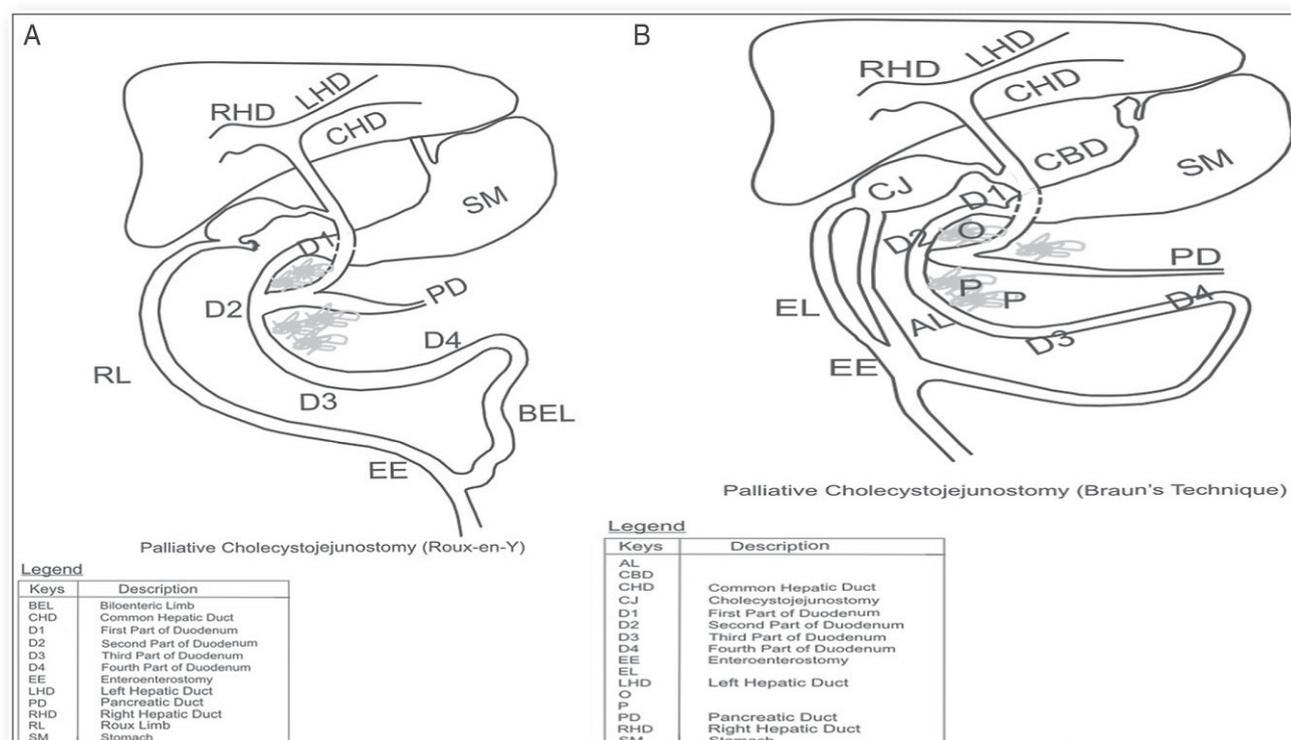
1. Roux-en-Y tehnika i
2. "Single loop" jejunalni conduit sa ili bez Braun entero-enteralne anastomoze (slika 2) (13, 25).



Slika 2. (A) Roux-en-Y single bypass holecistojejunostomija; (B) single loop bypass holecistojejunostomija (sa Braun anastomozom) (Balogun OS, Atoyebi OA. Management of malignant obstructive jaundice: defining the relevance of various palliative surgical options in resource-challenged setting: A review article. J West Afr Coll Surg 2022; 12: 111-9).

Anastomoze mogu biti ručno šivene ili kreirane staplerom (slika 3) [26].

Najjednostavniji pristup bilijarnom traktu je preko žučne kese (holecistojejunostomija)



Slika 3. (A) Kreirana holecistostejunoanastomoza stapler tehnikom kroz malu enterotomiju; (B) Kroz istu enterotomiju uveden je stapler i kreirana je gastroenteroanastomoza (Reproduced from Jarnagin W. Master Techniques in Surgery: Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012).

za). Uslovi za ovakav tip drenaže su pre svega da je žučna kesica zdrava (nema holecistitisa i/ili holelitijaze), zatim da je cistični kanal prolazan i da je ušće cistikusa u zajednički žučni vod udaljeno najmanje 1 cm od opstrukcije, odnosno da nije infiltrisano tumorskom masom. U situacijama kada nije moguće iskoristiti žučnu kesu, anastomoza se formira proksimalno, kao na primer hepatiko-jejunosomija, a žučna kesica se odstranjuje [13].

Zaključak

U praktičnom pristupu ikterusu od ključnog je značaja utvrditi da li je prisutno izolovano povećanje bilirubina, potom da li je to povećanje na račun nekonjugovanog ili konjugovanog bilirubina i da li su prisutne druge abnormalnosti jetre, pored hiperbilirubinemije. Kod prisutne holestaze potrebno je razgraničiti intrahepatično i ekstrahepatično poreklo. Dijagnostičke procedure koje treba sprovesti da bi odgovorili na ova pitanja su istorija bolesti, laboratorijska ispitivanja, instrumentalne metode ispitivanja, kao i biopsija jetre u neophodnim slučajevima. Serologijom na hepatotropne viruse i

identifikacijom neinfektivnih uzročnika treba diferencirati da li je reč o akutnoj ili hroničnoj bolesti jetre sa manifestacijom ikterusa. Od instrumentalnih metoda ispitivanja US abdomena je obično prva linija. CT skeniranje se obično smatra tačnijim od US u određivanju specifičnog uzroka i nivoa opstrukcije, uz ograničenje usled zračenja. MRCP i EUS su vrlo korisne metode u definisanju bilijarne opstrukcije, dok je ERCP u poslednje vreme više od terapijskog značaja. U diferencijalnoj dijagnostici ikterusa treba, pored mnogobrojnih stanja, isključiti i tzv pseudožuticu i malignu opstruktivnu žuticu. Tretman ikterusa u zavisnosti je od etiološkog faktora. Ukoliko nije moguć etiološki hirurški radikalni tretman maligne opstruktivne žutice, postoje tri validne opcije palijativnog lečenja, a to je perkutana transhepatična drenaža, endoskopska papilotomija sa plasiranjem stentova i hirurško lečenje bilioenteralnim bajpasom. U poslednje vreme postoji sve veći trend upotrebe endoskopskih i interventnih radioloških procedura u malignoj opstruktivnoj žutici. Ovi postupci su povezani sa manjim morbiditetom i izbegavanjem rizika od velike operacije. Međutim, velika prednost palijativne hirurgije tj. hi-

ručskog bajpasa u odnosu na popularne endoskopske procedure je dugoročna stopa prohodnosti anastomoze, ali i mogućnost kreiranja pored bilio-enteralne i gastro-entero anastomoze i to kod pacijenata koji imaju lokalno proširenu bolest sa opstrukcijom duodenuma i nemogućnošću pasaže kroz duodenum. Stoga, palijativne hirurške procedure ostaju opcija kod nemogućnosti primene endoskopskih i radioloških drenažnih procedura i kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću gde je potrebno kreirati gastroenterostomiju.

Literatura

1. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69 (2): 299-304.
2. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009; 198(3):333-9.
3. Pavlović Marković A, Stojković Lalošević M, Mijač D, Milovanović T, Dragašević S, Sokić Milutinović A, et al. Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: a general practitioner's approach. *Endoscopy and imaging: Review article. Dig Dis* 2022; 40: 362-9.
4. Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007; 43: 1-57.
5. Boulay BR, Birg A. Malignant biliary obstruction. From palliation to treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 498-508.
6. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008; 28 (5): 592-605.
7. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician* 2017; 95 (3): 164-8.
8. Kumar A, Rai A, Jha NK. Observation of renal function in patients with surgical jaundice. *Hong Kong J Nephrol* 2014; 16: 12-8.
9. Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med Clin North Am* 2017; 101 (2): 361-74.
10. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(2):129-39.
11. Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, Mazareigos GV, Young M, Bowser LE, et al. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology*. 2020; 71(6):1923-9.
12. Huesmann M, Huesmann T, Osada N, Phan NQ, Kremer AE, Ständer S. Cholestatic pruritus: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment response. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:158-68.
13. Balogun OS, Atoyebi OA. Management of malignant obstructive jaundice: defining the relevance of various palliative surgical options in resource-challenged setting: A review article. *J West Afr Coll Surg* 2022; 12: 111-9.
14. Fitz JG. Approach to the patients with abnormal liver chemistries or jaundice. Chapter 45. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2016: 819-33.
15. Yamada T, Inadomi JM, Bhattacharya R, Dominitz JA, Hwang JH. Approach to the patient with jaundice. Chapter 12. In: *Yamada's Handbook of Gastroenterology*. 3th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2013: 121-34.
16. Pickuth D, Spielmann RP. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced spiral CT, US, and ERCP. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 1514-7.
17. Vilgrain V, Palazzo L. Choledocholithiasis: role of US and endoscopic ultrasound. *Abdom Imaging* 2001; 26: 7-17.
18. Di Angelo IT, Prochazka V, Holinka M, Zapletalova J. Endosonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosing extrahepatic biliary obstruction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155 (4): 339-46.
19. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 870-6.
20. Viral BP, Raish KM, Nikhil P, Shreya DP. Role of MRCP to determine the etiological spectrum, level and degree of biliary obstruction in obstructive jaundice. *Journal of Family Medicine and Primary Care*; 2022; 11 (7): 3436-41.
21. Hanif H, Khan SA, Muneer S, Adil SO. Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pak J Med Sci* 2020; 36: 652-6.
22. Lorenz JM. Management of malignant biliary obstruction. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 259-67.
23. Fernandez Y, Viesca M, Arvanitakis M. Early diagnosis and management of malignant distal biliary obstruction: A review on current recommendations and guidelines. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 415-32.
24. Gouma DJ, Busch ORC, Van Gulik TM. Pancreatic carcinoma: Palliative surgical and endoscopic treatment part of this article will be published in *Blumgart, Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. HBP 2006; 8: 369-76.
25. Altaf Hussain Talpur K, Malik AM, Memon AI, Qureshi JN, Sangrasi AK, Laghari AA. Biliary bypass surgery-Analysis of indications and outcome of different procedures. *Pakistan J Med Sci* 2013; 29: 799-802.
26. Jarnagin W. *Master Techniques in Surgery: Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

STRUČNI RADovi

Priljeno: 21. XII 2022.

Prihvaćeno: 12. III 2023.

UČESTALOST VAGINALNIH INFEKCIJA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM I POSTREPRODUKTIVNOM PERIODU**Svetlana Bogdanović**, Zvonko Zlatanović,
Ivana Zlatković, Stevan Mitković, Dobrila Ranđelović

Toplička akademija strukovnih studija, Prokuplje, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Infekcija genitalnih puteva predstavlja jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema u svetu.

Cilj rada: Cilj ovog rada je ispitivanje učestalosti vaginalnih infekcija pacijenata primarne zdravstvene zaštite sa teritorije opštine Prokuplje u reproduktivnom i postreproduktivnom periodu.

Metode rada: Sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatala izolaciju i identifikaciju bakterijskih i gljivičnih uzročnika vaginalnih infekcija.

Rezultati: Šestomesečna analiza vaginalnog brisa pacijentkinja sadržala je ukupno 286 uzoraka, od kojih je 142 bilo pozitivno na prisustvo patogena. Ženama u periodu reprodukcije pripadalo je 93 (65,49%) izolata, dok je 49 (34,51%) pripadalo ženama u postreproduktivnom periodu. Najveću učestalost imala je *Candida albicans* (54,93%). Iz grupe Gram-pozitivnih bakterija najveću učestalost pokazala je *Gardnerella vaginalis*, sa učešćem od 16,90%. Od Gram-negativnih bakterija najzastupljenija je *E. coli* sa učešćem od 14,79% u ukupnom broju izolovanih patogena. Iz grupe parazita detektovan je *Trichomonas vaginalis* koji uzrokuje vaginalne trihomonijaze sa udelom manjim od 1% (0,70%). Ukupan udeo bakterija u vaginalnim infekcijama iznosi 44,37%, dok je udeo kvasaca 54,93% i parazita 0,70% u ukupnom broju izolovanih patogena.

Zaključak: Do povećanog rizika za infekciju dovodi disbalans u odnosima bakterijskih zajednica. Procenat bakterijske vaginoze zavisi da li infekcija protiče asimptomatski ili je praćena određenim simptomima zbog kojih je ispitana vaginalna mikroflora.

Ključne reči: vaginalna infekcija, bakterije, kvasci, paraziti

SUMMARY

Introduction: The genital tract infection is one of the most significant health problems in the world.

Aim: The aim of this work is examination the vaginal infections frequency in primary health care patients from the territory of the municipality of Prokuplje, in the reproductive and post-reproductive period.

Methods: A retrospective study was conducted that included the isolation and identification of bacterial and fungal pathogens of vaginal infections.

Results: The six-month vaginal swab analysis contained a total of 286 samples, of which 142 were positive for the presence of pathogens. Women in the reproductive period belonged to 93 (65.49%) isolates, while 49 (34.51%) belonged to women in the post-reproductive period. *Candida albicans* had the highest frequency (54.93%). From the group of Gram-positive bacteria, *Gardnerella vaginalis* showed the highest frequency, with a participation of 16.90%. Of the Gram-negative bacteria, *E. coli* is the most represented, with a share of 14.79% in the total number of isolated pathogens. From the group of parasites, *Trichomonas vaginalis* was detected, which causes vaginal trichomoniasis with a share of less than 1% (0.70%). The total share of bacteria in vaginal infections is 44.37%, while the share of yeasts is 54.93% and parasites 0.70% in the total number of isolated pathogens.

Conclusion: An imbalance in the relationships of bacterial communities leads to an increased risk of infection. The percentage of bacterial vaginosis depends on whether the infection is asymptomatic or accompanied by certain symptoms for which the vaginal microflora was examined.

Key words: vaginal infection, bacteria, yeasts, parasites

Uvod

Jedan od značajnijih zdravstvenih problema kod žena širom sveta predstavlja infekcija genitalnih puteva. Dešava se da se i pored simptoma

bolesti i upornog lećenja javljaju ozbiljne komplikacije koje mogu direktno uticati na reproduktivno zdravlje žena, ali i na ishod trudnoće. Na osnovu mikrobiološkog pregleda sekreta uspostavlja se dijagnoza i preporučuje terapija koja dovodi do potpunog izlećenja. Ukoliko se ne uspostavi pravilna dijagnoza može doći do

Adresa autora: **Dr Svetlana Bogdanović**, spec. biol.- mikrobiologije, Toplička akademija strukovnih studija, Prokuplje.

E-mail: celebogdanovic@gmail.com

hroničnog prisustva patogenih mikroorganizama, ali i pojave patoloških procesa na svim nivoima genitalnog trakta. Takođe, neuspostavljanje dijagnoze dovodi do širenja infekcije i prenos infekcije na seksualnog partnera. Kao posledica infekcije genitalnih puteva kod žena mogu se javiti spontani pobačaji, prevremeni porođaji, rođenje ploda male telesne težine i povećan rizik od intrauterine infekcije ploda i infekcije novorođenčeta [1].

Ženski genitalni trakt čine jajnici, jajovodi, materica, grlić i vagina koje komuniciraju sa spoljašnjom sredinom kroz vulvarni rascep. Ova struktura omogućava nesmetani menstrualni tok i prolazak fetusa, dok sa druge strane, dozvoljava seksualni čin, ali i ulazak patogenih mikroorganizama. Vaginalna mikroflora predstavlja jedan od najvažnijih odbrambenih mehanizama za reproduktivnu funkciju, sprečavajući proliferaciju mikroorganizama koji su nepoznati vagini [2].

Doderlajn je krajem 19. veka, prvi identifikovao laktobacile kao sastojke zdrave flore. Nakon čega su mnogobrojne bakterije vaginalnog ekosistema identifikovane pomoću tehnika specifičnih za datu kulturu [3]. Danas je poznato preko 250 bakterijskih vrsta u vaginalnom sekretu. Poslednjih decenija tehnike identifikacije bakterija u različitim kulturama su napredovale. Upotreba 16S rRNK gena u uzorcima vaginalnog sekreta omogućila je identifikaciju većine vrsta laktobacila, ali i drugih mikroorganizama. Međutim, ove tehnike su pokazale da *Lactobacillus* spp. ne predstavlja uvek dominantnu vrstu u vaginalnoj mikroflori zdravih žena. Pored toga, izvršena je karakterizacija do tada nepoznatih mikroorganizama vaginalne mikroflora [4, 5]. U vaginalnoj mikroflori dominira rod *Lactobacillus* u okviru koga je opisano je više od 170 vrsta. Rod *Lactobacillus* predstavlja gram pozitivne, fakultativno anaerobne bakterije, koje produkuju mlečnu kiselinu. Čini više od 95% normalne vaginalne mikroflora sa ulogom u očuvanju intaktnosti vaginalne i cervikalne sluznice [6]. Najčešće identifikovane vrste ovog roda su *L. crispatus* i *L. inners* [4, 5] ili *L. crispatus* i *L. gasseri* [7]. Studija o karakterizaciji vaginalne mikroflora koja je

uključivala tri regiona metodom analize 16S rRNK sekvencionisanja pokazala je da su dominantne vrste identične u svim regionima: *L. crispatus*, *L. gasseri* i *L. jensinii* [8]. Isto istraživanje je ukazalo na to da kod nekih žena normalan ekosistem podrazumeva odsustvo roda *Lactobacillus*. Kao dominantni mikroorganizam u mikroflori kod jedne grupe žena identifikovan je *Atopobium vaginae*, dok su kod drugih, identifikovane bakterije *Atopobium*, *Megasphaera* i *Lepotrichia*. Karakteristično za sve ove bakterije je to da proizvode mlečnu kiselinu kao i rod *Lactobacillus*. Druga istraživanja su pokazala da kiselo okruženje vagine može sadržati i druge bakterije. Pretpostavlja se da kada laktobacili nisu u stanju da preovlađuju u vaginalnom okruženju, druge bakterije koje proizvode mlečnu kiselinu zauzimaju njihovo mesto [2, 9]. Istraživanje Ravel et al. [10] koji su analizirali mikrofloru gotovo 400 asimptomatskih žena definisalo je 5 grupa bakterijskih zajednica u zavisnosti od toga koji rod dominira: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. inners*, anaerobne bakterije i *L. jensinii*. Suprotno dosadašnjim verovanjima, autori ovog rada pokazali su da 27% žena nema laktobacile kao dominantnu vaginalnu mikrofloru već da dominiraju anaerobne bakterije. Nalaz ovog tipa ranije bi odgovarao dijagnozi bakterijske vaginoze. Zaključak ovog istraživanja je da bakterijske zajednice sa malim brojem ili bez laktobacila imaju veći broj ostalih bakterija koje stvaraju mlečnu kiselinu kao što su *Atopobium*, *Lepotrichia* ili *Megasphaera* koji štite od kolonizacije i infekcije patogenim bakterijama. Važno je napomenuti da bakterije roda *Megasphaera* i *Lepotrichia* mogu da proizvode metabolite neprijatnog mirisa. Tako da vaginalni miris kod žena sa vaginalnom mikroflorom u kojoj nedominira rod *Lactobacillus* nije presudan za postavljanje dijagnoze, posebno ne bakterijskih vaginoza.

Sem roda *Lactobacillus* vaginalnoj mikroflori sreću se i: *Peptostreptococcus* spp, *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp, *Candida* spp, *Gardnerella vaginalis* i druge [6]. U vaginalnom sekretu može se naći i veliki broj epitelnih ćelija sluznice, voda, leukociti i mlečna kiselina koja čini oko 5% materija i koja predstavlja produkt metabolizma *Lactobacillus*. Zbog velikog

udela mlečne kiseline kao komponente sekreta pH vagine iznosi 4.0-4.5.

Sastav vaginalne mikroflore nije konstantan, već zavisi od faza menstrualnog ciklusa, gestacije, upotrebe kontraceptiva, učestalosti polnih odnosa, upotrebe antibiotika ili drugih lekova sa imunosupresivnim svojstvima [11]. Istraživanje Schwebke et al. [12] je dokazalo povezanost gutbitaka vrsta iz roda *Lactobacillus* sa seksualnim odnosom ili upotrebom antibiotika. Koncentracija *Lactobacillus* vrsta je konstantna tokom ciklusa, dok se koncentracija bakterija koje ne pripadaju rodu *Lactobacillus* povećava tokom proliferativne faze. Koncentracija kvasca *Candida albicans* je najviša u predmenstrualnom periodu [13]. Za održavanje zdrave vaginalne mikroflore neophodna je produkcija mlečne kiseline, nezavisno od vrste bakterija prisutnih u vagini. Kisela pH vrednost ne dozvoljava prekomernu proliferaciju patogenih mikroorganizama. Vaginalni sekret sa normalnom vaginalnom mikroflorom sadrži 107 bakterija po gramu sekreta. Kod bakterijske vaginoze izoluje se više od 1.011 bakterija po gramu sekreta, dok je zabeležena 1.000 puta veća koncentracija anaeroba i 100 puta veća koncentracija *G. vaginalis* [14].

Cilj ovog istraživanja bio je da se definišu uzročnici vaginalnih infekcija kod ambulantnih pacijenata sa teritorije opštine Prokuplje, kao i da proceni eventualne razlike u vezi sa reproduktivnom dobi pacijenata.

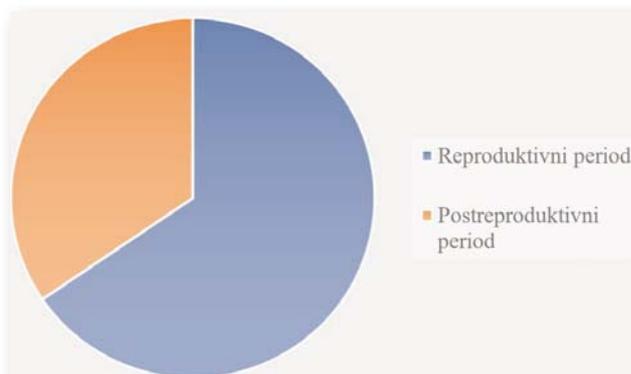
Materijal i metode

U ovom radu analizirana je učestalost patogeni u vaginalnim infekcijama na osnovu prikupljenih šestomesečnih rezultata mikrobioloških analiza (1. 3. 2022 - 31. 8. 2022). Sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatala izolaciju i identifikaciju bakterijskih i gljivičnih uzročnika vaginalnih infekcija. Istraživanje je vršeno u mikrobiološkoj laboratoriji "Živković" na osnovu uputa lekara iz primarne zdravstvene zaštite. Uzroci iz genitalnih puteva žena uzimani su uz pomoć spekulum, u mikrobiološkoj ambulanti laboratorije "Živković". Vaginalni bris je uziman iz delova vagine. Radi identifikacije uzročnika vaginalnih infekcija neophodno je

bilo izvršiti zasejavanje briseva na odgovarajuće podloge, nakon čega je materijal inkubiran 24 časa. Uporedo sa zasejavanjem pravio se razmaz briseva na mikroskopskim predmetnim pločicama i izrada jednog nativnog preparata i jednog preparata obojenog po Gramu, koji su se odmah posmatrali pod mikroskopom.

Rezultati

Ispitivanjem uzoraka vaginalnih briseva od 286 ambulantnih pacijenata u periodu od marta 2022. godine do septembra 2022. godine dobijeno je 142 izolata. Od 142 izolata, 93 (65,49%) izolata je pripadalo ženama u periodu reprodukcije, 49 (34,51%) pripadalo je ženama u postreproduktivnom periodu (grafik 1).



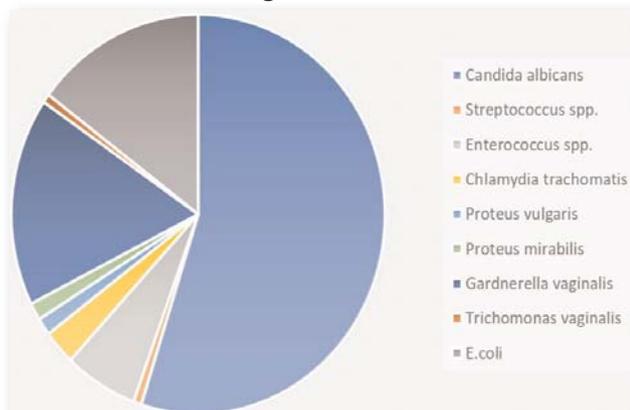
Grafik 1. Distribucija izolovanih patogeni u odnosu na reproduktivni period pacijenata

Ovi izolati su identifikovani do nivoa vrste ili rodova na osnovu rasta na selektivnim i diferencijalnim podlogama. Od 142 izolata iz vaginalnih briseva koji su izolovani u ispitivanom šestomesečnom periodu sa najvećom učestalošću identifikovan je kvasac *Candida albicans* koji je izazivač vaginalne kandidijaze. Od ukupnog broja izolata ona je izolovana kod čak 78 uzoraka, sa udelom od 54,93%. Iz grupe Gram-pozitivnih bakterija najveću učestalošću pokazala je *Gardnerella vaginalis*, sa učešćem od 16,90%, za njom sledi *Enterococcus* spp. sa učešćem 6,34%. Od Gram-negativnih bakterija najzastupljenija je *E. coli* sa 21 izolatom i učešćem od 14,79% u ukupnom broju izolovanih patogeni. Za njom sledi *Chlamydia trachomatis* sa udelom od 2, 82%. *P. vulgaris* i *P. mirabilis* imaju udeo od po 1,41% i uz *E.colii* *Chlamydia trachomatis* predstavljaju jedine izolovane Gram-negativne

bakterije. Iz grupe parazita detektovan je *Trichomonas vaginalis* koji uzrokuje vaginalne trihomonijaze sa udelom manjim od 1% (0,70%).

Ukupan udeo bakterija u vaginalnim infekcijama iznosi 44,37%, dok je udeo kvasaca 54,93% i parazita 0,70% u ukupnom broju izolovanih patogenata.

Gardnerella vaginalis najveći udeo od 83,33% ima kod žena u reproduktivnom periodu, dok *E. coli* najveći udeo (57, 14%) ima kod žena u postreproduktivnom periodu (tabela 1). *P. vulgaris* i *P. mirabilis* zabeleženi su samo kod žena u postreproduktivnom periodu, kao i parazit *Trichomonas vaginalis*.



Grafik 2. Učešće uzročnika vaginalnih infekcija među identifikovanim patogenima u vaginalnom sekretu

Tabela 1. Učestalost najznačajnijih patogenata u reproduktivnom i postreproduktivnom periodu žena

	Period	Broj (učešće)
<i>Candida albicans</i>	R*	49 (62,82%)
	PR**	29 (27,18%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	R	20 (83,33%)
	PR	4 (16,67%)
<i>E. coli</i>	R	9 (42,86%)
	PR	12 (57,14%)

* reproduktivni; **postreproduktivni period

Diskusija

Vaginalne infekcije izazivaju oportunističke bakterije ukoliko su detektovane u velikom broju kao i patogene bakterije, gljivice i paraziti,

koji uzrokuju različitih simptome kod pacijenata. Većina analiza ukazuje na to da bakterijska vaginoza predstavlja promenu mikroekologije donjeg genitalnog trakta žene, tako da mikroorganizmi koji su kod žena u reproduktivnom periodu prisutni u malom broju u vagini, postaju predominantni u odnosu na laktobacile [15]. Za pravilno lečenje vaginalnih infekcije potrebno je izolovati i identifikovati patogene uzročnike genitalnih infekcija. Udeo uzoraka pozitivnih na patogene u našoj šestomesečnoj studiji iznosio je 49,65%, što predstavlja znatno veći udeo u odnosu na literaturu [16]. Učestalost vaginalnih infekcija kod žena u reproduktivnom periodu bila je gotovo duplo veća u odnosu na žene u postreproduktivnom periodu. Učešće *Candida albicans*, izazivača vaginalne kandidijaze, sa udelom od 54,93% je znatno više u odnosu na studije [17]. Učestalost bakterijskih infekcija od 44,37%, takođe je znatno viša u odnosu na literaturne podatke. U istraživanju Stanković et al. [16] na teritoriji opštine Foča, utvrđeno je da 22% pacijentkinja boluje od bakterijske vaginoze. Udeo bakterijske vaginoze kod žena u reproduktivnom periodu u SAD iznosi 29% [18]. Naši rezultati su u saglasnosti sa studijom udela bakterijske vaginoze u Ugandi koja iznosi oko 50% [19]. Istraživanje Gram et al. [20] su pokazala da kod žena sa trihomonijazom postoji veći rizik za nastanak karcinoma grlića materice. U našem radu identifikovan je samo jedan izolat *Trichomonas vaginalis* to kod pacijenta u postreproduktivnom periodu. Dobijeni rezultati ukazuju da se o reproduktivnom zdravlju više brinu žene u reproduktivnom periodu što govori podatak da je od čak 286 uzetih briseva, 192 pripadalo ženama u reproduktivnom periodu. Mikrobiološke analize su izuzetno značajne jer omogućavaju primenu odgovarajuće terapije i adekvatno lečenje. S obzirom na to da su istraživanjem utvrđene najčešće bakterije koje su uzročnici infekcija koje zahtevaju antibiotsku terapiju. Ovakva istraživanja su značajna jer predstavljaju uvod u dalja proučavanja rezistentnosti ovih uzročnika vaginalnih infekcija na antibiotike. Neadekvatna terapija može dovesti do mnogobrojnih komplikacija i zaražavanja partnera. Rezultati takođe ukazuju na visok stepen glji-

vičnih infekcija kod žena u reproduktivnom periodu. *Candida albicans* kao najčešći uzročnik, ukoliko se ne leči može izazvati mnogobrojne komplikacije poput vaginalne stenoze, inflamatornih bolesti vaginalnih organa i inflamatornih bolesti urinarnog sistema. Iz tog razloga potrebna je redovna mikrobiološka kontrola, posebno kod žena u reproduktivnom periodu, kao i kod žena sa faktorima rizika poput česte upotrebe antibiotika, hormonskih terapija i dijabetesa melitusa [6].

Zaključak

Vaginalni mikrobiom se sastoji od aerobnih i anaerobnih bakterija i menja se u zavisnosti od spoljašnjih uticaja, menstrualnog ciklusa i hormonskog statusa. Najčešće dominiraju bakterije roda *Lactobacillus*. Disbalans u odnosima bakterijskih zajednica stvara rizike za infekciju. Sastav bakterijskih zajednica različit je u različitim etničkim populacijama. Procenat bakterijske vaginoze zavisi da li protiče asimptomatski, pa uzorak sačinjavaju žene bez ikakvih simptoma, ili je praćena određenim simptomima zbog kojih je zatim ispitana vaginalna mikroflora.

Literatura

- Randelović G: Mikrobiološka dijagnoza infekcija genitalnih puteva žena: praktikum. – Niški kulturni centar, Niš, Srbija; 2001.
- Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC: New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 370-374.
- Larsen B, Monif GRG: Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 69-77.
- Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*. 2004;150: 2565-2573.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1899-1911.
- Arsić-Arsenijević V, Radović, I., Mijač V, Ćirković I: Značaj mikrobiološkog ispitivanja vaginalnog sekreta u reproduktivnom periodu. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2004; 132: 44-49.
- Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschaegen G, Delanghe J, Van Simaey L: Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology*. 2004; 4: 16-26.
- Pavlova SI, Kilic SS, So JS, So JS, Nader-Macias ME, Simoes JA: Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol*. 2002; 92: 451-459.
- Rodriguez JM, Collins MD, Sjoden B, Falsen E: Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1999; 49: 1573-1576.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL: Proceedings of the National Academy of Science, Vaginal microbiome of reproductive-age women, 2011; 108 (1), 4680-4687.
- Priestley CFJ, Jones BM, Dhar J, Goodwin L: What is normal vaginal flora? *Genitourin Med*. 1997; 73: 23-28.
- Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL: Correlation of behaviors with microbiologic changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999; 180: 1632-6.
- Eschenbach DA, Thwinn SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K: Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 901-907.
- Finegold SM. Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 223-230.
- Đukić S. Bakterijska vaginoza u trudnoći. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 2000.
- Stanković D., Mrgud R, Lukić R, Ristanović M, Đukić S: Učestalost i simptomatologija izmijenjene vaginalne flore kod žena na području opštine Foča. *Biomedicinska istraživanja* 2017; 8(1): 51-56.
- Živadinović R., Petrić A, Krtinić D: Vaginal candidiasis – gynecological aspect of the problem. *Acta Medica Medianae* 2014; 53(4): 46-53. doi:10.5633/amm.2014.0409
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007; 34(11): 864–869.
- Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, Quinn TC, Paxton LA, Kiwanuka N: Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial. Rakai Project Study Group. *Lancet* 1999;353:525–535.
- Gram I, Macaluso M, Churchill J, Stalsberg H: *Trichomonas vaginalis* (TV) and human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. *Cancer Causes Control* 1992; 3; 231-236.

Primljeno: 9. XII 2022.
Prihvaćeno: 14. III 2023.

TUMAČENJE MAMOGRAFIJA PO BI-RADSU

Rade R. Babić^{1, 2}

¹ Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

² Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija

SAŽETAK

Interpretacija mamografija vrši se po BI-RADS (Breast Imaging and Reporting Data System) klasifikaciji. U primeni su: BI-RADS 0, BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 3, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c, BI-RADS 5 i BI-RADS 6, dok je kod nas, u Srbiji, u okviru organizovanog skrininga raka dojke, u primeni BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5. Cilj rada je da da tumačenje mamografije po BI-RADS klasifikaciji, dok materijal rada čine literaturna saopštenja i preko 500.000 mamografija urađenih od 1995 do 2022. g. u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu. U rezultatima rada dato je tumačenje BI-RADS klasifikacije. U diskusiji rada daje se objašnjenje isključivanja kategorije BI-RADS 0, BI-RADS 3 i BI-RADS 6 u okviru nacionalnog skrininga raka dojke u Republici Srbiji. Zaključuje se da BI-RADS klasifikacija predstavlja savremen rečnik radioloških metoda pregleda dojki i da predstavlja kodiran zaključak oboljenja dojke sa sumnjom na rak dojke.

Ključne reči: BI-RADS, mamografija, rak dojke

SUMMARY

Interpretation of mammograms is done according to the BI-RADS (Breast Imaging and Reporting Data System) classification. In use are: BI-RADS 0, BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 3, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c, BI-RADS 5 and BI-RADS 6, while is here, in Serbia, within the framework of organized breast cancer screening, in the application of BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c and BI-RADS 5. The aim of the work is to It gives the interpretation of mammography according to the BI-RADS classification, while the material of the work consists of literal reports and over 500,000 mammograms performed from 1995 - 2022. in the Radiology Center of the University Clinical Center in Niš. In the results of the work, an interpretation of the BI-RADS classification is given. In the discussion of the paper, an explanation is given for the exclusion of BI-RADS 0, BI-RADS 3 and BI-RADS 6 categories within the national breast cancer screening in the Republic of Serbia. It is concluded that the BI-RADS classification represents a modern dictionary of radiological methods of breast examination and that it represents a coded conclusion of breast disease with suspicion of breast cancer.

Key words: BI-RADS, mammography, breast cancer

Uvod

Interpretacija mamografija vrši se po BI-RADS (Breast Imaging and Reporting Data System) klasifikaciji. BI-RADS klasifikaciju uvelo je Američko udruženje radiologa (American College of Radiology - ACR) kao jedinstvenu i standardnu terminologiju u radiološkoj dijagnostici oboljenja dojki [1-18]. BI-RADS je pogodan za kompjutersku obradu nalaza u okviru radiološkog informacionog sistema [1, 8].

U primeni su sledeće BI-RADS kategorije: BI-RADS 0, BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-

RADS 3, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c, BI-RADS 5 i BI-RADS 6 [3, 12, 15].

Kod nas, u Srbiji, u okviru organizovanog skrininga raka dojke, u primeni su BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5 [3].

Cilj rada je da da tumačenje mamografije po BI-RADS klasifikaciji koja prdstavlja jedan od osnovnih i standardnih rečnika radiološke terminologije u mamografskoj dijagnostici oboljenja dojki.

Materijal rada čine literaturna saopštenja i preko 500.000 mamografija urađenih od 1995. do 2022. u Centru za radiologiju Univerzitetskog Kliničkog centra u Nišu.

Adresa autora: Doc. dr sc. Rade R. Babić, radiolog, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija, Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija.

E-mail: gordanasb@mts.rs

Šta je to što nam BIRADS pruža?

BIRADS je nastao od strane američkog udruženja radiologa kao standard za praćenje ocene mamografske slike dojke. On postavlja kriterijume za klasifikaciju nivoa sumnje na rak dojke tj. mogućnost postojanja raka dojke kod bolesnice.

BI-RADS daje nazive za promene koje se vizuelizuju na mamogramima, kriterijume po kojima se navedene promene analiziraju, termine za kriterijume po kojima se navedene promene u dojkama analiziraju, sadržaj radiološkog nalaza, definiše zaključke radiološkog nalaza koji su numerički označeni i klasifikovani na osnovu rizika da je uočena promena maligna, da li je neophodna biopsija promene i dr.

Ocena BI-RADS kategorije

Brojevi u BI-RADS klasifikaciji su ono što se pojavljuje u zaključku mamografskog nalaza. Brojevi u BI-RADS klasifikuju nivo sumnje na rak dojke.

BI-RADS 0 - Odnosi se na nedovoljno definisan mamografski nalaz. Iziskuje dodatnu evaluaciju i/ili poređenje sa starim mamografskim nalazom. Zahteva dodatne preglede - specijalne projekcije, mamografiju sa kompresijom ili sa uvećanjem. Kad god je moguće, potrebna je komparacija sa starim mamografijama. Radiolog je taj koji donosi odluku kada je komparacija neophodna. Nije neophodna kada je mamografski nalaz negativan i kada je mamografija visoke senzitivnosti kod lipomatoznih dojki.

BI-RADS 1 - Dojke su simetrične građe. Ne vizuelizuju se promene koje treba komentarisati u mamografskom nalazu, kao što su tumorske senke, izmenjena arhitektura ili suspektne kalcifikacije. Isključuje se suspektna maligna bolest. Dakle, mamografski nalaz je uredan.

BI-RADS 2 - Mamografski nalaz isključuje suspektnu malignu bolest. Nalaz je sa benignom promenom, kao što su npr. benigne kalcifikacije koje se sreću kod fibroadenoma, sekretorne, vaskularne i/ili pstenaste kalcifikacije, benigne promene koje sadrže mast, kao što su ciste, lipomi, galaktocele, heterogeni hamartomi, intramamilarne limfne nodusi, implantanti i ožiljci po

tipu narušene arhitekture na mestima prethodne operacije i dr. Radiolog odlučuje da li će u mamografskom nalazu vizuelizovane benigne promene da opiše.

BI-RADS 3 - Mamografski nalaz je sa verovatnom benignom promenom koja zahteva radiološko praćenje u kraćem vremenskom intervalu. Ovde spadaju promene koje imaju manje od 2% od maligniteta, kao što je grupacija kružnih ili punktfornih kalcificacija i sl. Kod ove kategorije ne očekuje se pri ponovljenom mamografskom pregledu promene u broju, veličini ili morfologiji vizuelizovanih promena. Zato je kod ove kategorije mamografskog nalaza indikovana kontrolna mamografija na šest meseci u naredne dve godine, uz poređenje sa starim mamografskim nalazom. U ove kategorije mamografskog nalaza utvrđuje se benigna priroda vizuelizovne i opisane promene u žlezdanom tkivu dojke, dok sumnja na malignitet zahteva biopsiju. Biopsija se primenjuje kod nepalpabilne lezije i ukoliko bolesnica insistira na njeno izvođenje, dok se ne preporučuje u praćenju palpabilnih lezija, gde je pre bila indikovana biopsija.

BI-RADS 4 - Vizuelizovana i opisana promena na mamografijama suspektna je na malignitet i zahteva razmatranje indikacije za biopsiju. U ove kategorije su svrstane promene koje nemaju karakteristike maligniteta, već se pretpostavlja da ima veći malignitet od onih promena vizuelizovanih i opisanih kog kategorije BI-RADS 3. Najveći broj preporuka za biopsiju je u ovoj kategoriji. Prema riziku na malignitet, ova kategorija je grupisana u: BI-RADS 4a – malo sumnjiva, BI-RADS 4b – srednje sumnjiva i BI-RADS 4c – mnogo sumnjiva. Podela na potkategorije je radi boljeg kvalifikovanja rizika od maligne bolesti i lakše zajedničke odluke doktora i bolesnika o daljem postupku. UBI-RADS 4a ubrajaju se parcijalno jasno ograničene promene, kao što je atipični fibroadenom, solitarna cista, apsces i sl. U kategoriju BI-RADS 4b svrstavaju se grupacije amorfnih i pleomorfnih kalcifikacija i nejasno ograničene solidne promene. Novonastale grupacije finih, linearnih kalcifikacija i no-

vonastale, nejasno ograničene solitarne promene nepravilnog oblika svrstavaju se u BI-RADS 4c.

BI-RADS 5 - Promena koja se vizuelizuje na mamografijama je vrlo visokog rizika za malignitet i zahteva biopsiju radi daljeg lečenja. U ove grupe rizik za malignu bolest je $\geq 95\%$.

BI-RADS 6 - Maligna promena koja je prethodno patohistološki dokazana.

Ukratko, BI-RADS predstavlja kodiran zaključak oboljenja dojke sa sumnjom na rak dojke.

Diskusija

Tumačenje mamografija vrši se po BI-RADS klasifikaciji [1-16].

Promene na dojkama su po BI-RADS klasifikaciji označene arapskim brojevima od 0 do 6, kao: BI-RADS 0, BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 3, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c, BI-RADS 5 i BI-RADS 6.

U Republici Srbiji BI-RADS klasifikacija je u primeni u svim radiološkim dijagnostičkim centrima, među kojima je i Centar za radiologiju UKC u Nišu. Donacija pokretnog mamografa u naš kraj, našoj ustanovi (donacija Kraljevskog para Karadjordjevića od 26. oktobra 2009), predstavljao je polaznu osnovu za primenu i ugradnju BI-RADS u nas, i šire [1, 3-8, 12].

Kod nas, u Srbiji, u okviru organizovanog skrininga raka dojke u primeni su BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5 [3].

U okviru nacionalnog skrininga u Republici Srbiji kategorija BI-RADS 0, BI-RADS 3 i BI-RADS 6 nisu u primeni.

Razlog isključivanja kategorije BI-RADS 0 je da se redukuju nepotrebni dopunski pregledi u skriningu, koji donosi anksioznost ženama i ekonomski opterećuju zdravstveni sistem. Ističemo, samo najiskusniji radiolog skrining mamografije može da indikuje dopunski pregled dojke, dok prvi i drugi radiolog skrining mamografije ne indikuju dopunske preglede. Naime, prvi i drugi radiolog skrining mamografije definišu mamografski nalaz koji je bez rizika od maligniteta, kao što je kategorija BI-RADS 1 i BI-

RADS 2, i definišu mamografski nalaz koji je sa benignom promenom ili sa malignitetom, kao što su BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5.

Iz istih razloga u okviru nacionalnog skrininga u Republici Srbiji kategorija BI-RADS 3 nije u primeni.

U okviru nacionalnog skrininga u Republici Srbiji kategorija BI-RADS 6 nije u primeni jer je patohistološki već verifikovana maligna promena u dojci.

U slučaju da su prvi i drugi radiolog skrining mamografije ili samo jedan od njih, definisao mamografski nalaz sa BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5, uključuje se najiskusniji radiolog skrining mamografije i zahteva dopunski pregled dojki ili bez dopunskih pregleda potvrđuje mamografski nalaz sa BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5 i indikuje biopsiju vizuelizovane i opisane promene.

Tumor dojke je najčešći maligni tumor i vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti kod žena u Srbiji. Procenjuje se da u svetu sa tumorom dojke živi 6,3 miliona žena sa godišnjom incidencijom javljanja novih slučajeva raka dojke kod preko 1.600.000 žena i sa godišnjom smrtnošću preko 520.000 žena [2].

Od tumora dojke obolevaju i muškarci sa incidencijom javljanja jedan muškarac na 100 žena. Zato je mamografija opravdana i kod muškaraca, samo se ona ubraja u dopunske (ciljane) mamografske projekcije. U dopunske (ciljane) mamografske projekcije spada i mamografija implantanta dojke, kada se mamografski nalaz svrstava u kategoriju BI-RADS 2.

Zaključak

BI-RADS predstavlja kodiran zaključak oboljenja dojke sa sumnjom na rak dojke.

BI-RADS klasifikacija predstavlja savremen rečnik radioloških metoda pregleda dojki.

U mamografskoj dijagnostici u primeni su BI-RADS 0, BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 3, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c, BI-RADS 5 i BI-RADS 6.

U Srbiji u okviru organizovanog skrininga raka dojke u primeni su kategorije BI-RADS 1, BI-RADS 2, BI-RADS 4a, BI-RADS 4b, BI-RADS 4c i BI-RADS 5.

BI-RADS objedinjuje termine imidžing dijagnostike oboljenja dojki sa sumnjom na rak dojke, sa ciljem boljeg kvaliteta radiološke dijagnostike i predstavlja preciznu i tačnu klasifikaciju u radiološkoj dijagnostici oboljenja dojki sa sumnjom na rak dojke.

U radu je prikazana BI-RADS klasifikacija Američkog udruženja radiologa i BI-RADS klasifikacijau okviru organizovanog skrininga raka dojke u Srbiji.

U Republici Srbiji BI-RADS se primenjuje u svim radiološkim dijagnostičkim ustanovama, a među njima je i Centar za radiologiju UKC u Nišu.

Literatura:

- Rade Babić: Mamografija u službi zdravlja. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2021; 20 (1): 19-25.
- Kisić Tepavčević D, Pekmezović T. Faktori rizika za nastanak raka dojke. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Beograd. 2017:7-9.
- Jovanović V, Milošević Z, Kravić K, Veljković M. Nacionalni program organizovanog skrininga raka dojke u Republici Srbiji. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Beograd. 2017:10-21.
- Bogdanović Stojanović D. Dopunske dijagnostičke procedure u organizovanom skriningu raka dojke. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Službeni glasnik. Beograd. 2017. 22-25.
- Bogdanović Stojanović D. Zbrinjavanje učesnice u skriningu sa pozitivnim mamografskim nalazom. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Službeni glasnik. Beograd. 2017. 26-36.
- Ciraj Bjelac O. Kontrola kvaliteta mamografskih jedinica. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Službeni glasnik. Beograd. 2017. 46-52.
- Milošević Z. Edukacija radiologa i viših radioloških tehničara. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Službeni glasnik. Beograd. 2017. 53-59.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić, Nina Stamenković. Radiološki informacioni sistemi digitalna mamografija. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2015; 13 (3): 30-30.
- Nataša Prvulović Bunović. Digitalna mamografija i tomosinteza u detekciji i radiološkoj BI RADS kategorizaciji tumorskih lezija dojki. Novi Sad. 2015. <https://www.doccity.com/sr/2d-i-3d-mamografija-u-detekciji-i-diferencijaciji-bolesti-dojke/4491746/>
- Miller AB et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348: g 366.
- Götzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography". *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4 (6): CD001877
- Rade R. Babić: What does BIRADS provide in Mammography? *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš*: 2011; 28 (1): 25-31.
- Stevanović J, Jakovljević B, Milošević Z, Jovanović D, Jovičević-Bekić A. Quauty of mammography examination. *International Journal "Management & Excellence"* 2007; 35 (1-2): 381-384.
- Golubičić IV, Pavlović TM, Borojević N, Džodić R, Miletić N, Marković Ž. Mammography in detecting breast cancer clinical ocultni cancer. *Acta chirurgica Iugoslavica* 2007; 54 (3): 27-32.
- Balleyguier C, Vanel D, Athanasiou A, Mathieu MC, Sigal R. Breast radiological cases: training with BI-RADS clasification. *Eur J Radiol* 2005; 54: 97-106.
- De Koning HJ. Mammographic screening: evidence from randomized controlled trials. *Analns of oncology* 2003; 14: 1185-1189.
- Rade R. Babić, Dušan Babić, Milenko Stanojević, Saša Ljubenković, Jovan Kitić. Mamografski aspekti Paget-ove bolesti dojke. *Acta medica Medianae* 1998; 4: 83-87.
- Lazić J, Šobić V, Čikarić S, Goldner B, Babić R, Ivković T at all. *Radiology. Medicnska knjiga/Medicnska komunikacija*. Beograd, 1997.

EDUKACIONI RADovi

Prilmljeno: 26. II 2023.
Prihvaćeno: 10. III 2023.

KONTROLA SIMPTOMA ANKSIOZNOSTI I DEPRESIJE: ULOGA BILJNIH PREPARATA

Emina Stojanović¹, Ljiljana Ilijev Vošić², Lidija Trajkov³

1. Zdravstveni centar Kladovo, Kladovo, Srbija,
2. Dom zdravlja Dimitrovgrad, Dimitrovgrad, Srbija,
3. Dom zdravlja Bosilegrad, Bosilegrad, Srbija

SAŽETAK

Biljni preparati su tradicionalno korišćeni u svrhu smanjenja simptoma anksioznosti i depresije. S obzirom na sve širu upotrebu benzodijazepina i sve veću rasprostranjenost zavisnosti od ovih preparata, javila se potreba za istraživanjem i potvrđivanjem anksiolitičkih i antidepresivnih biljnih preparata. Bez obzira na činjenicu da se mnoge biljke koriste u tretmanima pojedinih stanja, malo je naučnih radova koji bi ih potvrdili. Cilj ovog rada bio je pregled dostupne naučne literature o efektima pojedinih, šire poznatih biljaka, na anksiozne i depresivne simptome. Ovde smo pregledali biljke i preparate izvedene iz njih koji se obično koriste za gore navedene indikacije. Pregledani radovi ukazuju na postojanje anksiolitičkih i antidepresivnih efekata lavande, kamilice, valerijane i matičnjaka. Zaključili smo da su potrebna dalja i detaljnija istraživanja da bi se potvrdio mehanizam delovanja, da bi se biljke mogle bezbedno koristiti za ublažavanje simptoma mentalnih poremećaja.

Ključne reči: mentalni poremećaji, biljni preparati, lavanda, matičnjak, valerijana, kamilica

SUMMARY

Herbal preparations have traditionally been used to reduce symptoms of anxiety and depression. Taking into consideration the extensive use of benzodiazepines and the growing prevalence of addiction to these preparations, there is a need for research and validation of anxiolytic and antidepressant herbal preparations. Despite the fact that many plants are used in the treatment of certain conditions, there is a small number of scientific works that could validate these facts. The aim of this work was to review the available scientific literature on the effects of certain, more widely known plants on anxiety and depression symptoms. In this work we have reviewed the plants and preparations derived from them that are commonly used for the above indications. The reviewed papers indicate the existence of anxiolytic and antidepressant effects of lavender, chamomile, valerian and lemon balm. We concluded that further and more detailed research is needed to confirm the mechanism of action, so that herbs can be safely used to alleviate the symptoms of mental disorders.

Key words: mental disorders, herbal preparations, lavender, valerian, lemon balm, chamomile

Uvod

U 1990. godini mentalni poremećaji su činili 654.8 miliona procenjenih slučajeva, a u 2019. ovaj broj je iznosio 970.1 miliona, što predstavlja porast od 48.1% za period od 20 godina. U 2019. godini je procenjeno da se mentalne bolesti nalaze na trećem mestu prema broju izgubljenih godina zbog bolesti/poremećaja (DALY-disability adjusted life years), a da su na drugom mestu prema broju provedenih godina sa invaliditetom (YLD- year lived with disability), pri čemu se u ovoj grupi depresija nalazi na drugom, a anksiozni poremećaji na osmom mestu

[1]. Invaliditet uzrokovan mentalnim poremećajima čest je u populaciji od 0 do 59 godina [2].

Depresija je česta bolest i pogađa približno 3,8% svetske populacije, odnosno skoro 280 miliona ljudi širom sveta [3]. Veliki depresivni poremećaj je najčešća forma depresije i karakteriše se rekurentnim depresivnim epizodama. Fundamentalne karakteristike depresivne epizode jesu depresivno raspoloženje i anhedonija, odnosno gubitak interesovanja ili zadovoljstva koje je prisutno skoro svakodnevno u trajanju od najmanje 2 nedelje [4]. Pored fundamentalnih, za postavljanje dijagnoze depresije potrebno je prisustvo pratećih neurovegetativnih, emocionalnih i neurokognitivnih simptoma: smanjenje telesne težine ili gubitak apetita, insomnija ili hi-

Adresa autora: Dr Emina Ž. Stojanović, Zdravstveni centar Kladovo, Kladovo, Srbija.
E-mail: stojanovicemina69@gmail.com

personnija, slabost ili gubitak energije, smanjena sposobnost donošenja odluka/neodlučnost, agitacija ili psihomotorna retardacija, osećaj bezvrednosti i suicidalne misli, ideje, planovi ili pokušaji [4]. Za depresiju je karakterističan pojačan osećaj krivice zbog bolesti i dnevne varijacije simptoma, odnosno njihovo pogoršanje u određenim delovima dana [5]. Prateći simptomi se mogu sresti i kod drugih bolesti. Dijagnoza depresije se može postaviti i na osnovu jedne epizode koja je trajala 2 ili više nedelja. Distimija ili perzistentni depresivni poremećaj predstavlja prisustvo depresivnih simptoma skoro svaki dan u prethodne dve godine, bez perioda remisije koji traju duže od 2 meseca [5]. Depresija se 1,5-2 puta češće javlja kod žena [6]. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti jedan od 10 pacijenata pokazuje depresivne simptome, dok je u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti broj veći. Prva epizoda se najčešće javlja u periodu od srednje adolescencije do srednjih 40-tih, a skoro 40% pre 20-e godine života [5].

Anksioznost je afektivno stanje orijentisano ka budućnosti, u kojem se pojedinac priprema da se izbori sa neizvesnim, ali mogućim negativnim događajem, u nedostatku podsticaja ili okidača. Iako je prolazni osećaj anksioznosti ključna komponenta ljudskog iskustva, ukoliko ovaj proces postane sveprisutan, nezavistan, preteran i težak za kontrolu, prelazi u patološko stanje [7]. Anksiozni poremećaji su grupa poremećaja sa različitim težinom simptoma i stepenom disabiliteta. Prema MKB-10 se dele na sledeće kategorije: agorafobija sa ili bez paničnog poremećaja, socijalna fobija, specifične fobije, generalizovani anksiozni poremećaj, panični poremećaj i anksiozno-depresivni poremećaj [8, 9]. Prema istraživanjima, jedna trećina svetske populacije ima neku vrstu anksioznog poremećaja tokom života, češće se javljaju kod žena, a pik javljanja je u srednjim godinama života [9]. Simptomi nisu patognomonični i postoje znatna preklapanja između ovih poremećaja, s obzirom na to da u proseku od 48% do 68% osoba sa jednim anksioznim poremećajem, ispunjava kriterijume za neki drugi [10]. Pred ovih preklapanja, osobe sa anksioznim poremećajima su u većem

riziku da obole od drugih mentalnih (depresija, zavisnost) i somatskih bolesti [8].

Anksioznost je čest pratilac depresivnih poremećaja. Skoro 2/3 individua sa depresijom ima klinički dokazanu anksioznost [5]. Patološka anksioznost može da prati i somatske bolesti, kao na primer pulmonalne, kardiovaskularne, neurološke i endokrine bolesti. Najčešći uzroci javljanja osoba sa anksioznim poremećajima jesu simptomi respiratornog i kardiovaskularnog sistema, te je jako bitno da lekari opšte prakse prepoznaju ovakve osobe i adekvatno upute na dalju dijagnostiku.

Mentalni poremećaji u opštoj medicini

Upitnik o zdravlju pacijenata (Patient Health Questionary-9) je jedan od najčešće korišćenih upitnika u zdravstvenoj zaštiti odraslog stanovništva. Koristi se u svrhu skrininga na postojanje mentalnih poremećaja. U našoj državi se ovaj skrining sprovodi jednom godišnje. Prednost ovog upitnika jeste niska cena i brzina izvođenja [6]. Upitnik se sastoji od 9 pitanja formiranih prema kriterijumima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne bolesti V. Odgovori na pitanja boduju se od 0 (bez simptoma) do 3 (simptomi prisutni skoro svakog dana). Ukupni skor >10 ima senzitivnost i specifičnost za postojanje unipolarne depresije od 88% [11].

U tretmanu mentalnih poremećaja najveći značaj ima odnos pacijenta i lekara. Kroz praksu se pokazalo da jačina njihove veze i empatični pristup poboljšavaju komplijansu, a samim tim i ishod tretmana. Izvesnu prednost u otkrivanju postojanja mentalnih problema ima izabrani lekar, s obzirom na postojanje longitudinalne veze i pre pojave problema. Prisutno uzajamno poštovanje i poverenje u postojećem odnosu doprinose oporavku, a poznavanje i prethodni kontakti olakšavaju iznošenje socijalne anamneze.

Na našem tržištu su dostupni brojni preparati na biljnoj bazi koji potencijalno mogu olakšati početne promene u raspoloženju i doprineti smanjenju simptoma pored psihijatrijskog tretmana. Bez obzira što se mnoge biljke tradicionalno koriste u tretmanima pojedinih stanja,

malo je naučnih radova koji bi potvrdili ove činjenice. Cilj ovog rada bio je pregled dostupne literature o efektima pojedinih, šire poznatih biljaka, na anksiozne i depresivne simptome.

Metodologija

Istraživanje je vršeno elektronskom pretragom naučnih radova u PubMed bazi podataka. Pretraga je sprovedena korišćenjem elementarnih fraza na engleskom jeziku uključujući “depresija i anksioznost u primarnoj zdravstvenoj zaštiti”, “prevencija depresije”, “anksiozni poremećaji i biljni preparati”, “depresija i biljni preparati”, “lavanda i mentalni poremećaji”, “kamilica i mentalni poremećaji”, “valerijana i mentalni poremećaji”, “matičnjak i mentalni poremećaji”. Pretragom su isključeni radovi o depresiji i anksioznosti u kontekstu bioplarnog poremećaja, drugih psihijatrijskih bolesti (shizofrenija) i medicinskih stanja. Kriterijumi za izbor naučnih radova su bili sledeći: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatra informacije o depresivnim simptomima, anksioznosti i uticaju na kvalitet života, ekstraktima biljnih preparata i njihovom uticaju na simptome anksioznosti i depresije.

LAVANDA (*Lavandula angustifolia*)

Vrsta lavande koja se najčešće primenjuje u studijama vezanim za anksiozne i depresivne simptome jeste *Lavandula angustifolia*, čije su glavne aktivne komponente linalool i linalyl acetat, kod kojih se opisuju narkotičko i sedativno dejstvo [12]. Efektivnost aromaterapije se pripisuje i psihološkom efektu samog mirisa esencijalnih ulja i efektu udahnutih isparljivih komponenti, za koje se smatra da deluju preko limbičkog sistema, posebno amigdale i hipokampusa [12]. Pretpostavka je da lavanda ima sličnu aktivnost kao benzodijazepini i da pojačava aktivnost gama-aminobuterne kiseline (GABA- gamma aminobutyric acid) u amigdali [12].

Istraživanja su pokazala da aromaterapija esencijalnim uljem lavande, inhalacijom, masažom i oralnim uzimanjem preparata, ima povoljne efekte na smanjenje simptoma anksioznosti i depresije[13], ali i na promovisanje hipokam-

palne neurogeneze.[14] Kod anksioznih simptoma, efekat je najveći nakon inhalacije, u odnosu na oralnu primenu i masažu, dok je u ovoj studiji najveći efekat na depresivne simptome ispoljen nakon masaže [15]. Suprotno ovome, u jednoj meta-analizi je dobijeno da je najznačajniji antidepresivni efekat postignut nakon oralne primene, iako je načešće korišćena inhalacija [14].

Metaanaliza iz 2022. godine, pokazala je da korišćenje esencijalnog ulja lavande značajno smanjuje individualni stres, sa najznačajnijim efektom u studentskoj podgrupi [16]. U poređenju sa lorazepamom, nije nađena manja efikasnost, odnosno istraživači smatraju da je barem jednako efikasna kao i lorazepam u tretmanu generalizovanog anksioznog poremećaja, a dobijeni su i povoljni rezultati u smislu poboljšanja kvaliteta sna i smanjenja latence ulaska u san, bez dnevne sedacije [17]. S obzirom na to da su anksioznost i stres sve češći u opštoj populaciji, ovo može dovesti do povećane zloupotrebe benzodijazepina i stvaranja zavisnosti, te je potrebno pronaći alternativne tretmane.

Rezultati studije koja je poredila unos tinkture lavande i imipramina, pokazala je da je lavanda manje efikasna u odnosu na imipramin, ali da je njihova kombinovana upotreba efikasnija od samostalne primene imipramina u tretmanu pacijenata sa blagom do srednjom depresijom [18]. Takođe se pokazalo da je depresivni skor nakon osmonedeljnog praćenja kod pacijenata koji su koristili samo citalopram, u odnosu na grupu pacijenata koji su koristili rastvor lavande i citalopram u kombinaciji, bio veći [19], što sugeriše potencijalne aditivne i/ili sinergističke efekte. U poređenju sa venlafaksinom, nije pronađena značajna razlika u smanjenju depresivnih simptoma, a ni sa placebom [20], dok je istraživanje koje je poredilo efekte lavande i fluoksetina pokazalo jednake efekte u tretmanu blage do srednje depresije, ali kako sami autori navode, broj ispitanika je bio mali i ove rezultate pripisuju placebo [21].

Najčešći neželjeni efekti nakon korišćenja preparata lavande bili su mučnina, podrigivanje, pospanost, glavobolja, palpitacije, dijareja, nazofaringitis i kašalj [14]. Treba biti oprezan pri-

likom primene različitih preparata, pogotovo spravljenih u kućnim uslovima, s obzirom na to da su istraživanja na ćelijskim kulturama neurona pacova pokazala neurotoksične efekte pri korišćenju visokih koncentracija [22].

KAMILICA (*Matricaria chamomila*)

Kamilica je jedna od najrasprostranjenijih i najčešće korišćenih biljaka u tradicionalnoj medicini. Za spravljanje čajeva i biljnih ekstrakta se standardno koriste sasušeni cvetovi. Glavni konstituenti cvetova uključuju fenole, pre svega flavonoide- apigenin, kvercentin, patuletin, luteolin i njihovi glukozidi [23-25]. Glavne komponente esencijalnih ulja su terpenoidi α -bisabolol i njegovi oksidi i azuleni [24]. Inhalacije esencijalnih ulja cvetova kamilice preporučene su za smanjenje anksioznosti i depresije, a česta je i upotreba vodenih ekstrakta u cilju umirenja nerava, smanjenja anksioznosti i poboljšanja kvaliteta sna [23, 25]. Iako se široko koristi, istraživanja na ovu temu su limitirana.

Istraživanje koje je obuhvatilo grupu pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem koji su koristili ekstrakt kamilice, pokazalo je klinički značajno smanjenje simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja u periodu praćenja od 8 nedelja, a dobijeni rezultati su komparabilni sa konvencionalnim tretmanima ovog poremećaja [26]. Opisano je poboljšanje simptoma od srednjih ka blagim, a 42 ispitanika imalo je rapidno poboljšanje u periodu od 2 nedelje [26]. U drugom istraživanju, primećeno je smanjenje skora na Hamiltonovoj skali za anksioznost [27]. Kontinuirano korišćenje preparata kamilice je povezano sa smanjenjem relapsa pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem, ali ovi rezultati nemaju statističku značajnost [28]. Opisano je poboljšanje simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja i psihološkog blagostanja [28].

U jednom od istraživanja, dobijeno je statistički značajno smanjenje ukupnog skora na Hamiltonovoj skali depresije u grupi pacijenata koji su koristili kamilicu u donosu na placebo kod svih ispitanika [29], što ukazuje na potencijalno antidepresivno dejstvo, pored anksiolitičkog. Ovi autori su ponovili istraživanje na

većem uzorku pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem i komorbiditetom depresije i dobili slične rezultate [30]. Pokazalo se da praktikovanje aromaterapije uljima lavande i kamilice, tokom 30 dana, može poboljšati depresivne simptome odmah nakon intervencije, a efekti potencijalno mogu trajati i do mesec dana [31]. Navedeni efekti pripisuju se aktivnosti apigenina [32].

VALERIJANA (*Valeriana officinalis*)

Ekstrakti korena valerijane se tradicionalno koriste u cilju smanjenja blagih simptoma stresa i pomoći pri uspavlivanju. Tipični sastojci su iridoidi, flavonoidi i esencijalna (isparljiva) ulja koja sadrže monoterpene i seskviterpene [33]. Tri najvažnija seskviterpena su valerijanska kiselina, valeranon i kesil glikol [34]. Iako se dugo koristi u tretmanu mentalnih poremećaja, efikasnost i neželjeni efekti nisu u potpunosti utvrđeni.

Istraživanja na eksperimentalnim modelima ukazala su na postojanje anksiolitičkog [35, 36] i antidepresivnog dejstva ekstrakta korena valerijane [37]. Ekstrakti valerijane sa većom koncentracijom valerijanske kiseline pokazali su veći anksiolitički efekat [35]. Pretpostavlja se da je ovaj efekat posledica interakcije sa GABAA receptorima [38].

Metaanalizom koja se bavila ispitivanjem preparata valerijane korišćenih u cilju terapije poremećaja spavanja došla je do rezultata koji ukazuju na postojanje subjektivnog poboljšanja kod pacijenata koji su koristili preparate valerijane koje je mereno dihotomnom skalom (da/ne odgovori), ali kvantitativna merenja (latenca uspavlivanja i kvalitet sna mereni analognim skalama) nisu pokazala statističku značajnost [39]. Sistematski pregledi literature ukazuju na varijabilnost sprovedenih studija: većina studija je sa malim brojem ispitanika, težina poremećaja nije bila dobro definisana i korišćeni su preparati sa različitim koncentracijama aktivnih supstanci [40], te je potrebno tumačiti ih sa rezervom.

Istraživanje koje je obuhvatilo pacijente sa generalizovanim anksioznim poremećajem, podeljenim u tri grupe koje su tretirane dijazepa-

mom, ekstraktom valerijane i placebo, pokazalo je značajno smanjenje ukupnog, somatskog i psihološkog skora merenog Hamiltonovom skalom za anksioznost, ali poređenjem između grupa nije pronađena statistička značajnost [41]. Dobijeni podaci ukazuju na potencijalno anksiolitičko dejstvo, ali je sprovedena studija bila kratka i obuhvatala je mali broj ispitanika, te su potrebna dalja istraživanja radi potvrđivanja efekta.

MATIČNJAK (*Mellisa officinalis*)

Matičnjak je poznat kao biljka koja "vraća mladost" i ojačava slabe ljude. Tradicionalno se koristi za uspavljivanje, poboljšanje memorije i protiv melanholije. Deo biljke koji se koristi u medicinske svrhe je list. Koristi se u vidu čajeva, alkoholnih i vodenih ekstrakta, tinktura i suvih ekstrakta [33]. Glavne aktivne komponente matičnjaka su flavonoidi i terpenoidi [42]. Kao posebno značajna izdvaja se rozmarinska kiselina, za koju se pokazalo da prolazi krvno-moždanu barijeru i ispoljava neurološke efekte [43].

U istraživanju na životinjama pokazano je da subakutna primena smanjuje bihevioralne indikatore anksioznosti kod pacova, i da su ovi efekti slični dijazepamu [44]. Rezultati drugog istraživanja koje je sprovedeno na pacovima ukazuje na antidepresivne efekte matičnjaka i pretpostavljeno je da su antidepresivni efekti povezani sa serotoninergičkim sistemom [45]. Pretpostavka je i da deo svojih efekta ostvaruje preko GABA sistema [46], a sugerisano je i inhibitorno dejstvo na monoaminooksidazu A (MAO-A) [47].

Studija sprovedena na zdravim dobrovoljcima kod kojih je u laboratorijskim uslovima indukovano stres, pokazala je da srednje doze komercijalnog ekstrakta matičnjaka smanjuju subjektivni osećaj stresa, bez uticaja na kognitivne sposobnosti [48]. U drugoj studiji, zdravi dobrovoljci su prijavili povećan osećaj mira i smanjenje stanja uzbuđenosti [49]. Metaanaliza koja je obuhvatila pet studija pokazala je statistički značajno smanjenje srednjeg skora anksioznosti u grupi koja je koristila ekstrakt matičnjaka u odnosu na kontrolnu grupu, a metaanaliza tri studije statistički značajno smanjenje srednjeg skora

depresije [43]. Pilot studija sprovedena na pacijentima sa anksioznim poremećajima, pokazala je da korišćenje ekstrakta lista matičnjaka doводи do ublažavanja blagih do srednjih simptoma i znakova anksioznosti, prilikom hroničnog unosa [50].

Zaključak

Pregledana literatura ukazuje na postojanje anksiolitičkih i antidepresivnih svojstava biljnih preparata lavande, kamilice, matičnjaka i valerijane. Pojedinačno, ovi rezultati su obećavajući, u smislu postojanja dejstva biljnih ekstrakta za blago do srednje izražene simptome, i postojanja alternative benzodijazepinima koji su široko u upotrebi.

Većina obuhvaćenih radova u ovom pregledu bavi se istraživanjem ekstrakta pojedinačne biljke, a na našem tržištu postoje formulisani preparati, za koje trenutno ne postoji dostupna literatura. Smatramo da su potrebna ispitivanja kombinacije ovih biljaka, kako zbog njihove efikasnosti, tako i zbog potencijalnog adjuvantnog efekta aktivnih komponenti, ali i ispitivanja neželjenih efekata.

Prikazane podatke je potrebno pažljivo interpretirati, s obzirom na to da su mnoge od pomenutih studija sprovedene na životinjama, a one sprovedene na ljudima su bile kratkotrajne; doze preparata i način spravljanja su se razlikovali od studije do studije; i većina ovih studija nije bila ponovljena. Iako su neke studije definisale sadržaj biljnih ekstrakta, od suštinskog je značaja za buduća istraživanja da se navedu tačni derivati koji se koriste u studiji i po mogućstvu uključe profili tečnosti ili procentualni sastav glavne komponente.

Literatura

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2022;9(2):137–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
2. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2008.

3. GBD Results [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
4. Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. *Am Psychol* [Internet]. 2022; 77(6):770–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000904>
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10161):2299–312. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2)
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije [Internet]. Available from: https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=668&cache=sr
7. Giacobbe P, Flint A. Diagnosis and management of anxiety disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):893–919. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000607>
8. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018;155(37):611–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>
9. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2015;17(3):327–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.31887/dcn.2015.17.3/bbandelow>
10. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet* [Internet]. 2021; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00359-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00359-7)
11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2001;16(9):606–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
12. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res* [Internet]. 2002;16(4):301–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1103>
13. Koulivand PH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the nervous system. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013;2013: 681304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/681304>
14. Firoozeei TS, Feizi A, Rezaeizadeh H, Zargarani A, Roohafza HR, Karimi M. The antidepressant effects of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complement Ther Med* [Internet]. 2021;59(102679):102679. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102679>
15. Kim M, Nam ES, Lee Y, Kang H-J. Effects of lavender on anxiety, depression, and physiological parameters: Systematic review and meta-analysis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* [Internet]. 2021;15(5): 279–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anr.2021.11.001>
16. Ghavami T, Kazeminia M, Rajati F. The effect of lavender on stress in individuals: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* [Internet]. 2022;68(102832):102832. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102832>
17. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* [Internet]. 2010;17(2):94–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.006>
18. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2003;27(1):123–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0278-5846\(02\)00342-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0278-5846(02)00342-1)
19. Nikfarjam M, Parvin N, Assarzadegan N, Asghari S. The effects of *Lavandula angustifolia* mill infusion on depression in patients using Citalopram: A comparison study. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2013; 15(8):734–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/ircmj.4173>
20. Nikfarjam M, Rakhshan R, Ghaderi H. Comparison of effect of *Lavandula officinalis* and venlafaxine in treating depression: A double blind clinical trial. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017;11(7):KC01–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/20657.10233>
21. Araj-Khodaei M, Noorbala AA, Yarani R, Emadi F, Emaratkar E, Faghihzadeh S, et al. A double-blind, randomized pilot study for comparison of *Melissa officinalis* L. and *Lavandula angustifolia* Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2020;20(1):207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-03003-5>
22. Mahita, M., Abuhamdah, R., Jayne Howes, M., Ennaceur, A., Abuhamdah, S., et al. Identification of a Novel GABAA Receptor Channel Ligand Derived from *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* Essential Oils. *European Journal of Medicinal Plants* [Internet]. 2014;4(7), 810-818. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2014/9397>
23. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep* [Internet]. 2010;3(6):895–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2010.377>
24. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res* [Internet]. 2006;20(7):519–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1900>
25. El Mihaoui A, Esteves da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life (Basel)* [Internet]. 2022;12(4):479. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/life12040479>

26. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* [Internet]. 2016;23(14):1699–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.013>
27. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2009;29(4):378–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ac935c>
28. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine* [Internet]. 2016;23(14):1735–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.012>
29. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med*. 2012;18(5):44–9.
30. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative antidepressant effect of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oral extract in subjects with comorbid generalized anxiety disorder and depression. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2020;26(9):813–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2019.0252>
31. Ebrahimi H, Mardani A, Basirinezhad MH, Hamidzadeh A, Eskandari F. The effects of Lavender and Chamomile essential oil inhalation aromatherapy on depression, anxiety and stress in older community-dwelling people: A randomized controlled trial. *Explore (NY)* [Internet]. 2022;18(3):272–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.explore.2020.12.012>
32. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kregiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al. The therapeutic potential of apigenin. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(6):1305. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061305>
33. Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal plants used for anxiety, depression, or stress treatment: An update. *Molecules* [Internet]. 2022;27(18):6021. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27186021>
34. Plushner SL. Valerian: *Valeriana officinalis*. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2000;57(4):328–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/57.4.328>
35. Becker A, Felgentreff F, Schröder H, Meier B, Brattström A. The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on valerianic acid. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2014;14(1):267. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-267>
36. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* [Internet]. 2010;17(8–9):674–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.020>
37. Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* [Internet]. 2008;15(1–2):2–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2007.11.027>
38. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann K-H, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* [Internet]. 2009;56(1):174–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.013>
39. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* [Internet]. 2010;11(6):505–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.12.009>
40. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlh W. Valerian for sleep: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* [Internet]. 2006;119(12):1005–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.026>
41. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* [Internet]. 2002;16(7):650–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1027>
42. Świąder K, Wijaya CH, Startek K. The therapeutic properties of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): Reviewing novel findings and medical indications. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.5073/JABFQ.2019.092.044>
43. Ghazizadeh J, Sadigh-Eteghad S, Marx W, Fakhari A, Hamedeyazdan S, Torbati M, et al. The effects of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res* [Internet]. 2021;35(12):6690–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.7252>
44. Taiwo AE, Leite FB, Lucena GM, Barros M, Silveira D, Silva MV, et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2012;44(2):189–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.93846>
45. Lin S-H, Chou M-L, Chen W-C, Lai Y-S, Lu K-H, Hao C-W, et al. A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2015;175:266–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.018>
46. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytother Res* [Internet]. 2018;32(1):3–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5940>
47. López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Jäger AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem*

- Res [Internet]. 2009;34(11):1955–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-009-9981-0>
48. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med* [Internet]. 2004;66(4):607–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000132877.72833.71>
49. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2002;72(4):953–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00777-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00777-3)
50. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab* [Internet]. 2011;4(3):211–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4>

ISTORIJAT MEDICINE

Primljeno: 23. XII 2022.

Prihvaćeno: 27. XII 2022.

**ISTORIJAT SLUŽBE INTERNE MEDICINE
OPŠTE BOLNICE LESKOVAC**

Početak organizovane zdravstvene zaštite u Leskovačkom srezu Vranjskog okruga datira od 1882. godine, kad je prema Zakonu o uređenju sanitetske službe i čuvanju narodnog zdravlja Kneževine Srbije za prvog lekara imenovan dr Đorđe Daropulović, sa zadatkom "da se bavi zdravstvenom problematikom i organizovanjem zdravstvene službe". Izgradnja sreske bolnice započeta je 1907. godine, a završena 1909. godine. Prvi upravnik bolnice u Leskovcu je bio dr Todor Milenković, koji je završio Medicinski fakultet u Beču 1901. godine.

Internistička služba je najstarija služba u Bolnici. U početku nije bilo specijalista internista pa su Interno odeljenje vodili iskusni lekari opšte medicine. Prvi internista bio je dr Branislav Ilić, još davne 1927. godine, koji je ukazom Ministarstva zdravlja Kraljevine Jugoslavije vršio i dužnost upravnika Bolnice. Nakon njega u vreme II svetkog rata Interno odeljenje vodio je dr Danilo Stojiljković, nakon toga dr Bosiljka Budimir, potom ponovo dr Danilo Stojiljković. Decembra 1973. godine sa mesta načelnika Službe smenjen je dr Danilo Stojiljković, dugogodišnji načelnik. Za vršioca dužnosti načelnika Službe imenovan je dr Radivoje Dimitrijević. Nezavidna kadrovska struktura sve do 70-tih godina prošlog veka biva pojačana dolaskom dr Kostadina Kulića sa specijalizacije 1970. godine, potom dr Adama Spasića, dr Ilije Lukovića, Dr Svetislava Jovića i dr Vlastimira Perića.

Godine 1974. Bolnica se reorganizuje stvaranjem 16 OOUR-a (Osnovna organizacija udruženog rada). Ovaj period je karakterisan i lošim međuljudskim odnosima, smenama načelnika OOUR-a Internističke i prijemne službe. Početkom te godine sa specijalizacije dolazi dr Milutin Grbić koji je sledeće godine napustio

Službu i prešao u KBC Bežanijska Kosa. Iste godine specijalizaciju iz interne medicine dobila je dr Stojana Veličković, a završila je 1978. godine. Radila je kao internista u Službi dvadeset godina, sve do početka 1998. godine kada odlazi u Niš. Početkom 1975. godine u Službi su radila trojica internista: dr Radivoje Dimitrijević kao načelnik, dr Kostadin Kulić i dr Milutin Grbić. Kako se iste godine sa specijalizacije vratio dr Adam Spasić, krajem godine je u Službi opet bilo trojica internista. Te godine dodeljene su i dve specijalizacije iz interne medicine: dr Dragutinu Nikoliću i dr Čedomiru Iliću. Dr Ilija Luković završava specijalizaciju 1976. godine i posle godinu dana je imenovan za načelnika Internističke službe sa prijemom bolesnika, pošto je dr Radivoje Dimitrijević napustio radno mesto i službu. Iste godine sa specijalizacije dolaze dr Vlastimir Perić i dr Svetislav Jović.

Nova reorganizacija u Medicinskom centru sprovedena je naredne 1978. godine. Formiran je OOUR internističkih delatnosti koji su sačinjavali: internistička, neuropsihijatrijska, pedijatrijska, infektološka, pneumoftiziološka i služba medicinske rehabilitacije. Te godine je specijalizaciju iz interne medicine započeo dr Svetislav Ristić, koji je kao internista radio u Službi do smrti 1992. godine. Sa specijalizacije dolazi dr Stojana Veličković, a naredne 1979. godine dr Dragutin Nikolić, tako da je 1980. godine u Službi bilo sedmoro internista.

Godina 1980. je značajna u razvoju Službe jer je otvorena Koronarna jedinica sa pet postelja u intenzivnoj nezi i sedam postelja u tzv. poluintenzivnoj nezi. Šef Koronarne jedinice je bio dr Kostadin Kulić do penzionisanja, nakon toga je šef bio dr Dimitrije Jovanović, koji je završio specijalizaciju iz interne medicine 1986. godine a užu specijalizaciju iz kardiologije 1995. godi-

ne. Nakon njegovog odlaska u penziju šef Koronarne jedinice je od 2018. godine dr Miodrag Miladinović, koji je supspecijalizaciju iz kardiologije završio januara 2022. godine. Zajedno sa mladim specijalistima opredeljenim za rad u Koronarnoj jedinici formiran je tim koji se uspešno bavi tretmanom pacijenata u intenzivnoj nezi.

Godine 1980. sa specijalizacije dolaze dr Ljiljana Cakić i dr Jelica Dimitrijević. Započeo je snažan razvoj Internističke službe sa poboljšanjem u kadrovskom potencijalu i poboljšanjem uslova za rad i napretkom u odnosima prema saradnicima, pacijentima i poslu.

Krajem maja 1981. godine preminuo je načelnik Internističke službe dr Ilija Luković, a početkom juna za načelnika je imenovan prim. dr Vlastimir Perić, koji je vodio službu punih 20 godina, do 2001. godine, kada je na mesto načelnika Službe postavljen prim. dr Vladimir Colić, koji je vodio Službu naredne četiri godine. U periodu od 2008. do 2012. godine načelnik Službe je bio dr Miomir Stojanović, koji je obavljao i funkciju direktora Internističkog sektora, a izvesno vreme bio je i direktor Bolnice. U periodu od 14 godina (od 2005. do 2008. godine i od 2012. do novembra 2022. godine) načelnik Internističke službe je bio prim. dr sc. Saša Grgov, dok je za glavnu sestru Službe postavljena 2005. godine vms Valentina Nikolić. Dr Saša Grgov je izvesno vreme bio i pomoćnik direktora za naučnoistraživački rad, kao i rukovodilac Edukacionog centra Opšte bolnice Leskovac od njegovog osnivanja 2015. godine do danas. Novembra 2022. godine prim. dr sc. Saša Grgov je sa mesta načelnika Internističke službe postavljen na mesto direktora Sektora za grane interne medicine, dok je mesto načelnika Internističke službe pripalo mr sc. dr Evici Simonović.

Početkom osamdesetih godina prošlog veka, na inicijativu prim. dr Vlastimira Perića i njegovih saradnika formiran je Kabinet za nuklearnu medicinu sa tireoidološkom ambulantom. Kabinet je kompletno kupovinom Gama kame-re 1986. godine. Narednih desetak godina vrlo uspešno je radio i u njemu su se izvodili najveći broj dijagnostičkih radionuklidnih testova, a u

tireoideološkoj ambulanti punkcija štitne žlezde i aplikacija terapijskih doza radioaktivnog joda. Nekoliko godina je stručni konsultant u kabine-tu bio akademik prof. dr Isak Tadžer. Prvu spe-cijalizaciju iz nuklearne medicine dobio je 1991. godine dr Nebojša Petrović, završio 1994. godi-ne, radio u Službi do 1996. godine, kada odlazi u Beograd na Institut za nuklearnu medicinu. Sledeće godine specijalizaciju iz nuklearne me-dicine dobija dr Goran Cvetanović, koji je spe-cijalistički ispit položio 2001. godine i koji i danas radi kao specijalista nuklearne medicine i šef Kabineta za nuklearnu medicinu Internistič-ke službe.

Osamdesete godine 20. veka su značajne i za razvoj gastroenterologije u Leskovcu. Nabavlje-na je oprema za endoskopsku eksploraciju dige-stivnog trakta 1984. godine, a naredne godine i prvi aparat za ultrazvučnu dijagnostiku. Za dige-stivnu endoskopiju počinje da se edukuje dr Je-lica Dimitrijević, internista, pod nadzorom prof. dr Tomislava Tasića, sa Medicinskog fakulteta u Nišu. Nakon toga za endoskopiju se opredeljuje i dr Perica Stamenković. Prve ultrazvučne pre-glede organa gornjeg abdomena u Opštoj bolni-ci Leskovac obavljao je dr Dragutin Nikolić, ka-snije se edukuju i drugi lekari za tu metodu. Godine 1987. dolazi u Službu, u tada već formi-rani Kabinet za digestivnu endoskopiju, prof. dr Bojan Vanovski, gastroenterolog i profesor Me-dicinskog fakulteta u Skoplju. Učešćem dvojice eminentnih stručnjaka iz oblasti gastroenterolo-gije, prof. dr Tomislava Tasića i prof. dr Bojana Vanovskog, ova oblast interne medicine dobija snažan podstrek i napredak izlazeći značajno iz lokalnih okvira. Nakon povratka sa specijaliza-cije iz interne medicine 1990. godine i supspe-cijalizacije iz gastroenterologije i hepatologije 1994. godine i odlaska dva eminentna profesora, prim. dr sc. Saša Grgov preuzima vođenje ga-stroenterologije, a potom se još dva doktora op-redeljuju za gastroenterologiju i hepatologiju, odnosno digestivnu endoskopiju: prim. dr To-mislav Tasić (završio specijalizaciju 1996. godi-ne i supspecijalizaciju iz gastroenterologije 2012. godine) i dr Miomir Stojanović (završio specijalizaciju 1999. godine i supspecijalizaciju iz gastroenterologije 2011. godine). Tako se for-

mirao tim koji je omogućio dalji snažan napredak ove oblasti interne medicine. Uvode se nove metode, te još 1995. godine dr Saša Grgov sa svojim endoskopskim timom i dr Dušan Đurđević (KBC Zvezdara, Beograd) sa takođe svojim endoskopskim timom, prvi počinju u Srbiji da rade endoskopsko ligiranje variksa jednjaka. Primenjuju se i druge endoskopske metode poput endoskopske resekcije polipa i mukozektomije velikih komplikovanih lezija digestivnog trakta, različite metode endoskopske hemostaze krvarećih lezija, esktrakcija stranih tela iz digestivnog trakta i druge metode.

U međuvremenu se razvijaju i druge oblasti interne medicine. U kardiološku praksu uvodi se i testiranje fizičkim naporom na ergometar biciklu i na pokretnoj traci. Ovom metodom su se među prvima bavili mr sc. dr Aleksandar Stanković (specijalizaciju završio 1988. godine, nekoliko godina bio i direktor Sektora za grane interne medicine i pomoćnik generalnog direktora Opšte bolnice Leskovac), Dr Gordana Mladenović Marković (završila specijalizaciju 1988. godine) i dr Dragan Totošković. Kasnije i ostali doktori sa kardiologije počinju da primenjuju ovu metodu u praksi.

Ultrazvučna dijagnostika se uvodi u kardiologiju. Prve ehokardiografske preglede radio je dr Dušan Vulanović, internista, koji se kasnije opredeljuje za nefrologiju. Ehokardiografijom se nakon toga bavio dr Dimitrije Jovanović, kao i prim. dr sc. Miodrag Damjanović, koji je takođe radio ehokardiografiju i test fizičkim opterećenjem. Dr Miodrag Damjanović je došao u Službu 1986. godine, specijalizaciju iz interne medicine je završio 1993. godine, a zatim nastavio svoju karijeru na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra u Nišu. Edukuju se i ostali doktori sa kardiologije za ovu dijagnostičku metodu. Ehokardiografska dijagnostika se obogaćuje tzv. stres-eho testom koji radi dr Miodrag Miladinović i dr Goran Stojiljković (supspecijalizaciju iz kardiologije završio septembra 2020. godine).

U to vreme u Službi je radila i prim. mr sc. dr Suzana Milutinović, koja je primljena 1986. godine, specijalizaciju iz interne medicine završila

1992. godine i radila kao internista do 1999. godine. Nakon ovog perioda ona odlazi u Prokuplje, potom se ponovo vraća u Leskovac, gde biva postavljena na mesto šefa kardiološkog odeljenja, nakon odlaska mr sc. dr Aleksandra Strankovića u penziju 2021. godine. Dr Gordana Miljković je došla u službu 1984. godine, završila specijalizaciju iz interne medicine 1991. godine, a 1995. godine otišla u Beograd. Početkom devedesetih godina završava specijalizaciju iz interne medicine i dr Gordana Matić.

Period od 1980. do 1989. godine je doba uspešnog razvoja Internističke službe. Sledećih desetak godina se zbog poznate krize u zemlji malo investiralo u opremanje Službe, primljeno je daleko manje kadrova, Službu je iz različitih razloga napustilo više doktora. Ipak, nastavljeno je sa edukacijama i stručnim usavršavanjem. Iz Doma zdravlja prelaze u Interno odeljenje dr Mirjana Mladenović, internista-hematolog i biva postavljena na mesto šefa Oseka za hematologiju i dr Zvonimir Stojanović, internista-kardiolog koji kasnije biva premešten u Gerijatrijsku bolnicu u Vlasotincu. Uže specijalističke studije završili su: dr Saša Grgov iz gastroenterologije, dr Dimitrije Jovanović iz kardiologije, dr Nebojša Krasić iz reumatologije, a 2002. godine dr Slađana Stojanović-Stanković iz nefrologije, koja je kasnije prešla u Službu nefrologije sa hemodijalizom. Šestoro lekara su stekli stručno zvanje primarijus. Tako je Služba 2005. godine imala 92 uposlenika, od kojih 29 doktora i 63 medicinske sestre od kojih su tri bile sa višom školom.

Godine 2007. Službi interne medicine je pripojena onkologija i dermatovenerologija, da bi Odeljenje onkologije 28. novembra 2008. godine dobilo hospitalni deo.

Godine 2009. dr Milan Živković završava supspecijalizaciju iz endokrinologije, te ovo odeljenje dobija kvalifikovanog supspecijalistu, koji odlazi u penziju 2022. godine. Iste godine je odobrena jedna supspecijalizacija iz endokrinologije, koju dobija dr Maja Jović. Nakon odlaska u penziju dr Milana Živkovića, za šefa Odeljenja za endokrinologiju i bolesti metabolizma postavljena je internista dr Snežana Stojanović.

U narednom periodu nekoliko doktora odlazi u penziju: dr Mirjana Mladenović, 2011. godine; dr Miodrag Kostić, 2012. godine; dr Ljiljana Cakić i dr Novica Ivanković, 2013. godine. Iste godine dr Dragan Stamenković prelazi u Internističku službu iz Službe produžene nege i lečenja, da bi naredne godine se vratio u istu službu, dok dr Boban Cvetković prelazi u Internističku službu iz Medicine rada.

Jako važan period u razvoju Službe je formiranje angiosale koja je otpočela sa radom 1. avgusta 2013 godine i za šefa angioinvasivne dijagnostike postavljena je mr sc. dr Gabrijela Stojković, koja je završila supspecijalizaciju iz kardiologije januara 2022. godine. Za rad u angiosali opredeljuju se dr Goran Stojiljković i dr Dejan Đokić. Formiranjem angiosale ova oblast interne medicine snažno napreduje izlazeći značajno iz lokalnih okvira. Pored dijagnostičke angiografije primenjuju se i stentovi radi rešavanja suženja na krvnim sudovima. Pacijenti kojima nije moguće na ovaj način sanirati lezije upućuju se direktno kardiohirurškom konzilijumu radi odluke o operaciji u tercijarnoj ustanovi.

Naredne 2014. godine dr Zvonimir Stojanović odlazi u penziju, dok dr Dragan Stojanović biva postavljen na mesto šefa Odseka za specijalističko-konsultativnu delatnost. Godine 2015. mr sc. dr Evica Simonović završava supspecijalizaciju iz hematologije, a kasnije se i mlađi lekari opredeljuju za ovu oblast. Na odseku hematologije rade se analize razmaza periferne krvi, punkcije i biopsije koštane srži i sprovode se hemioterapijski protokoli lečenja kompleksnih hematoloških pacijenata. Na odseku za reumatologiju (šef odseka dr Nebojša Krasić, reumatolog) tretiraju se kompleksni reumatološki pacijenti, pored ostalog i intraartikularnim aplikovanjem lekova. Još jedan doktor se upućuje na supspecijalizaciju iz reumatologije – dr Ivica Nikolić. Godine 2015. odlaze troje lekara u penziju – dr Perica Stamenković, dr Dragan Totošković i dr Nevena Mitković.

U narednom periodu nastavilo se sa ulaganjem u opremanje Bolnice, pa i Službe interne

medicine. Godine 2015. urađena su dva apartmana zahvaljujući angažovanju menadžmenta Bolnice i direktora dr Nebojše Dimitrijevića, kao i pomoći lokalne samouprave u obezbeđivanju potrebnih donacija. Generalno, u poslednjih desetak godina, Bolnica je imala veliku podršku od lokalne samouprave i gradonačelnika dr sc. Gorana Cvetanovića.

Godine 2017. dolazi sa specijalizacije dr Dejan Đokić, a 2018. godine dr Maja Jović. Potom, 2019. godine dolaze sa specijalizacije dr Marko Milentijević i dr Jelena Stoičić. Godine 2022. dolaze sa specijalizacije dr Zoran Nikolić i dr Nikola Kocić. U periodu od 2018. do 2022. godine nekoliko internista odlaze u penziju: 2018. prim. dr Jovica Pavlović i dr Dimitrije Jovanović; 2020. godine dr Gordana Matić; 2021. mr sc. dr Aleksandar Stanković i dr Gordana Mladenović Marković; 2022. godine dr Milan Živković i prim. dr Vladimir Colić. Dr Dinka Despotović, koja je radila kao internista u službi prelazi u Vojnu bolnicu u Nišu 2022. godine.

Težak period u radu Internističke službe je bio period COVID-19 infekcije (pogotovo 2020. i 2021. godine), kad se radilo smanjenim kapacitetom zbog ograničenja prijema pacijenata. Takođe, veći broj internista je bio angažovan za rad u COVID bolnici u Leskovcu i manji broj u COVID bolnici u Kruševcu.

Nakon završene spoljne rekonstrukcije Bolnice kojom je dobila savremeni izgled, u ovom mesecu (decembar 2022. godine) otpočinje njena unutrašnja rekonstrukcija, što će uticati na smanjenje prostornih kapaciteta u radu i zahtevaće reorganizaciju rada tokom rekonstrukcije. Zahvaljujući tome dobićemo jednu od najsavremenijih bolnica u Srbiji, po ugledu na najbolje opremljene bolnice u svetu, u pogledu enterijera i najsavremenije opreme. Uveden je i novi »Heliant« sistem u radu koji će omogućiti kvalitetniji rad sa pacijentima i dostupnije informacije o kliničkom stanju svakog pacijenta.

Sadašnja organizaciona i kadrovska struktura Službe interne medicine

Služba je organizovana u odeljenja i odseke i jedina je internistička služba u Srbiji koja poseduje odeljenja, što je posledica posedovanja visoko stručnih internista i supspecijalista određenih grana interne medicine:

1. Odeljenje za kardiovaskularne bolesti sa jedinicom intenzivne nege (Koronarna jedinica) i angiosalom opremljenom za angiointenzivnu dijagnostiku;
2. Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju sa odsekom za digestivnu i interventnu endoskopiju;
3. Odeljenje za endokrinologiju i bolesti metabolizma sa kabinetom za nuklearnu medicinu;
4. Odeljenje za hematologiju i reumatologiju;
5. Odeljenje za onkologiju;
6. Odeljenje za dermatovenerologiju sa alergologijom, i
7. Odsek za specijalističko-konsultativnu delatnost.

Služba interne medicine poseduje 116 bolesničkih postelja, od kojih devet postelja intenzivne nege (Koronarna jedinica) i dva dvokrevetna apartmana.

U Služni se hospitalizuje godišnje preko 4000 pacijenata i preko 600 u Koronarnoj jedinici. Taj broj je bio manji za vreme COVID-19 infekcije.

Kadrovsku strukturu Službe čine 125 upošljenika. Od toga je 32 doktora, od kojih je 22 specijalista (21 internista i jedan specijalista nuklearne medicine). Od specijalista internista, 8 je supspecijalista (tri kardiologa, tri gastroenterologa, jedan hematolog i jedan reumatolog). Po jedan je internista na supspecijalizaciji iz kardiologije, reumatologije i endokrinologije. Šestoro je doktora na specijalizaciji iz interne medicine i pet doktora opšte medicine (sekundaraca).

Medicinskih sestara je 92, od kojih je 56 sa srednjom školom i 36 sa višom školom.

Služba interne medicine predstavlja jednu od najuređenijih službi u Bolnici. Redovno se odr-

žavaju jutarnji kolegijumi koji imaju edukativni karakter sa stručnim konfrontacijama i interpersonalnom komunikacijom na intelektualnom nivou. Glavne vizite i vizite šefova odeljenja takođe se redovno održavaju sa favorizovanjem referisanja slučajeva od strane mlađih lekara. Podstiče se u svakom pogledu edukacija, putem rada uz mentore na odeljenju, potom putem organizovanja stručnih sastanaka u Službi i Bolnici u vidu prikaza revijskih radova, originalnih radova i prikaza slučaja, kao i u podsticanju prisustvovanja raznim stručnim i naučnim skupovima u zemlji i inostranstvu.

Spisak specijalista i supspecijalista, kao i lekara na specijalizaciji i supspecijalizaciji u Služni interne medicine po odeljenjima, zaključno sa decembrom 2022. godine:

1. Odeljenje za kardiovaskularne bolesti sa Koronarnom jedinicom i angiosalom

Prim. mr sc. Suzana Milutinović, internista

Mr sc. dr. Gabrijele Stojković, internista-kardiolog

Dr. Miodrag Miladinović, internista-kardiolog

Dr. Goran Stojiljković, internista-kardiolog

Dr. Nikola Kulić, internista

Dr. Olivera Božić, internista, na supspecijalizaciji iz kardiologije

Dr. Dejan Đokić, internista

Dr. Jelena Stoičić, internista

Dr. Marko Milentijević, internista

Dr. Zoran Nikolić, internista

Dr. Nikola Kocić, internista

Dr. Jelena Stojanović, na specijalizaciji iz interne medicine

Dr. Marija Pavlović, na specijalizaciji iz interne medicine

Dr. Jelena Dedović, na specijalizaciji iz interne medicine

2. Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju sa odsekom za digestivnu i interventnu endoskopiju

Prim. dr. sc. Saša Grgov, internista-gastroenterolog

Prim. dr Tomislav Tasić, internista-gastroenterolog

Dr Miomir Stojanović, internista-gastroenterolog

3. Odeljenje za endokrinologiju i bolesti metabolizma sa kabinetom za nuklearnu medicinu

Dr Snežana Stojanović, internista

Dr Boban Cvetković, internista

Dr Goran Cvetanović, specijalista nuklearne medicine

Dr Maja Jović, internista na supspecijalizaciji iz endokrinologije

Dr Jovan Petrović, na specijalizaciji iz interne medicine

4. Odeljenje za hematologiju i reumatologiju

Mr sc. dr Evica Simonović, internista-hematolog

Dr Nebojša Krasić, internista-reumatolog

Dr Ivica Nikolić, internista na subspecijalizaciji iz reumatologije

Dr Aleksandra Savić, na specijalizaciji iz interne medicine

Dr Ana Janković, na specijalizaciji iz interne medicine

5. Odsek za specijalističko-konsultativnu delatnost

Dr Dragan Stojanović, internista

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 suplementum.

Priprema rada

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

Radovi od 2023. godine štampaće se na srpskom i engleskom jeziku. Engleska verzija mora da bude lektorisana. Nekoristiti za prevod Google translate.

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

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

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. 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 obliku 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. ^{99}Tc , 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: podrucnica.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 za 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. Univerziteti 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, pu-

na imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

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

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

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

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

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

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

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo,

kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

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

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

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

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

Organizacija kao autor:

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

Nijedan autor nije dat:

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

Volumen sa suplementom:

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

Knjiga:

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

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloniemi 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/](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 imejlom. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. 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 posebnoj 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 posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljiviji (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 zapreminu 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.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukciju prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje 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, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja 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
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 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 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



www.sld-leskovac.com
E-mail: podruznica.sldle@gmail.com