

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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



35 godina

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



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

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

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

**Saša Grgov
Zoran Anđelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović.**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radimir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov,
Vanja Ilić.**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)
Dušan Mitrović (Beograd)
Biljana Radovanović-Dinić (Niš)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)
Dejan Petrović (Kragujevac)
Nevena Kalezić (Beograd)
Milan Stanković (Niš)
Goran Cvetanović (Leskovac)
Dragan Stojanov (Niš)
Mirjana Miljković (Leskovac).**

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: 300

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs i sldle@open.telekom.rs

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Prevencija i rano otkrivanje karijesa kod dece

Prevention and early detection of caries in children

Vesna Filipović Simić, Eržika Antić

12. Thyreoiditis fibromatosa Riedel - prikaz slučaja

Thyreoiditis fibromatosa Riedel
- case review

Goran T. Cvetanović, Milan D. Živković

17. Kongenitalna opstrukcija nazolakrimalnog duktusa kao rizik faktor za anizometriju

Congenital nasolacrimal duct obstruction as a risk factor for anisometropia

Gordana Stanković-Babić, Vesna Kostovska, Milena Vujanović, Kristina Mitić, Jelena Branković, Marta Petrović

21. Fournierova gangrena - prikaz slučaja

Fournier's gangrene - case review

Milomir Tufegdžić, Vladimir Vasić, Jovan Petrović, Jovan Hadži-Đokić

25. Etiopatogeneza, kliničke manifestacije i dijagnostika ulceroznog kolitisa

Etiopathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of ulcerous colitis

Ivan Grgov, Biljana Radovanović-Dinić

ODABRANI RADOVI

SELECTED ARTICLES

35. Venska tromboembolija - procena rizika, profilaksa i lečenje

Venous thromboembolism - risk assessment, prophylaxis and treatment

Nemanja Dimić, Ksenija Stevanović, Branislav Krivokapić, Milica Karadžić Kočica, Ivana Dimić, Andreja Baljuzović

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

PREVENCIJA I RANO OTKRIVANJE KARIJESA KOD DECE

Vesna Filipović Simić¹, Eržika Antić²¹ Dom zdravlja Gračanica² FZF Travnik, BiH

SAŽETAK

Nacionalni program preventivne stomatološke zaštite sadrži širok spektar aktivnosti usmerenih na poboljšanje zdravlja usta i zuba dece, omladine i žena u vezi sa trudnoćom i na unapređenje uslova za dostupnu i kvalitetnu stomatološku zdravstvenu zaštitu.

Cilj ovog rada je utvrđivanje rizika za nastanak karijesa kod dece osnovnih i srednjih škola u Kosovsko Pomoravskom okrugu i procena uticaja na zdravlje zuba.

Anketirano je 75 ispitanika, 32 dečaka (42,7%) i 43 devojčice (57,3%) Kosovsko pomoravskog okruga. Dve trećine roditelja je biralo stomatologa svom detetu (66.67%).

Rezultati pokazuju da je dete tri puta posetilo svog stomatologa (42%). Skoro polovina (47.95%) ne zakazuje preglede kod stomatologa. Većina ispitanika dobija savete stomatologa o značaju redovnih pregleda. Nije zabeleženo prisustvo karijesa kod dece koja redovno peru zube i koja redovno koriste fluor u 70,7% slučajeva. Stomatolog je informisan o problemima i bolestima pacijenta u (92.42%) slučajeva. Roditelji su zadovoljni stomatološkom zaštitom koja se pruža detetu. Više od polovine ispitanika (60%) koristi rafinirane ugljene hidrate uz obrok. Može se zaključiti da je školska stomatološka nega izuzetno važna i treba nastojati da u interesu budućih generacija opstane. Deca treba da imaju besplatnu zdravstvenu zaštitu. Stanje zdravlja stalnih zuba dece školskog uzrasta je bolje. Deca koja su imala rani i stalni zdravstveno vaspitni rad o prevenciji karijesa statistički su imali manji broj karioznih zuba. Deca koja redovno dolaze na kontrolu kod stomatologa statistički imaju značajno manje karijesa. Deca bolje održavaju oralnu higijenu pastama za zube sa fluoridima, imaju manje karijesa. Pravovremeno zalivanje fisure preventira karijes. Postoji stručni i vrlo motivisan kadar za ispunjenje ovih ciljeva.

Ključne reči: Prevencija, karijes, promocija, oralno zdravlje

SUMMARY

The National Preventive Dental Care Program contains a wide range of activities aimed at improving the health of the mouth and teeth of children, youth and women in connection with pregnancy and improving the conditions for affordable and quality dental health care.

The aim of this paper is to determine the risks of caries in primary and secondary school children in the Kosovo Seafaring District and to evaluate their impact on dental health.

75 respondents, 32 boys (42.7%), and 43 girls (57.3%) of the Kosovo Seafaring District were surveyed. Two thirds of parents chose a dentist for their child (66.67%).

The results show that the child visited their dentist three times (42%). Almost half (47.95%) do not schedule a dentist appointment. Most respondents receive advice from the dentist about the importance of regular check-ups. The presence of caries in children who regularly brush their teeth and who regularly use fluoride was not observed in 70.7% of cases. The dentist is informed about the patient's problems and illnesses. in (92.42%) cases. Parents expressed good satisfaction with the dental care provided to the child. More than half of the respondents (60%) use refined carbohydrates with meals. It can be concluded: School dental care is extremely important and should strive to survive in the interest of future generations. Children should have free health care. The health of the permanent teeth of school-age children is better. Children who had early and ongoing health care work on the prevention of caries statistically had fewer carious teeth. Children who regularly come to check with the dentist statistically have significantly fewer caries. Children better maintain oral hygiene with fluoride toothpastes, less caries. Timely watering of the fissure prevents caries. There is an expert and highly motivated staff to meet these goals.

Keywords: Prevention, caries, promotion, oral health

UVOD

Oboljenja usta i zuba, karijes (zubni kvar) i parodontopatije (oboljenje potpornog aparata zuba), predstavljaju najčešća nezarazna obolje-

nja čoveka i imaju veliki zdravstveni, socijalni i ekonomski značaj, pa se zbog toga svrstavaju u najznačajnije socijalno medicinske probleme populacije u našoj zemlji.¹

Nacionalni program preventivne stomatološke zdravstvene zaštite, baziran je na savremenom konceptu organizacije preventivne stoma-

Adresa autora: dr Vesna Filipović Simić, Dom zdravlja Gračanica.

E-mail: vesnafilipovicsimic77@gmail.com

tološke zaštite po ugledu na slične programe skandinavskih zemalja, uz korišćenje iskustva Programa preventivne stomatološke zdravstvene zaštite stanovnika Srbije i preporuka Svetske zdravstvene organizacije za dostizanje ciljeva „Zdravlje za sve do 2025. godine”.²

Nacionalni program sadrži širok spektar aktivnosti usmerenih na poboljšanje zdravlja usta i zuba dece, omladine i žena u vezi sa trudnoćom i na unapređenje uslova za dostupnu i kvalitetnu stomatološku zdravstvenu zaštitu.

Brojna epidemiološka istraživanja zdravlja usta i zuba ukazuju na veliku razliku u rasprostranjenosti bolesti usta i zuba među pojedinim zemljama. U razvijenim zemljama sveta, ova oboljenja su u stalnom opadanju, a u zemljama u razvoju u stalnom porastu. Poslednjih godina, rezultati brojnih epidemioloških studija, u populaciji dece, posebno uzrasta 12 godina, pokazuju da je „tiha” epidemija karijesa gotovo zastavljena u zemljama Zapadne Evrope i SAD. Najmanji broj obolelih stalnih zuba po jednom detetu u uzrastu 12 godina bio je u zemljama Zapadne Evrope: Velikoj Britaniji 0,9; Danskoj 0,9; Švajcarskoj 0,9; Francuskoj 1,9; Skandinavskim zemljama.^{1,2} Razlozi ovakvog unapređenja su brojni i složeni, ali se najčešće pripisuju sprovođenju sistematskih školskih preventivnih programa i programa zdravstvenog vaspitanja, poboljšanju higijene usta i zuba i pravilnoj ishrani, zatim masovnoj i kontinuiranoj primeni fluorida, kao i usvajanjem zdravih stilova života.³

U razvijenim zemljama, dostupni resursi za brigu o zdravlju ne podržavaju visoku cenu tradicionalnih kurativnih mera za tretman stomatoloških oboljenja nego se prednost daje preventivnoj strategiji, jer je ona dostupnija i na duži rok delotvornija. Značajno sniženje rasprostranjenosti i težine karijesa tokom višegodišnje primene preventivne strategije u Skandinavskim zemljama, obezbedilo je trajnu podršku primeni preventivnog pristupa.

Karijes mlečnih zuba koji se pojavljuje do 36 meseci života, i to prvo na glatkim površinama (najčešće vestibularnim stranama maksilarnih sekutića), zatim se progresivno širi i razara sve

ostale mlečne zube, praćen brojnim komplikacijama, naziva se progresivna (ozbiljna) forma KRD. Na našim prostorima je uglavnom odo maćen naziv cirkularni karijes.⁴

Za razvijene zemlje, pojava KRD je uglavnom vezana za socijalno niže slojeve, imigrante i pojedine etničke zajednice, dok je u nerazvijenim, više manje ravnomerno raspoređena.⁵

Kada je reč o Republici Srbiji, vrlo je malo sistematizovanih podataka koji bi precizno ukazali na rasprostranjenost KRD. Prema podacima iz 2008. godine (Stomatološki fakultet u Beogradu) u Srbiji je zabeleženo oko 45%, u Vojvodini oko 30%, u Zagrebu u vrtićima oko 30%.⁶

Za razliku od razvijenih zemalja problem KRD je u nerazvijenim, a pogotovu kod nas, ima još veći značaj, jer najveći procenat takvih zuba ostaje nesaniran.

Procenat saniranosti obolelih mlečnih zuba, u Srbiji (5 god.) je 24,9%, u Crnoj Gori (6 god.) je 5,7%, u Banja Luci (4-5 god.) je 14,7%.⁷

Zdravlje usta i zuba dece u našoj sredini i okruženju odlikuje se izrazito visokim stepenom prevalencije i incidencije karijesa. Tako 91% dvanaestogodišnjaka ima jedan ili više karijesnih zuba, u petnaestoj godini 97%, a u osamnaestoj godini čak 98%. Stanje se još bolje može videti u podatku da svaki stanovnik u proseku godišnje dobije po jedan oboleo zub.⁸

Program preventivne stomatološke zdravstvene zaštite stanovnika Srbije, do sada, nije dao očekivane rezultate, prvenstveno zbog teškoća koje su predstavljala nedefinisana sredstva za podršku promotivnih i zdravstveno vaspitnih aktivnosti, kao i za nabavku osnovnih medikamenata i materijala za izvođenje predviđenih mera i aktivnosti (preparati fluora, zalivači fisura, materijali za ispune).

Takođe je veliki značaj imalo i kratko vreme primene programa, ali i uticaj mnogih objektivno negativnih činilaca, koji su se posebno loše odrazili na stanje zdravlja usta i zuba. Pa ipak, i pored uočenih manjkavosti i svih negativnih uticaja tih godina, program je uspeo da održi nivo

zdravlja usta i zuba koji je bio pre početka njegove realizacije.

Procena programa je vršena na osnovu godišnjih izveštaja koordinatora programa. Osnovni pokazatelj uspešnosti programa je ocena postignutih rezultata u unapređenju zdravlja usta i zuba. Iako je program bio baziran na formiranju pozitivnih navika i ponašanja u očuvanju zdravlja usta i zuba od prvih dana života deteta, predviđeno smanjenje učestalosti karijesa ranog detinjstva (cirkularni karijes) sa 7% na ispod 4% nije dostignuto, što je ukazalo na činjenicu da nije zaživela ideja programa da se preventivne aktivnosti preusmere na trudnice i roditelje odojčadi i male dece.⁹

Zdravstvenu službu u Srbiji čine zdravstvene ustanove i drugi oblici zdravstvene službe (privatna praksa), koji se osnivaju radi sprovođenja i obezbeđivanja zdravstvene zaštite kao i zdravstveni radnici, odnosno zdravstveni saradnici koji obavljaju zdravstvenu delatnost.

Građani ostvaruju primarnu zdravstvenu zaštitu u domovima zdravlja preko izabranog lekara koji je doktor stomatologije.¹⁰

Zdravstvene ustanove na ovom nivou, takođe ostvaruju saradnju sa drugim zdravstvenim, socijalnim i drugim ustanovama i organizacijama za pripremanje i izvođenje programa za očuvanje i unapređenje zdravlja.¹¹

Iskustva zapadnoevropskih zemalja pokazala su da su škole značajne platforme za kontrolu oralnog zdravlja dece i relevantni pokazatelji zdravlja usne duplje. U razvijenim zemljama uočen je pad oralnih bolesti, iako je na globalnom nivou zabeležen porast njihove prevalencije.¹²

Primenom modifikovanog stomatološkog kartona SZO, pregledano je 1.200 dece i dobijeni su sledeći rezultati stanja zdravlja usta i zuba:

- u trećoj godini, 69,7% pregledane dece ima sve zdrave zube;
- kod šestogodišnjaka, 20,6% pregledane dece ima sve zdrave zube;
- kod dvanaestogodišnjaka, 14% pregledane dece ima sve zdrave zube;

- kod petnaestogodišnjaka, 11,3% pregledane dece ima sve zdrave zube.¹³

U zdravstvenom sistemu Srbije trenutno je akcenat na kurativnom pristupu, a ne na preventivnim merama, tako da je očigledan nedostatak prevencije oralnih bolesti u primarnim zdravstvenim ustanovama, a, takođe, nedostaje i promocija oralnog zdravlja. Republika Srbija je područje sa niskim udelom fluora u vodi za piće (0,05–0,2 mg/L). Zato se preporučuje upotreba zubnih pasta sa fluoridima, dostupnih u malo-prodaji.¹⁴

Program preventivne stomatološke zdravstvene zaštite stanovnika Srbije, do sada, nije dao očekivane rezultate, prvenstveno zbog teškoća koje su predstavljala nedefinisana sredstva za podršku promotivnih i zdravstveno važitih aktivnosti, kao i za nabavku osnovnih medikamenata i materijala za izvođenje predviđenih mera i aktivnosti (preparati fluora, zalivači fisura, materijali za ispune).¹⁵

Jedan od razloga poboljšanja oralnog zdravlja treba tražiti i u preventivnom programu čija je implementacija započeta početkom 90-tih godina prošlog veka, a koji je kasnije prekinut zbog nedostatka finansija i ratnih dešavanja na prostorima bivše SFRJ.¹⁶

Može se uočiti značajna korelacija između pojave karijesa, vremena konzumiranja rafiniranih ugljenih hidrata i stepena oralne higijene. Istraživanja su pokazala da najveći procenat dece sa karijesom konzumira rafinirane ugljene hidrate između obroka, a deca sa zdravim zubima uz glavni obrok.¹⁷

Između dece sa karijesom i dece sa zdravim zubima, postoji značajna razlika u prosečnim vrednostima plak indeksa. Ovi rezultati su takođe u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Stanisavljević takođe nije našao statistički značajnu razliku između karijesa i stepena sekrecije pljuvačke, izuzev kod jedne grupe ispitanika, gde je vrednost linearnog koeficijenta bila umerena. Suprotno ovim rezultatima, Sgan-Chonen i saradnici ispitivanjem na Etiopljanima¹⁸, nalaze nizak stepen karijesa kod ispitanika sa snažnom salivarnom sekrecijom i lošom oralnom higije-

nom. Oni smatraju da je ona posledica načina ishrane koja ne sadrži niskomolekularne ugljene hidrate. Nizak stepen sekrecije i nizak pH pljuvačke bili su u korelaciji sa karijesom u longitudinalnoj studiji Holbroka.¹⁹

Identifikacija problema kao što je najčešće i stručno opravdano bila je vezana za rezultate mnogih analiza, s jedne strane, ali i za mogućnost njihovog rešavanja i postavljanja ciljeva koje treba postići, s druge strane.

Za određivanje prioriteta upotrebljeni su sledeći kriterijumi:

- Demografske karakteristike;
- Higijenske navike;
- Ishrana;
- Pušenje;
- Alkohol;
- Psihoaktivne supstance;
- Rizici i znanja o zdravlju;
- Korišćenje zdravstvene službe i zadovoljstvo zdravstvenom zaštitom;
- Lekovi.²⁰

Zubni karijes je najraširenija bolest današnjice i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Procenjuje se da je 95% dece do 18. godine imalo barem jedno iskustvo s karijesom, odnosno imalo je problema vezanih uz zubni karijes.²¹

Opšti ciljevi nacionalnog programa su:

- Promocija zdravlja usta i zuba.
- Unapređenje zdravlja usta i zuba dece i omladine do 18 godina.
- Unapređenje zdravlja usta i zuba žena u vezi sa trudnoćom.²²

Opšti ciljevi ovog nacionalnog programa razrađuju se kroz specifične ciljeve i aktivnosti koje vode njihovom ostvarivanju:

- Povećanje vrednovanja zdravlja usta i zuba na nivou zajednice i pojedinca.

Ovaj specifični cilj ostvariće se putem sledećih aktivnosti:¹²

- poboljšanje multisektorske saradnje na nacionalnom nivou radi unapređenja i zaštite

zdravlja usta i zuba između sektora zdravstva, obrazovanja, socijalne zaštite i jedinica lokalne samouprave;

- povećanje učešća i koordinacije aktivnosti različitih učesnika (institucije zdravstva, prosvete, socijalne zaštite, institucije koje se bave naučno istraživačkim radom, proizvođača hrane, proizvođača sredstava za higijenu usta i zuba, razna udruženja, volonteri i dr.) u društvu čija delatnost može uticati na unapređenje zdravlja usta i zuba;
- kontinuirano informisanje stanovništva o stanju oralnog zdravlja i o potrebi i mogućnostima da se ličnim i kolektivnim angažovanjem i pozitivnim ponašanjem, čuva i unapređuje zdravlje usta i zuba putem javnih glasila i sprovođenjem kampanja;
- kontinuirano informisanje radi motivisanja stanovništva na sprovođenje samozaštitnih mera adekvatnom ishranom, ličnom higijenom, upotrebom zubne paste sa fluorom i blagovremenim korišćenjem usluga stomatološke službe putem javnih glasila;
- povećanje zdravstveno-promotivnih akcija u zajednici sa ciljem očuvanja i unapređenja zdravlja usta i zuba stanovništva.²³

Postoji velika potreba za obezbeđivanjem uslova za sveobuhvatno sagledavanje korišćenja stomatološke zdravstvene zaštite i kapaciteta u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima obavljanja zdravstvene delatnosti kroz unapređenje sistema prikupljanja podataka rutinske zdravstvene statistike, fiskalizaciju i korišćenje informacionog sistema.²⁴

Unapređenje znanja, stavova i ponašanja žena u vezi sa trudnoćom podrazumeva sledeće aktivnosti:

- održavanje higijene usta i zuba;
- primena lekova hlorheksidina;
- primena fluorida;
- dijagnostika rizika za nastanak karijesa;
- dijagnostika rizika za nastanak oboljenja parodontijuma;
- rana dijagnostika i terapija bolesti usta i zuba;
- povećanja obuhvata trudnoća do 50%;

- unapređenja saradnje službe za zdravstvenu zaštitu žena i stomatološke zdravstvene zaštite;
- kontinuiranom edukacijom doktora stomatologije i stomatoloških sestara za rad sa ovom posebno osetljivom grupom;
- očuvanje postojećeg nivoa i dalji razvoj organizacionih jedinica za zaštitu zdravlja usta i zuba žena u vezi sa trudnoćom, opremljenih i dostupnih korisnicima;
- obezbjeđivanje kontinuiranog snabdevanja stomatološkim materijalom i medikamentima.²⁵

SZO ukazuje da vaspitanje za zdravlje nije samo širenje informacija o zdravlju, već aktivan proces učenja kroz mnoga iskustva u životu. Istovremeno i upozorava da ne postoji jednostavan, brz i lak način da se pojedinac, a još mnogo teže šira populacija i šira društvena zajednica aktivno motiviše na promenu ponašanja u odnosu na zdrav način života i ponašanja.²⁶

Zdravstveno prosvjećivanje, kao suženi pojam, podrazumeva učenje o zdravlju i zaštiti od bolesti, a sa ciljem da se pomogne pojedincu da se oslobodi straha od nepoznatog i da ga motiviše da sazna više uključujući se u programe zdravstvenog vaspitanja.

Zdravstvena kultura se definiše i kao: „stanje i ponašanje čitavog naroda, pojedinih grupa i pojedinaca u odnosu na zaštitu ličnog i opšteg zdravlja“.²⁷

Što se tiče sadržaja zdravstveno-vaspitanog rada, izbor teme zavisi od potreba, interesa, zahteva i motiva pojedinca i zajednice. Pojava novih zdravstvenih rizika dovodi do promena u temama i sadržajima zdravstvenog vaspitanja, ali postoje određene teme koje imaju opšti univerzalni značaj (lična higijena, zaštita od zaraznih bolesti, hronična masovna nezarazna oboljenja i drugo).²⁸

Mere i aktivnosti zdravstvenog vaspitanja zasnivaju se na naučnom pristupu u rešavanju prioritarnih zdravstvenih problema kako pojedinca, tako i celokupne zajednice.²⁹

Procena potreba predstavlja procenu društvenih, epidemioloških, edukativnih potreba, potre-

ba ponašanja, kao potreba životne sredine, organizacionih, političkih i administrativnih (zakonska regulativa) potreba i problema. Nakon analize definišu se glavni problemi i prioriteti da bi se započelo sa aktivnostima.³⁰

Visoka stopa prevalence karijesa kod dece, predstavlja epidemiološki problem koji ima prioritet. Ove bolesti se nazivaju i bolestima ponašanja, čime se naglašava aspekt ponašanja koja utiče na uzrok ovih bolesti i njihovu redukciju.

Promocija prevencije karijesa kod dece u zajednici predstavlja složen proces, jer zdravstveni radnici i saradnici uvek ističu različite aspekte svog rada. Centralno mesto za tumačenje promocije u zajednici zauzima ideja kolektivnog delovanja kroz učestvovanje.³⁰

„Pod radom na promociji zdravlja u zajednici podrazumevamo rad koji direktno uključuje kontinuiran rad promotera zdravlja sa različitim grupama ili predstavnicima populacije, koji će im omogućiti da povećaju kontrolu nad svojim zdravljem, kao i da ga poboljšaju“.³¹

Promocija zdravlja u zajednici ima za cilj osposobljavanje ljudi da razumeju i promene način mišljenja prema svom zdravlju i da na kraju preuzmu kontrolu nad svojim zdravljem.³²

Zajednica sa različitim potrebama i prioritetima treba da se nalazi uvek u centru pažnje. Zdravstveni radnik treba uvek da preuzima ulogu posrednika, pre nego profesionalca.

CILJ

Utvrđiti rizike za nastanak karijesa kod dece osnovnih i srednjih škola u Kosovsko Pomoravskom okrugu i proceniti njihov uticaj na zdravlje zuba.

Razmotriti način komunikacije s pacijentom u cilju prevencije oralnih oboljenja.

Ispitati zadovoljstvo korisnika usluga stomatološke zdravstvene zaštite

Procena rada na promociji zdravlja usta i zuba.

Ispitati faktore koji utiču na loše oralno zdravlje dece.

Ispitatiti znanje, stavove i ponašanje roditelja i staratelja.

Zadaci ovog istraživanja su:

- * Utvrditi zadovoljstvo korisnika usluga stomatološke zdravstvene zaštite
- * Utvrditi faktore koji utiču na nezadovoljavajuće oralno zdravlje dece
- * Utvrditi spremnost dece i roditelja za promenu ponašanja u cilju boljeg oralnog zdravlja dece.

METODOLOGIJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 75 ispitanika, 32 dečaka (42,7%), i 43 devojčice (57,3%). Uzrasta od 12-14 godina bilo je, 17 dečaka i 21 devojčica, a uzrasta od 15 do 18 god, bilo je 15 dečaka i 22 devojčice, učenika osnovnih škola 38 i srednjih škola 37, na području Kosovsko Pomoravskog okruga u 2018. godini.

Istraživanje je sproveo tim istraživača-specijalista preventivne i dečje stomatologije, lekari na specijalizaciji i stomatološka sestra. Stomatološkim pregledom, izvedenim u školskim stomatološkim ordinacijama, registrovani su kariozni, ekstrahirani i plombirani stalni zubi kod 75 učenika školskog uzrasta (VI-VIII razreda), odnosno do 4 razreda srednje škole.

Metodom ankete su dobijeni podaci o vremenu konzumiranja rafiniranih ugljenih hidrata, podaci o navikama u održavanju oralne higijene i podaci o ponašanju u zaštiti, očuvanju i unapređivanju oralnog zdravlja.

Za potrebe izrade rada korišćene su više odabranih metoda koje su prilagođene istraživačkom području u vezi sa definisanom temom anketnog upitnika.

Anketni upitnik sadrži 18 pitanja, koja se odnose na zadovoljstvo organizacijom stomatološke službe, dostupnost, navikama, stavovima kako dece tako i roditelja.

U istraživanju su korišćeni anonimni upitnici, za decu i omladinu do 18 godina, koji je ispunilo 75-oro dece ili roditelja u stomatološkim ordinacijama.

Dobijeni rezultati anketnim upitnikom su obrađeni statističkim metodama, deskriptivno-statistička obrada. U oblasti elementarne statistike korišćene su tehnike sređivanja podataka, grafičkog predstavljanja raspodele učestalosti, mere centralne tendencije, mere varijabilnosti. U utvrđivanju odnosa, između nezavisne i zavisnih varijabli, korišćene su korelacije (s koeficijent i linearna korelacija) kao i zaključivanje o pouzdanosti i značajnosti statističkih mera i razlika između statističkih mera (Hi kvadrat test).

REZULTATI

Na osnovu obrađenih pitanja iz ankete, dobijeni su sledeći rezultati:

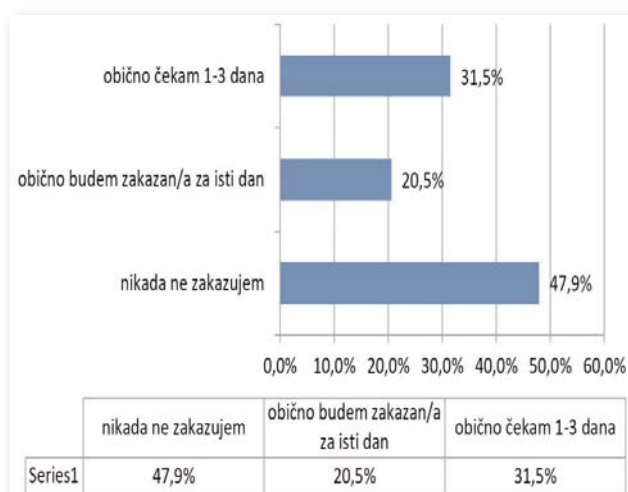
U ispitivanoj seriji od 75 ispitanika, 32 (42,7%) dečaka, i 43 (57,3%) devojčice, uzrasta od 12-14 godina, na pitanja kako su izabrali svog stomatologa koji im leči zube dati su različiti odgovori.

Na osnovu rezultata, roditelji su birali stomatologa svom detetu (66.67%), nisu birali, tj. dodeljen im je (25.33%), ili je neko iz njihove porodice izabrao stomatologa umesto njih (8.00%). ($\chi^2=40.880>13.815$) Iz ovog vidimo da postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

Odgovori na pitanje o dužini lečenja i učestalost odlaska na kontrole kod istog stomatologa pokazuju da, manje od godinu dana dete ima istog stomatologa (34.25%), 1-3 godine (34.25%) a više od 3 godine (31.51%). ($\chi^2=0.110<13.815$) Vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

U poslednjoj godini, poseta deteta stomatologu je različita kod dece. Podaci o broju poseta u zadnjoj godini govore da je tri puta dete posetilo svog stomatologa (42%), 6 puta (44%), a 9 puta (14%). ($\chi^2=8.440<13.815$) Dobiveni rezultati pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

Na zakazani pregled kod stomatologa, dužina čekanja je bila različita. Dužina čekanja kod stomatologa nakon zakazivanja pregleda prikazana je na grafikonu 1.



Grafikon 1. Dužina čekanja kod stomatologa nakon zakazivanja pregleda

Skoro polovina (47.95%) ne zakazuje pregled kod stomatologa, obično čeka 1-3 dana (31.51%) dok obično zakazuju za isti dan (20.55%). ($\chi^2=8.329 < 13.815$) Dobiveni rezultat pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u dužini čekanja kod stomatologa nakon zakazivanja pregleda.

Zdravi zubi zavise od redovnog pregleda kod stomatologa. Zbog toga stomatolog pri svakom pregledu ili popravci zuba, treba da edukuje pacijenta o značaju redovnih pregleda. Rezultati o davanju saveta stomatologa o značaju redovnih pregleda pokazuju da za vreme redovne posete (84.62%) ispitanika dobija savete o značaju redovnih poseta, dok (7.69%) dobija savete u poseti preventivnom centru/savetovalištu, isti broj ispitanika smatra da to nije bilo potrebno. ($\chi^2=76.923 > 13.815$) Dobijeni rezultati potvrđuju da postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

Redovne kontrole, pregledi kod stomatologa, ne garantuju da se neće pojaviti karijes zuba. Redovne kontrole omogućiće da se pristupi pravovremeno dijagnostici i lečenju zuba.

Od ukupnog broja anketirane (75) dece, njih 55 (73,3%) idu redovno na preglede kod stomatologa. Ta deca nemaju karijes jer su na redovnim pregledima kariozni zubi sanirani. Ostala anketirana deca (20-26,7%) koja ne dolaze na redovne preglede kod stomatologa su imala kariozne zube.

Stomatolog pri svakom pregledu, popravci zuba, treba da edukuje pacijenta, sem o značaju redovnih pregleda i da preporuku o značaju pranja/održavanja i upotrebe fluora. Rezultati anketne o davanju saveta stomatologa o značaju upotrebe fluora pokazuju da za vreme redovne posete (87%) dobija savete svog stomatologa o značaju upotrebe fluora a (13%) samo prilikom posete preventivnom centru/savetovalištu. ($\chi^2=25.130 > 10.827$) Davanje saveta stomatologa o značaju upotrebe fluora pokazuju da postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

Redovno pranje, korišćenje fluora u vidu paste, tablete, ne garantuje da se neće pojaviti karijes zuba, ali će prevenirati sigurno. U ispitanjima, rezultati o prisustvu karijesa kod dece koja koriste fluor, njih 53 (70,7%) redovno koriste fluor (paste, tablete,..). Ta deca nemaju karijes jer redovno koriste fluor u nekom obliku. Ostala anketirana deca (22 - 29,3%) koja ne koriste fluor su imala kariozne zube.

Davanje saveta stomatologa o značaju pravilnog pranja zuba, ima veliki značaj u prevenciji bolesti zuba.

Za vreme redovne posete 26 dece (70.27%) dobija savete od svog stomatologa o značaju pravilnog pranja zuba, dok njih 5 (13.51%) dobija savete u poseti preventivnom centru/savetovalištu, a 6 (16.22%) ne dobija savete. ($\chi^2=22.757 > 13.815$). Postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje u davanju saveta stomatologa o značaju pravilnog pranja zuba.

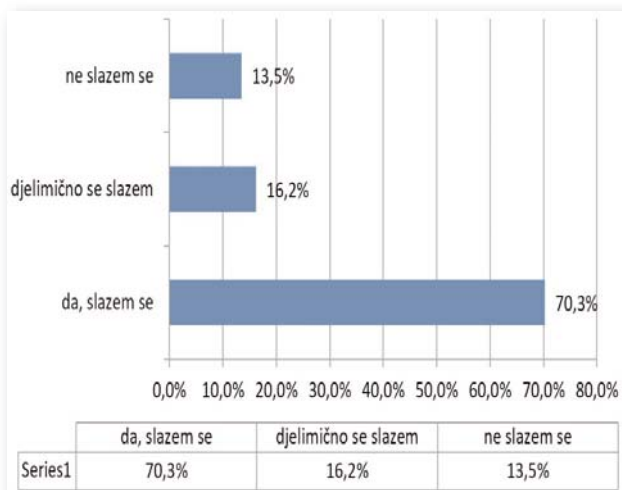
Od ukupnog broja, 75 anketirane dece, njih 53 (70,7%) redovno peru zube. Ta deca nemaju karijes jer redovno peru zube. Ostala anketirana deca koja ne peru redovno zube, su imala kariozne zube. Rezultati su identični kao i kod dece koja redovno koriste fluor u nekom obliku, najverovatnije što sva ta deca koriste zubne paste sa fluorom.

Informisanost stomatologa sa problemima i bolestima pacijenta je različita.

Stomatolog je upoznat sa problemima i bolestima koje ima pacijent (92.42%) dok se svega (7.58%) delimično slaže sa tom konstatacijom.

($\chi^2=47.515>10.827$) U informisanosti stomatologa sa problemima i bolestima pacijenta, postoji statistički značajna razlika u odgovorima na postavljeno pitanje.

Bolestan zub često zahteva hitno lečenje, bez zakazivanja i odgađanja. Mogućnost obavljanja hitnih stomatoloških usluga istog dana je različita, što uslovljava mesto stanovanja, organizovanost stomatološke službe...



Grafikon 2. Mogućnost obavljanja hitnih stomatoloških usluga istog dana

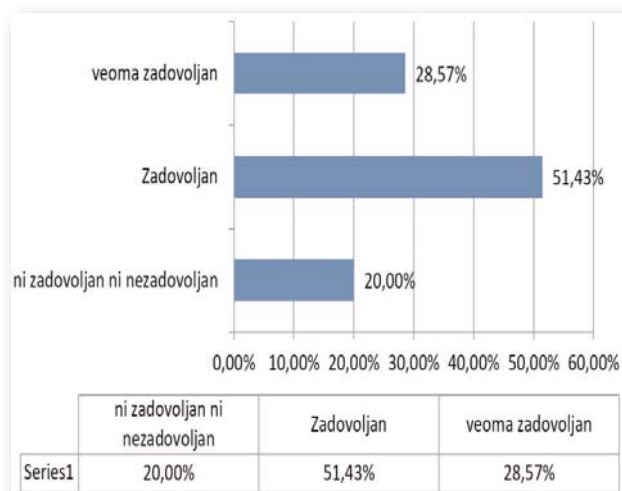
Sa mogućnošću obavljanja hitnih stomatoloških usluga istog dana slaže se (70.3%) ispitanika, delimično se slaže (16.2%) a ne slaže se (13.5%). ($\chi^2=22.757>13.815$) Postoji statistički značajna razlika u mogućnost obavljanja hitnih stomatoloških usluga istog dana.

Najbliži i najodgovorniji saradnik u poslu stomatologa je stomatološka sestra. Ona ponekad daje mišljenje o izboru leka. Zbog toga treba da postoji mogućnost razgovora sa stomatološkom sestrom, konsultovati, dobiti savet, lek... Na ovaj način se može "premostiti" vreme odlaska stomatologu ili izbeći pregled stomatologa. Kolike su to mogućnosti u ispitivanoj seriji, sa mogućnošću razgovora sa stomatološkom sestrom kako bi se izbegao nepotrební odlazak kod stomatologa, slaže se 20 (57.14%) ispitanika, dok se delimično slažu 10 (28.57%). ($\chi^2=10.000<13.815$) Ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima na pitanje za mogućnost razgovora sa stomatološkom sestrom.

Stomatološki pregledi i lečenje se odvijaju u državnim ustanovama i privatnim stomatolo-

škim ambulantomama. U državnim ustanovama pregledi su besplatni, a u privatnim se plaćaju. Ispitivana serija je lečena u državnim ustanovama, jer su svi ispitanici odgovorili da su stomatološki pregledi kod izabranog stomatologa besplatni.

Radom stomatologa pacijent može biti i nemora biti zadovoljan. Razlozi za to su objektivne i subjektivne prirode. U mojoj ispitivanoj seriji je to prikazano grafikonom 3.



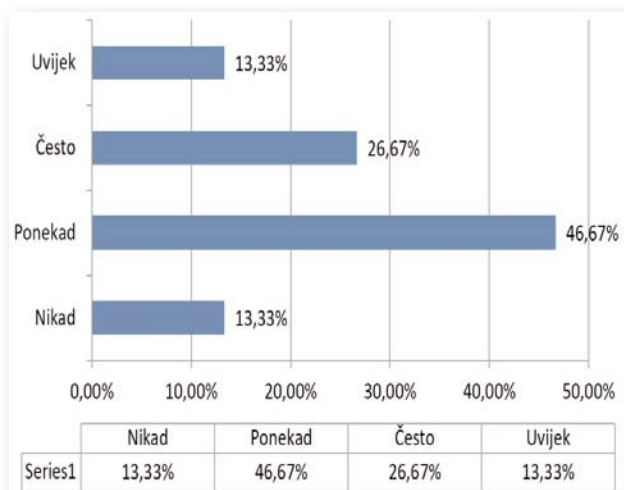
Grafikon 3. Zadovoljstvo stomatološkom zaštitom koja se pruža detetu

Zadovoljno je (51.34%) roditelja, veoma zadovoljno (28.57%), a ni zadovoljno ni nezadovoljno (20%). ($\chi^2=11.086<13.815$) Ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima na pitanje o zadovoljstvu stomatološkom zaštitom koja se pruža detetu.

Deca vole čokolade, keks, bombone... Neka deca uzimaju tzv. rafinirane ugljene hidrate uz obrok a neka između obroka. Više od polovine ispitanika (60%) koristi rafinirane ugljene hidrate uz obrok, a nešto manje od polovine (40%), između obroka. ($\chi^2=3,0<10.827$) Ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima na vreme uzimanja rafiniranih ugljenih hidrata.

Svi se slažu da je redovno pranje zuba najbolja prevencija karijesu. Više od polovine ispitanika 44 (58.67%) redovno pere zube, a nešto manje od polovine 31 (41.33%), neredovno. ($\chi^2=2,25<10.827$) Dobiveni rezultati pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u redovnosti pranja zuba ispitivanog uzorka.

Uzimanje hrane ima uticaj na zdravlje zuba. To se ogleda u čvrstoći hrane, toploti, veličini zalogaja ... Razmišljanje o načinu ishrane i oralnom zdravlju prikazano je na grafikonu 4.



Grafikon 4. Razmišljanje o načinu ishrane i oralnom zdravlju

Isti je broj ispitanika koji nikad i koji uvek razmišljaju o načinu svoje ishrane i njenom uticaju na oralno zdravlje (13,33%). Najveći je broj onih koji ponekad to rade (46,67%). ($\chi^2=22.333>14.860$) Postoji statistički značajna razlika u odgovorima u razmišljanju o načinu ishrane i oralnom zdravlju.

DISKUSIJA

Prilikom izbora stomatologa deteta, vidi se da je dve trećine roditelja biralo stomatologa svom detetu (66.67%).

Manje od godinu dana dete ima istog stomatologa (34.25%).

Posete deteta svom stomatologu u poslednjih 12 meseci, rezultati pokazuju da je dete tri puta posetilo svog stomatologa (42%), 6 puta (44%), a 9 puta (14%).

Rezultati o dužini čekanja kod stomatologa nakon zakazivanja pregleda pokazuju da skoro polovina (47.95%) ne zakazuje preglede kod stomatologa.

Većina ispitanika dobija savete stomatologa o značaju redovnih pregleda, za vreme redovnih poseta (84.62%).

Od ukupnog broja anketirane dece, nije zabeleženo prisustvo karijesa kod dece koja redovno peru zube (70,7%). Rezultati su identični kao i kod dece koja redovno koriste fluor u nekom obliku, najverovatnije što sva ta deca koriste zubne paste sa fluorom.

Većina njih dobija savete od stomatologa o značaju upotrebe fluora za vreme redovne posete (87%) preventivnom centru/savetovalištu.

Nije primećeno prisustvo karijesa kod dece koja redovno koriste fluor (paste, tablete,..) u 70,7% slučajeva.

Savete stomatologa o značaju pravilnog pranja zuba, za vreme redovne posete, dobija (70.27%).

Od ukupnog broja anketirane dece, njih (70,7%) redovno peru zube.

Stomatolog, u većini slučajeva je informisan o problemima i bolestima pacijenta. Stomatolog je upoznat sa problemima i bolestima koje ima pacijent u (92.42%) slučajeva.

Sa mogućnošću obavljanja hitnih stomatoloških usluga istog dana, slaže se (70.3%) ispitanika.

Sa mogućnošću razgovora sa stomatološkom sestrom, kako bi se izbegao nepotrebnog odlazak kod stomatologa, slaže se (57.14%) ispitanika.

Svi ispitanici su odgovorili da su stomatološki pregledi kod izabranog stomatologa besplatni.

Roditelji su iskazali dobro zadovoljstvo stomatološkom zaštitom koja se pruža detetu. Rezultati pokazuju da je zadovoljno (51.34%) roditelja.

Više od polovine ispitanika (60%) koristi rafinirane ugljene hidrate uz obrok, a nešto manje od polovine (40%), između obroka.

Više od polovine ispitanika (58.67%) redovno pere zube

Isti je broj ispitanika koji nikad i koji uvek razmišljaju o načinu svoje ishrane i njenom uticaju na oralno zdravlje (13,33%).

ZAKLJUČAK

Na osnovu mog istraživanja o stanju prevencije karijesa kod školske dece u Kosovsko Pomoravskom okrugu može se zaključiti:

- * Školska stomatološka nega je izuzetno važna i treba nastojati da u interesu budućih generacija opstane.
- * Sva deca imaju ista prava na brigu o zdravlju usta i zuba.
- * Deca treba da imaju besplatnu zdravstvenu zaštitu.
- * Stanje zdravlja stalnih zuba dece školskog uzrasta je bolje, popravljaju se ali može da bude još bolje.
- * Deca koja su imala rani i stalni zdravstveno vaspitni rad o prevenciji karijesa statistički su imali manji broj karioznih zuba.
- * Deca koja redovno dolaze na kontrolu kod stomatologa statistički imaju značajno manje karijesa.
- * Deca bolje održavaju oralnu higijenu pasta- ma za zube sa fluoridima, imaju manje karijesa.
- * Pravovremeno zalivanje fisure, preveniraju karijes.
- * Postoji stručani i vrlo motivisan kadar za ispunjenje ovih ciljeva i zbog toga treba iskoristiti vreme dok su deca školskog uzrasta i učiniti da sa više zdravih zuba uđu u adultno doba, jer sve ovo je investicija za budućnost.

LITERATURA

1. Vulović MD, Beloica D, Gajić M, Stevanović R, Ivanović MD, Carević MR, et al. Preventive dentistry. Belgrade: Naučna knjiga; 2002.
2. Künzel W. Zur Konversion der epidemiologischen Zucker/Karies-Relation in Europa. Oralprophylaxe 2001; 23: 66–9.
3. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents. Pediatr Dent. 2014.
4. Obradović M., Dolić O., Sukara S., Vojinović J., “KARIJES RANOG DETINJSTVA IZAZOVI U PREVENCIJI I LEČENJU”, Beograd, 2015
5. Ivanović M, Vučetić M. Promotion of gingival and periodontal health from early childhood. Stomatološki informator 2006; 12(18):19–23.
6. Zdravković V. Suvremeni koncept u zbrinjavanju karijesa. Sonda. 2014;15(28):78.
7. Ivanović M, Carević M, Marković D, Vulićević Z, Stevanović R, Petrović V, et al. Protocols in dentistry. Belgrade: School of Dentistry; 2009.
8. World Health Organization. Global Oral Health Data Bank. Geneva: World Health Organization; 2001.
9. Stomatološka komora Crne Gore, Organizacija stomatološke zdravstvene zaštite, Podgorica, 2015.
10. World Health Organization. Oral Health Country, Caries for 12- years – olds by Country/ Area WHO Region. Geneva: WHO; 2004.
11. Antić E., Asotić A., “Zdravstveno vaspitanje”, FZF Travnik 2018.
12. Yabao RN, Duante CA, Velandria FV, Lucas M, Kassu A, Naka- mori M, et al. Prevalence of dental caries and sugar consumption among 6-12-y-old schoolchildren in La Trinidad, Benguet, Philippines. Eur J Clin Nutr 2005; 59(12): 1429–38.
13. Škrinjarić I, Čuković-Bagić I, Goršeta K, Verzak Z. Oralno zdravlje u djece - Uloga pedodonta i pedijatra u ranoj prevenciji bolesti. Paediatr Croat. 2010;(54):131-8.
14. de Almeida CM, Petersen PE, André SJ, Toscano A. Changing oral health status of 6- and 12-year-old schoolchildren in Portugal. Community Dent Health 2003; 20(4): 211–6.
15. Cekić-Arambašin A i sur. Oralna medicina. Zagreb: Školska Knjiga; 2005.
16. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Perinatal and Infant Oral Health Care. Pediatr Dent. 2016;38(6)150-3.
17. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Adolescent Oral Health Care. Pediatr Dent. 2015;37(6)151-8.
18. David J, Wang NJ, Astrøm AN, Kuriakose S. Dental caries and associated factors in 12-year-old schoolchildren in Thiruvananthapuram, Kerala, India. Int J Paediatr Dent 2005; 15(6): 420–8.
19. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part1). J Clin Pediatr Dent. 2003; 28:47-52.
20. Kursar S, Kolarec J, Kršek H, Dukić W. Prevalencija karijesa školske djece u Hrvatskoj u usporedbi s europskim zemljama - meta analiza. Sonda. 2014;15(28):58-61.
21. Muratbegović A, Marković N, Kobašlija S, Zukanović A. Oral health indices and molar incisor hypomineralization in 12 year old bosnians. Acta Stomatol Croat 2008.
22. Herrera MS, Medina-Solis CE, Maupomé G. Prevalence of dental caries in 6-12-year-old schoolchildren in Leon, Nicaragua. Gac Sanit 2005; 19(4): 302–6.
23. Honkala S, Honkala E, Rimpelä A. et al. Oral hygiene instructions and dietary sugar advice received by adolescents in 1989 and 1997. Community Dent and Oral Epidemiology, 2002; 30(2): 124.
24. Lingstrom P, Van Houte J, Kashket S. Food starches and dental caries. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(3):366-80.
25. Lingstrom P, Van Houte J, Kashket S. Food starches and dental caries. Crit. Rev Oral Biol Med. 2000;11(3):366-80.

26. Par M, Vučićević-Boras V. Slina kao ogledalo sistemnog zdravlja- uloga sline u dijagnostici sistemnih bolesti. *Sonda*. 2009;10(19):42-6.
27. Pavić S, Lubina L, Čuković-Bagić I. Kariogena i antikariogena hrana. *Sonda*. 2008;9(16):20-2.
28. Long CM, Quinonez RB, Beil HA, Close K, Myers LP, Vann WF Jr, Rozier RG. Pediatricians' assessments of caries risk and need for dental evaluation in preschool aged children. *BMC Pediatr*. 2012;12:49.
29. Pitts NB, Evans DJ, Nugent ZJ, Pine CM. The dental caries experience of 12-year-old children in England and Wales. Surveys coordinated by the British Association for the Study of Community Dentistry in 2000/2001. *Community Dent Health* 2002; 19(1): 46–53.
30. Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Molina-Frechero N, Vallejos- Sánchez AA, Pontigo-Loyola AP, Espinoza-Beltrán JL. Dental caries in schoolchildren aged 6-12 years in Navolato, Sinaloa, México: experience, prevalence, severity and treatment needs. *Biomedica* 2006; 26(2): 224–33.
31. Rugg-Gunn AJ. Nutrition, diet and oral health. The Royal College of Surgeons of Edinburgh. 2001;46(6):320-8.
32. Marshall TA, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore J, et al. The roles of meal, snack, and daily total food and beverage exposures on caries experience in young children. *J Public Health Dent*. 2005; 65(3):166-73.
33. Young DA, Featherstone JD, Roth JR. Curing the silent epidemic: caries management in the 21st century and beyond. *J Calif Dent Assoc*. 2007;35(10):681-5.
34. SOCIO-EKONOMSKI ZNAČAJ I PREVENCIJA KARIJESA RANOG DETINJSTVA Danijela J. Jakšić Gvozdić 1 i Jasmina R. Milovanović *Acta Stomatologica Naissi* Jun June 2014, Vol. 30, br./num. 69 str./p. 1362-1372

THYREOIDITIS FIBROMATOSA RIEDEL - PRIKAZ SLUČAJA

Goran T. Cvetanović, Milan D. Živković

Kabinet za nuklearnu medicinu, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Invazivni fibrozni Ridlov (Riedel) tireoiditis može se definisati kao oboljenje nepoznate etiologije sa agresivnom fibrozom tireoidnog i okolnog tkiva. Etiologija nije poznata, struma postoji više meseci unazad pre nego što izazove lokalne simptome. Simptomi su obično izraženiji nego što se očekuje prema veličini strume i predstavljaju osećaj pritiska u vratu, gušenje, otežano gutanje, suvi kašalj, promenu boje glasa a bol je redak, više je u vidu pritiska. Palpacijom se može naći ekstremno tvrda struma koja zahvata jedan ili oba lobusa i obično nije osetljiva.

Hiruška intervencija je opravdana iz dva razloga da se isključi malignitet i da bi se uklonila opasnost od traheomalacije i kompresije.

Pacijent starosti 46 godina, prvi put se javlja lekaru maja 2016. godine, sa sledećim tegobama: umor, pospanost, povremena promuklost, suva koža, dobija na težini i neredovni menstrualni ciklusi. Urađen je ultrazvuk štitaste žlezde (heteroehogena) i laboratorijske analize FT4= 6.68, TSH= 12.36 i TPO-Ab=660. Klinički nakaz i laboratorijske analize ukazuju na hronični tireoiditis sa hipotireozom, uključena je supstituciona terapija. Nakon mesec dana pacijent dobija jake bolove u predelu štitaste žlezde, javlja se lekaru koji ga upućuje u laboratoriju i na ultrazvučni pregled. Ultrazvukom se uočava štitasta žlezda vrlo izmenjene ehogenosti od hipoehogene do anehogene. Laboratorija pokazuje SE= 98mm/h i CRP= 34mg/l, zaključak je subacutni tireoiditis, pacijent je lečen analgoantipireticima. Nakon tri nedelje dolazi do kliničkog i laboratorijskog poboljšanja SE =25mm/h i CRP= 6,7mg/l. Nastavlja se sa terapijom hipotireoze, koja nije ni obustavljana, ali se uočava rast štitaste žlezde i palpatorno postaje tvrđa.

Zbog sumnje na malignu transformaciju Hashimoto tireoiditisa, pacijent biva upućen endokrinom hirurгу.

Posle adekvatne pripreme pacijent je operisan 16. 8. 2017. godine u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. U otpusnoj listi endokrini hirurg navodi difuzna struma II stepena, izrazito tvrde konzistencije, nejasno ograničena prema okolnim strukturama, imponuje kao Ridlov tireoiditis ili limfom štitaste žlezde. Definitivni histopatološki nalaz glasi: Thyreoiditis Riedel. Uključuje se trajna supstituciona terapija.

Ključne reči: hipotireoza, ridlov thyreoiditis

SUMMARY

Invasive fibrous Ridel (Riedel) thyroiditis can be defined as a disease of unknown etiology with aggressive fibrosis of the thyroid and surrounding tissue. The etiology is unknown, the struma exists several months back before it causes local symptoms. Symptoms are usually more pronounced than expected according to the size of the struma and represent a feeling of pressure in the neck, suffocation, difficulty swallowing, dry cough, change in voice color and pain is rare, more in the form of pressure. Palpation can find extremely hard struma that engages one or both lobes and is usually not sensitive. Surgical intervention is justified for two reasons to rule out malignancy and to eliminate the risk of tracheomalacia and compression.

Patient aged 46, first reported to a physician in May 2016 with the following symptoms: fatigue, drowsiness, occasional hoarseness, dry skin, weight gain and irregular menstrual cycles. Thyroid ultrasound was done (heteroehogenic) and laboratory analyzes FT4 = 6.68, TSH = 12.36 and TPO-Ab = 660. Clinical freak and laboratory analysis indicate chronic thyroiditis with hypothyroidism, substitution therapy included. After a month the patient gets severe pain in the thyroid gland, reports to the doctor who sends him to the laboratory and for an ultrasound examination. Ultrasound reveals the thyroid gland of very altered echogenicity from hypehogenic to anechoic. The laboratory shows SE = 98mm / h and CRP = 34mg / l, the conclusion is subacute thyroiditis, the patient was treated with analgoantipyretics. After three weeks, clinical and laboratory improvement of SE = 25mm / h and CRP = 6.7mg / l. Continued hypothyroidism therapy, which has not been discontinued but has seen growth of the thyroid gland and becomes palpatory.

Due to suspected malignant transformation of Hashimoto thyroiditis, the patient is referred to an endocrine surgeon.

After adequate preparation, the patient was operated on 8/16/2017. at the Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia in Belgrade. In the discharge list, the endocrine surgeon cites grade II diffuse currents, extremely hard consistency, vaguely restricted to surrounding structures, impinging as Ridel's thyroiditis or thyroid lymphoma. The definitive histopathological finding reads: Thyreoiditis Riedel. Permanent substitution therapy is included.

Key words: hypothyroidism, thyreiditis Riedel

UVOD

Invazivni fibrozni, Ridlov (Riedel) tireoiditis može se definisati kao oboljenje nepoznate etiologije sa agresivnom fibrozom tireoidnog i okolnog tkiva. Bolest je ekstremno retka i smatra se da u svom radnom veku doktor vidi jednog do dva pacijenta.¹⁻⁴

Etiologija fibroznog tireoiditisa nije poznata. Hronični limfociti tireoiditis, suprotno ranijim stavovima nikada ne napređuje ka ovoj bolesti. Tokom bolesti tireoidna funkcija je očuvana za razliku o hipotireoidizmu u ranoj fazi limfocitnog tireoiditisa. Nema objašnjenja za fibroblastnu proliferaciju u Ridlovom tireoiditisu. Opisana je udruženost sa fibrozom pljuvačnih žlezdi, fibroznim medijastinitisom, retroperitoneumskom fibrozom, sklerozirajućim holangitisom i pseudotumorima orbite.^{1,3}

Uzrast u kome se javlja je 20 do 70 godina, odnos žene-muškarci je 3:1, struma postoji više meseci unazad pre nego što izazove lokalne simptome.

Simptomi su obično izraženiji nego što se očekuje prema veličine strume i predstavljaju osećaj pritiska u vratu, gušenje, otežano gutanje i suvi kašalj.

Moguća je često promena boje glasa zbog kompresije nerva laryngeusa recurrensa.

Bol je redak, više je u vidu pritiska. Prisustvo i stepen opstrukcije disajnih puteva i digestivne cevi, zavise od invazije okolnih struktura vrata. Obično su simptomi blagi ali su opisani slučajevi teškog stridora, dispneje i disfagije.¹⁻³

Palpacijom se može naći ekstremno tvrda struma koja zahvata jedan ili oba lobusa i obično nije osetljiva. Okolni limfni čvorovi mogu biti uvećani tako da uvek postoji sumnja na malignu prirodu procesa.

Laboratorijski testovi su obično normalni retko mogu odgovarati blagom hipotireoidizmu. Tireoidna autoantitela su obično normalna ili u niskom titru.

Scintigrafija pokazuje hladno polje dok se ultrazvukom nalazi kompaktna masa.

Patohistološka slika je karakteristična i ima patognomonični zanačaj za dijagnozu: intenzi-

vna proliferacija fibroznog tkiva koja potiskuje i zamenjuje parenhim žlezde sa jako izraženom infiltracijom, urastanjem u okolne strukture, mišiće, opne, krvne sudove.^{1,5,6}

Hiruška intrevencija je opravdana iz dva razloga da se isključi malignitet i da bi se uklonila opasnost od traheomalacije i kompresije. Primena kortikosteroida nije opravdana.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 46 godina, prvi put se javlja lekaru maja 2016.godine, sa sledećim tegobama: umor, pospanost, povremena promuklost, suva koža, dobija na težini i neredovni menstrualni ciklusi. Urađen je ultrazvuk štitaste žlezde (štitasta žlezda normalnog položaja i oblika uvećana u celini, nehomogena, heteroehogena, bez fokalnih lezija) sa hormonima: FT4= 6,68, TSH= 12.36 i TPO-Ab=660. Zaključak je hipotireoza na terenu hroničnog tireoiditisa, uključena je supstitucionna terapija. Kontrola je zakazana za dva meseca radi dalje evaluacije.

Nakon mesec dana pacijent dobija jake bolove u predelu štitaste žlezde. Javlja se lekaru koji ga upućuje u laboratoriju i na ultrazvučni pregled. Ultrazvukom se uočava štitasta žlezda vrlo izmenjene ehogenosti od hipoehogene do anehogene. Laboratorija pokazuje SE= 98mm/h i CRP= 34mg/l. Scintigrafija sa 99mTc-pertehnetatom: prazan scintigram. Zaključak je subacutni tireoiditis, u terapiji je uključen brufen od 400mg 3x 1,10 dana, uz gastroprotekciju. Nakon tri nedelje uočava se kliničko i laboratorijsko poboljšanje SE =25mm/h i CRP= 6,7mg/l. Nastavlja se sa terapijom hipotireoze koja nije ni obustavljena. Nakon dva meseca od sanacije subacutnog tireoiditisa pacijent uočava rast štitaste žlezde, bez nekih značajnih tegoba, javlja se na pregled gde se palpatorno detektuje tvrda i bezbolna štitasta žlezda. Hormoni su u granicama referentnih vrednosti a na ultrazvuku heteroehogena žlezda bez jasnih fokalnih lezija.

Zbog sumnje na eventualnu malignu alteraciju na terenu Hashimoto tireoiditisa, pacijent biva upućen endokrinom hirurгу.

Posle adekvatne pripreme, pacijent je operisan 16. 8. 2017. godine u Centru za endokrinu

hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. U otpusnoj listi endokrini hirurg navodi difuzna struma II stepena, izrazito tvrde konzistencije, nejasno ograničena prema okolnim strukturama, imponuje kao Ridlov tireoiditis ili limfom štitaste žlezde. Definitivni histopatološki nalaz glasi: Thyreoiditis Riedel.

Uključuje se trajna supstituciona terapija.

DISKUSIJA

Fibrozni Ridlov tireoiditis je sa niskom incidencijom, retko se na njega misli i malo radova ima na ovu temu, prof. Trbojević navodi da jedan lekar u svom prosečnom radnom veku vidi jednog pacijenta.¹ Ako štitasta žlezda u kratkom vremenskom periodu počne da raste i postaje tvrđa obično se radi o malignoj transformaciji, ali u krajnjoj liniji treba misliti na fibrozni tireoiditis.

Harisson u svojoj knjizi navodi da je ridlov tireoiditis retka bolest koja se tipično pojavljuje u sredovečnih žena.¹⁻⁴ Pojavljuje se kao postepen porast strume sa lokalnim simptomima zbog kompresije jednjaka, traheje, vratnih vena ili povratnog grkljanskog živca. Gusta fibroza zamenjuje tireoidno tkivo i može da se prostire i izvan kapsule žlezde. Uprkos ovako velikim histološkim promenama funkcija žlezde ne mora biti izmenjena. Struma je tvrda, neosetljiva, fiksirana i asimetrična, tako da se često postavlja sumnja na malignitet. U dijagnozi je neophodna punkciona biopsija tankom iglom. Lečenje je operativno i služi radi uklanjanja kompresivnih simptoma. Treba znati da postoji veza između Ridlovog tireoiditisa i idiopatske fibroze na drugim mestima: retroperitoneum, medijastinum, bilijarno stablo, pluća i orbite.^{1,5,6}

Aghaei Tabriz⁷ u svom radu postavlja pitanje: da li je operativna terapija korisna kod ridlovog tireoiditisa?

On sa grupom autora navodi da je u toku operacije štitaste žlezde zbog ridlovog tireoiditisa nemoguće, a ne oštetiti okolne strukture na vratu. Hirurzi navode da je hirurgija štitaste žlezde ustvari hirurgija paraštitastih žlezdi i nervusa laryngeusa recurrensa. Zbog autoimune geneze terapija kortikosteroidima je terapija izbora nakon

lokalne dekompresije. Kortikosteroidi se mogu dati kao monoterapija ili u kombinaciji sa tamoxifenom (indukcija transformacionog faktora rasta-beta), što izaziva inhibiciju proliferacije fibroblasta.⁷ Aghaei ističe obavezni individualni pristup, što se tiče tireoidektomije odnosno treba razmotriti korist i štetu od operacije. Zaključak je iz njihove studije ako su prisutne izražene kompresivne smetnje operacija je metoda izbora, a kombinovana imunospresivna terapija je prikladnija kada su minimalne smetnje.

U radu Few J. i saradnika⁸ prikazan je tretman pacijenata sa Ridlovim tireoiditisom tamoxifenom. Zaključak je tamoxifen se pokazao kao najefikasnija terapija za inhibiciju Ridlovog tireoiditisa. Efikasnost tamoxifena se objašnjava mehanizmom pomoću koga se stimuliše oslobađanje transformacionog faktora rasta-beta, koji inhibira fibroblastičnu proliferaciju karakterističnu za Ridlov tireoiditis.

U literaturi su bolesnici sa Ridlovim tireoiditom opisivani kao pojedinačni slučajevi, ali postoje dve, delimično preklapajuće, serije slučajeva koji uključuju 21 i 6 pacijenata, retrospektivno.⁹⁻¹² Stoga je Falhammarova studija koja opisuje njihovo iskustvo, jedna od većih studija ovog veoma retkog stanja. Dijagnoza nije mogla biti unapred postavljena, nego na osnovu kliničke slike, biopsije tankom iglom i pozitronsko emisijom tomografa sa fluorodeoksiglukozom. Zbog sumnje na malignitet i kompresivne smetnje savetovana je operacija kada je i postavljena histopatološka dijagnoza ridlovog tireoiditisa, jer ne postoje jasni dijagnostički kriterijumi. Citologija nije uvek pouzdana, ne može dokazati invazivnu prirodu fibroze, a što može izazvati nesigurnost da li je stanje fibrozirajuća varijanta Hašimotove bolesti.

Biopsije sa više iglica pružile bi više informacija, ali uglavnom se ne zagovaraju zbog nelagodnosti i potencijalnih nuspojava povezanih sa takvim postupkom. Češće se dijagnoza ridla postavlja nakon histološkog pregleda resekovanog tkiva štitne žlezde. Otkrića poput fibroze i okluzivnog flebitisa govore u korist ridlovog tireoiditisa i u slučajevima povišenja IgG4 (imunoglobulin G) - pozitivnih plazma ćelijama sa

odnosom IgG4 > 40%.¹³ Međutim, ekstratiroidne manifestacije upalnog procesa ostaju najpouzdaniji kriterijumi za ovu bolest.

Falhammar i autori⁹ zaključuju nakon njihove studije steroidi mogu prikriti težinu bolesti, hirurgija kod ovih pacijenata koristi se samo za ublažavanje simptoma pritiska, ali nije primarni način lečenja, jer su fibroza tkiva i rizici od hirurških komplikacija: hipoparatiroidizam ili oštećenje n recurensa povećani.

Obično se hipotireoza ne opisuje u ridlu, ali se postepeno razvija jer štitna žlezda postaje sve više i fibrotična. Od njihovih pacijenata, pet ih je već imalo hipotireozu u vreme dijagnoze RT, a jedan je u početku lečen radiojodom zbog toksičnog adenoma. Tireoperoksidazna i tireoglobulinska antitela su povišena kod čak 90% pacijenata sa ridlom¹⁰, ali postavlja se pitanje da li su oni markeri bolesti.

Da li je u svim slučajevima, bolest povezana sa IgG4 ili da li drugi pokretači upale mogu imati istu kliničku sliku trenutno nije poznato. U njihovoj grupi samo je jedan pacijent imao jasan odnos IgG4 / IgG preko 40%, što je sugerisalo u pravcu ridla ali je patolog kao alternativnu dijagnozu kod jednog pacijenta predložio fibrozirajuću varijantu Hashimota. Međutim, ekstratiroidna invazija inflamatornih ćelija dogodila se u četiri slučaja, invazija skeletnih mišića, u paratiroidne ili u druga tkiva na vratu su nalazi koji su u skladu sa ridlom⁹. Bilo je diskusije o dijagnozi i povezanosti između ridlovog tireoiditisa, fibrozirajuće varijante Hašimoto tireoiditisa i trećeg novo opisanog entiteta IgG4, povezanog sa Hašimoto tireoiditisom¹⁴, gde dve poslednje dele neke karakteristike sa ridlom. Ako su ove dve fibrozirajuće bolesti odvojene ili su varijante iste bolesti, a u slučaju sa klinike Maio nije bilo razlike u infiltraciji IgG4 između pacijenata sa fibrozirajućom varijantom Hashimotove hipotireoze i onih sa Ridlovim tireoiditisom¹². Autori nagađaju da varijanta Hašimoto može biti rana manifestacija koja bi mogla da napreduje do Ridla.

IgG4-bolesti mogu sistemski uticati, prethodno su opisane i druge varijante fibroze u organima kao što su medijastinum, pankreas i pseudotumor u orbiti koji se razvijaju kod oko trećine pacijenata sa Ridlom¹¹. Jedan od načina da se pronađu vantireoidne manifestacije je pozitronsko emisiona tomografija sa obeleženom fluoro-deoksiglukozom, odnosno može se registrovati povećani metabolizam glukoze u aktivnoj upali, što takođe može biti od koristi tokom praćenja.¹⁵

Kako je Ridlov tireoiditis retka bolest, nisu vršena prospektivna ispitivanja ili randomizirana kontrolna ispitivanja, već se na osnovu izvještaja o slučajevima zagovaraju različiti postupci lečenja⁹, obično se daju glukokortikoidi¹⁶ sa dozama do 100 mg prednizolona dnevno. U većini slučajeva nalazimo brz odgovor na lečenje glukokortikoidima, što je takođe bilo zaključak Falhammara i saradnika⁹. Tamoksifen se koristi u monoterapiji ili kao dodatak, kada glukokortikoidi ne uspeju, to može ublažiti simptome i postići smanjenje gušavosti¹¹, doze su između 10 i 20 mg dnevno. Od njihovih pacijenata četiri su lečena tamoksifenom, od kojih su dva ranije lečena glukokortikoidima a mofetil mikofenolat je primenjen u jednom slučaju. Ova terapija inhibira proliferaciju T i B-limfocita i proizvodnju antitela, ranije je korišćena u slučaju Ridlovog tireoiditisa rezistentnih na glukokortikoide i tamoksifen.¹⁷ U drugim slučajevima bolesti povezanih sa IgG4 i rezistencije na glukokortikoide i tamoksifen, korišćen je rituximab, pembrolizumab ili nivolumab.

Falhammar i saradnici su zaključili, Ridlov tireoiditis se manifestuje unutar štitne žlezde i u susedna tkiva, gde izaziva postepenu fibrozu tkiva, što dovodi do bola i hipotireoze, a u nekim slučajevima i do hipoparatiroidizma i paralize glasnica. Glukokortikoidi su i dalje osnovna terapije. Važno je pratiti da li postoji fibroza u drugim organima. Imunohistohemija može pomoći ako su u plazmi povećani IgG4, fibrozu i skleroze treba očekivati u drugim organima.

ZAKLJUČAK

Ridlov tireoiditis je retka bolest, lekar vidi u svom radnom veku jednog pacijenta.

Kada štitasta žlezda postaje sve tvrđa na pregledima, a uz to pacijent ima simptome hipotireoidizma i naročito kompresivne smetnje treba sumnjati na malignitet ili bolju varijantu - ridlov tireoiditis. Operacija je metoda izbora.

LITERATURA

1. Trbojević B.: Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, Beograd, 1998.
2. Lepšanović L., Kovač T.: Endokrinologija. Savremena administracija, Beograd, 1996.
3. Harrison TR.: Principi interne medicine, prvo hrvatsko izdanje. Placebo, Split, 2001.
4. Ilic S.: Interna medicina. Prosveta, Nis, 2004.
5. Stefanović LJ., Borota R.: Nuklearna medicina. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
6. Paunković N., Paunković J.: Tireologija kroz poglavlja i vreme. Megatrend Beograd, Beograd, 2004.
7. Aghaei Tabriz N et al.: Ridlov tireoiditis-Da li je operativna terapija korisna? 127 kongres nemačkog hiruškog društva. Berlin, 20-23.4.2010.
8. Few J., Thompson NW., Angelos P., Simeone D., Giordano T., Reeve T.: Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery*. 1996;120(6):993-998.
9. Falhammar H., Juhlin C., Barner C., Catrina B., Karefylakis C., Calissendorff.: Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*. 2018; 60(1):185-192.
10. Hennessey JV.: Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(10):3031-3041.
11. Graham A., Gilliland IC.: Riedel's thyroiditis. *Br. Med. J.* 1959;2(5146):225-226.
12. Fatourechi MM., Hay ID., McIver B., Sebo TJ., Fatourechi V.: Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid*. 2011;21(7):765-772.
13. Stan MN., Sonawane V., Sebo TJ., Thapa P., Bahn RS.: Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin. Endocrinol.* 2017;86(3):425-430.
14. Deshpande V., Zen Y., Chan JK., et al.: Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012;25(9):1181-1192.
15. Li Y, Bai Y, Liu Z., et al.: Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol. Int.* 2009;59(9):636-641.
16. Drieskens O., Blockmans D., Van den Bruel A., Mortelmans L.: Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis: positron emission tomographic findings. *Clin. Nucl. Med.* 2002;27(6):413-415.
17. Vaidya B., Harris PE., Barrett P., Kendall-Taylor P.: Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad. Med. J.* 1997;73(866):817-819.
18. Levy JM., Hasney CP., Friedlander PL., Kandil E., Kahn MJ.: Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(1):105-107.

KONGENITALNA OPSTRUKCIJA NAZOLAKRIMALNOG DUKTUSA KAO RIZIK FAKTOR ZA ANIZOMETROPIJU

Gordana Stanković-Babić^{1,2}, Vesna Kostovska², Milena Vujanović²,
Kristina Mitić¹, Jelena Branković¹, Marta Petrović¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

² Klinika za očne bolesti, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Uvod: Kongenitalna opstrukcija nazolakrimalnog duktusa (Congenital nasolacrimal duct obstruction, CNLDO) javlja se kod 15% odojčadi, a karakteriše konstantnom epiforom i intermitentnom sekrecijom na jednom ili oba oka. Po mišljenju nekih autora, postoji veći rizik za nastanak ambliopije kod dece sa kongenitalnom opstrukcijom nazolakrimalnog duktusa u odnosu na normalnu populaciju.

Cilj rada: Cilj ovog rada bio je predstavljanje refrakcijskih anomalija kod dece koja su imala i lečena su ispiranjem i sondiranjem zbog kongenitalne opstrukcije nazolakrimalnog duktusa.

Materijal i metode: U periodu od 6 meseci protekle godine na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Niš, pregledano je sto trideset i dvoje dece sa ambliopijom ili strabizmom od kojih je njih četrdeset dvoje prethodno lečeno zbog CNLDO. Realizovan je kompletan oftalmološki pregled (vidna pažnja i /ili subjektivna oštrina vida, objektivna refrakcija oka u cikloplegiji, ispitivanje pokretljivosti bulbusa, test pokrivanja, pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka).

Rezultati: Kod dvadeset četvero dece postavljena je dijagnoza anizometrije >1,5D sa ambliopijom (n=15) ili bez ambliopije (n=9). Kod 21 deteta bila je prisutna anizometrija (87,5%), kod njih troje anizometrija (12,5%). Sferni ekvivalent očiju sa CNLDO bio je značajno viši nego ekvivalent kontralateralnog oka.

Zaključak: Zbog visoke učestalosti anizometrije kod dece sa CNLDO, važno je uputiti ovu decu na proveru refrakcionog statusa oka, kao i kompletno oftalmološko ispitivanje, a u cilju prevencije ambliopije.

Ključne reči: kongenitalna opstrukcija nazolakrimalnog duktusa; refrakcijske anomalije; ambliopija

SUMMARY

Introduction: Congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO) has been reported to affect 15% of infants and is characterized by constant epiphora and intermittent discharge in one or both eyes. Some authors reported a greater than expected rate of amblyopia risk factors among patients with CNLDO in comparison to normal population.

The Aim: The aim of this work was to present refractive errors that were found in children who had CNLDO and were treated by NLD irrigation and probing.

Material and Methods: In a period of six months in the Eye Clinic-Clinical center of Nis, one hundred thirty-two children were examined aged two to five years because of amblyopia or strabismus, of which forty-two were previously treated for CNLDO. A complete ophthalmological examination was performed (visible attention and / or subjective visual acuity, objective reflection of the eye in cycloplegia, eye movement testing, cover test and anterior and posterior segment findings).

Results: Twenty-four children were diagnosed anisometropia >1,5D with amblyopia (n=15) or without (n=9) amblyopia. Twenty-one of them had a hyperopic anisometropia (87.5%) and three of them had myopic anisometropia (12.5%). Spherical equivalent of the eyes with CNLDO were significantly greater than those of the contralateral eyes.

Conclusion: Because of the high incidence of anisometropia in children with CNLDO, it is important to instruct these children to check the refractive eye status, as well as complete ophthalmological examination, in order to prevent amblyopia.

Key words: congenital nasolacrimal duct obstruction; refractive error; amblyopia

Uvod

Kongenitalna opstrukcija nazolakrimalnog duktusa (Congenital nasolacrimal duct obstruction, CNLDO) karakteriše se konstantnom epiforom i intermitentnom sekrecijom na jednom

ili oba oka. Kod oko 90% dece uzrasta do godinu dana dolazi do spontane rezolucije na primenjen konzervativni metod lečenja (antibiotici, suve tople obloge, masaža regije suzne kese). Ponekad je uz navedenu terapiju potrebno ispiranje i sondiranje suznih puteva tokom prve godine, a svakako kod starije dece ukoliko simptomima traju i posle prve godine života.¹⁻³ Prema

Adresa autora: **Doc. dr Gordana Stanković-Babić**, oftalmolog,
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu i Klinika za očne bolesti
Klinički centar Niš. E-mail: gordanasb@mts.rs

saopštenjima iz literature^{4,13}, postoji veći rizik za nastanak ambliopije kod dece sa kongenitalnom opstrukcijom nazolakrimalnog duktusa, posebno podvrgnutih ispiranju i sondiranju nazolakrimalnog duktusa⁸, u odnosu na populaciju dece istog uzrasta bez CNLDO. Cilj ovog rada bila je predstavljanje refrakcionih anomalija kod dece koja su imala kongenitalnu opstrukciju nazolakrimalnog duktusa, a lečena su konzervativno i ispiranjem/sondiranjem.

Materijal i metode

Uvidom u dokumentaciju Kabineta za ortoptiku i pleoptiku Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Niš, u šestomesečnom periodu protekle godine pregledano je sto trideset i dvoje dece sa ambliopijom ili strabizmom, od kojih je njih četrdeset dvoje prethodno lečeno zbog CNLDO (uzrast 0 do 4 godina, 14M:10Ž). Realizovan je kompletan oftalmološki pregled: procena vidne oštine (dete prati igračku, izvor svetlosti za najmlađe ispitanike, preko provere vida pomoću optotipa u vidu sličica primerenih uzrastu deteta na udaljenosti od 3 m), posmatranje vidne pažnje u deteta, položaja očiju, abnormalnosti lica, položaj glave, biomikroskopija (Carl Zeiss, Germany), ortopotički pregled, određivanje refrakcionog statusa korišćenjem trakastog retinoskopa (Heine beta 200, Germany) i skijaskopskih lenjira u cikloplegiji (sol. Atropin 025% 2x1 kap u svako oko tokom tri dana pre pregleda), indirektna oftalmoskopija (indirektni oftalmoskop - Heine500, Germany, lupa 20D). Rezultati su izraženi u obliku sfernog ekvivalenta (SE, sferna komponenta plus polovina moći cilindra). Miopija je definisana kao $SE \geq -1.0D$. Emotropija je definisana kao $SE < -1.0D$ i $< +2.0D$. Anizotropija je definisana kao značajna, kada je razlika između očiju bila $\geq 1D$. Kontinuirani podaci su dati kao medijane (opseg), a kategorički podaci su dati u procentima.

Rezultati

Od ukupno 132 dece, četrdeset dvoje je prethodno lečeno zbog kongenitalne opstrukcije nazolakrimalnog duktusa. Od toga je njih dvadeset četvoro sa anizotropijom, uzrasta 0-4 godine

(najmlađi pacijent 6 meseci, najstariji uzrasta 4 godine) i to 14 dečaka: 10 devojčica. Problem sa CNLDO kod svih ispitanika bio je jednostran, zastupljen na desnom oku kod 11 ispitanika (46%) i levom oku kod 13 ispitanika (54%) (tabela 1). Sagledavana deca imala su anizotropiju $>1,0D$, među njima je sa ambliopijom bilo $n=15$; 62,5% i bez ambliopije $n=9$; 37,5% ispitanika. Od toga dvadeset i jedno dete je imalo anizohipermetropiju (87,5%) sa sfernim ekvivalentom $6+/-1,5D$. Troje dece (12.5%) imalo je anizomiopiju sa sfernim ekvivalentom $6 +/-2D$. (tabela 2.)

Tabela 1. Zastupljenost očiju u dece sa CNLDO

CNLDO /oko	Broj dece N (%)
Oba oka	0 (0%)
Desno oko	11 (46%)
Levo oko	13 (54%)

Jedanaestoro od dvadeset četvoro dece imalo je teže oblike hipermetropije ($> +4D$), a troje je imalo teže oblike miopije ($>-3D$). Srednja razlika refrakcionih anomalija u vreme postavljanja dijagnoze za pacijente sa anizotropnom ambliopijom bila je 2D (opseg 2- 4,75D), a za pacijente koji imaju samo anizotropiju 1D (opseg 2-3D). Sferni ekvivalent refrakcije oka sa kongenitalnom opstrukcijom nazolakrimalnog duktusa bio je značajno viši od ekvivalenta kontralateralnog oka.

Tabela 2. CNLDO i anizotropija (sa i bez ambliopije)

Tip anizotropije	CNLDO	Ukupno
Anizohipermetropija $> +4D$ sa ambliopijom	11	45,83%
Anizohipermetropija $\leq +4D$	10	41,66%
Anizomiopija sa ambliopijom $> 3- D$	3	12,5 %
Σ	24	100%

Šest pacijenata (25%) imalo je strabizmičku ambliopiju, a jedan pacijent (4,1%) deprivacionu ambliopiju (cong. cataracta).

Diskusija

Suzno nosni kanal kanalizuje se u 8. mesecu fetalnog života, od proksimalnog ka distalnom kraju, pa bi na rođenju ovaj proces trebalo da bude okončan; ukoliko to nije slučaj, može postojati opstrukcija bilo gde u nazolakrimalnom kanalu na putu oticanja suza (Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction, CNLDO). Suzni putevi mogu da se kanalizuju tokom prve godine života u 96%, a tokom druge godine života u 60% slučajeva. Klasično je perzistencija valvule Hasneri postpartalno najčešći razlog za postojanje prepreke u oticanju suza, sa stvaranjem uslova za stagnaciju bakterija i upalu suzne kesice (Dacryocystitis neonatorum).¹⁻³ Procenat zastupljenosti CNLDO varira prema literarnim podacima od 5% do 15% u sve novorođene dece.¹ Karakteriše se konstantnom epiforom i intermitentnom sekrecijom na jednom ili na oba oka. Pogoršava se kada je hladno i vetrovito vreme ili postoji upala gornjih respiratornih puteva u dece. Ukoliko se CNLDO ne reši spontano konzervativnim metodom, pristupa se proceduri ispiranja i sondiranja suznih puteva tokom prve godine života koja je delotvorna u > 90%, tokom druge godine u 90% slučajeva, a potom se smanjuje na 80% tokom treće, 70% tokom četvrte i 40% tokom pete godine života. Nekad je potrebno i operativno lečenje ovog zdravstvenog problema deteta.¹⁻³

Svakako deca koja su imala CNLDO zahtevaju dalje oftalmološko praćenje, zbog mogućnosti razvoja refrakcionih anomalija, posebno anizometropije.⁴⁻¹³

Slabovidost ili ambliopija podrazumeva senzorni poremećaj vida nastao zbog nemogućnosti razvoja vidne oštine na jednom ili oba oka. Ukoliko ne postoje organske promene koje bi mogle da objasne smanjenje oštine vida reč je o funkcionalnoj ambliopiji, koja se razvija najčešće kod dece koja imaju strabizam i /ili refrakcione anomalije. Refrakcione anomalije su razlog slabovidosti ukoliko postoji: bilateralna hipermetropija > +4D; bilateralna miopija > -3 D; bilateralni astigmatizam >1,5D; anizohipermetropija >0,75D; anizomiopija >2D; anizoastigmatizam >0,75D. Nasuprot strabizmičkoj i de-

privacionoj ambliopiji, anizometropna ambliopija je mnogo češće asimptomatska i dijagnostikovana u starijoj dobi. Samo 15% pogođene dece je dijagnostikovano pre pete godine života. Dubina ambliopije je povezana sa težinom anizometropije. Neki autori⁵⁻¹⁰ saopštili su veću stopu rizika od ambliopije među pacijentima sa CNLDO koja u zavisnosti od veličine uzorka ispitanika varira od 3,8%¹⁰, preko 5,5%⁹, zatim 9,46%⁶ do 22%⁵ u poređenju sa normalnom populacijom gde je ambliopija zastupljena sa 3,1-3,6%.¹³ Ima i autora koji za ambliogeni faktor posebno ističu neophodnost ispiranja i sondiranja suznih puteva kao vid terapije CNLDO.¹⁰

Efekat kongenitalne opstrukcije nazolakrimalnog duktusa na refrakcioni status novorođenčadi i dece preverbalnog uzrasta, kao i povezanost sa ambliopijom su kontroverzni. Iako se 90% ovakvih opstrukcija reši spontano tokom prve godine života, smatra se da prisustvo obilnog suznog meniskusa, mukopurulentnog iscedka preko rožnjače, kao i masti koja se koristi u terapijske svrhe u toku najkritičnijeg perioda maturacije vida, može biti potencijalni uzrok ambliopije. Makar je veličina sagledavanog uzorka naši pacijenata mala u odnosu na saopštenja drugih autora⁴⁻¹³, istraživanje je pokazalo prisustvo refrakcionih anomalija i ambliopije, posebno anizohipermetropije sa ambliopijom, kod dece koja su imala i bila lečena od kongenitalne opstrukcije nazolakrimalnog duktusa.

Preporuka je s toga da se deca sa CNLDO podvrgnu kompletnom oftalmološkom pregledu sa proverom refrakcije oka u cikloplegiji najkasnije u uzrastu do 3 godine. Anizometropija je inače teška za lečenje. Rana detekcija problema pruža više šansi za lečenje slabovidosti koju anizometropija sobom nosi.

Zaključak

Zbog visoke učestalosti anizometropije kod dece sa CNLDO, važno je uputiti ovu decu na proveru refrakcionog statusa oka, kao i kompletno oftalmološko ispitivanje u cilju prevencije ambliopije.

Literatura

1. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Sec. 6. Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2015-2016.
2. Schnall BM. Pediatric nasolacrimal duct obstruction. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:421-4.
3. Memon MN, Siddiqui SN, Arshad M, Altaf S. Nasolacrimal duct obstruction in children: Outcome of primary intubation. *J Pak Med Assoc* 2012;62:1329-32.
4. Kipp MA, Kipp MA Jr., Struthers W. Anisometropia and amblyopia in nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS* 2013;17:235-8.
5. Matta NS, Silbert DI. High prevalence of amblyopia risk factors in preverbal children with nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS* 2011;15:350-2.
6. Piotrowski JT, Diehl NN, Mohny BG. Neonatal dacryostenosis as a risk factor for anisometropia. *Arch Ophthalmol* 2010; 128 :1166-9.
7. Simon JW, Ngo Y, Ahn E, Khachikian S. Anisometropic amblyopia and nasolacrimal duct obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;46:182-3.
8. Ozgur OR, Sayman IB, Oral Y, Akmaz B. Prevalence of amblyopia in children undergoing nasolacrimal duct irrigation and probing. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:698-700.
9. Esharagi B, Akbari MR, Shahsanaei A, Assari R, Mirohammadsadeghi A. The prevalence of amblyogenic factors in children with persistent CNLDO. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov;252(11):1847-52.
10. Chalmers B, Griffiths PG. Is congenital nasolacrimal duct obstruction as risk factor for the development of amblyopia? *Br Orthopt J* 1996;53:29-30.
11. Siddiqui S, Mansoor H, Asif M, Wakeel U, Saleem A. Comparison of Anisometropia and Refractive Status in Children With Unilateral and Bilateral Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016; 53: 168-172.
12. Ramkumar VA, Agarkar S, Mukherjee B. Nasolacrimal duct obstruction: Does it really increase the risk of amblyopia in children? *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(7):496-9.
13. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol* 2005;50:123-66.

FOURNIEROVA GANGRENA - PRIKAZ SLUČAJA

Milomir Tufegdžić¹, Vladimir Vasić¹, Jovan Petrović², Jovan Hadži-Đokić³

¹ KO Urologije, Kliničko bolnički centar "Zvezdara", Beograd

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

³ Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd

SAŽETAK

Uvod. Fournierova gangrena (FG) je vrsta nekrotizirajućeg fasciitisa perinealne, genitalne i perianalne regije koja ima brz, progresivan i potencijalno fatalan tok. Nekrotizirajuća infekcija mekog tkiva, izazvana polimikrobnom infekcijom dovodi do obliterativnog endarteritisa subkutanih arterija. Najčešći predisponirajući faktori su dijabetes melitus i prekomerno konzumiranje alkohola, koji su prisutni kod 20-70% pacijenta.

Prikaz slučaja. Šezdesetpetogodišnji muškarac se javio urologu zbog otoka penisa, skrotuma i eritema celokupne urogenitalne regije, bola u skrotumu, nekroze kože skrotuma, krepitacija potkože, izrazito neprijatnog mirisa i povišene telesne temperature do 39 stepeni. Pacijent boluje od Diabetes Mellitus-a, na insulunskoj terapiji poslednjih deset godina, hipertenzije i angine pectoris. Empirijski je ordinirana trojna antibiotska (cefalosporini treće generacije, aminoglikozidi i metronidazol), rehidratantna i simptomatska terapija. Potom je bolesnik podvrgnut ekstenzivnom hirurškom debridmanu penisa, skrotuma i suprapubične regije sa plasiranjem drenova. Nalaz urinokulture je pokazao prisustvo Escherichia-e coli i Pseudomonas-a, bakterije su bile senzitivne na ordinirane antibiotike, dok je hemokultura ostala sterilna. Pacijent je otpušten nakon četiri nedelje.

Zaključak. Ključ uspešnog tretmana FG jeste rana dijagnoza i terapija koja podrazumeva agresivan hirurški debridman, antibiotsku terapiju, boravak u hiperbaričnoj komori i pravilnu negu rane.

Ključne reči: Fournierova gangrena, nekrotizirajući fasciitis, polimikrobna infekcija

SUMMARY

Introduction. Fournier's gangrene (FG) is a type of necrotizing fasciitis of the perineal, genital and perianal region that has a fast, progressive and potentially fatal current. Necrotizing soft tissue infection caused by a polymicrobial infection leads to obliterative endarteritis of the subcutaneous arteries. The most common predisposing factors are diabetes mellitus and excessive alcohol consumption, which are present in 20-70% of patients.

Case report. The sixty-five-year-old man presented to the urologist due to the penile and scrotum edema and pain, erythema of the entire urogenital region, necrosis of the scrotum skin, subcutaneous vomiting, unpleasant odor and body temperature up to 39 degrees. The patient is suffering from Diabetes Mellitus, on insulin therapy for the last ten years, hypertension and angina pectoris Triple antibiotic therapy was administered empirically (third generation cephalosporins, aminoglycosides and metronidazole), rehydration and symptomatic therapy. The patient is then admitted to extensive surgical debridement of the penis, scrotum and suprapubic region with the placement of the drains. Urinoculture finding showed the presence of Escherichia coli and Pseudomonas, bacteria were sensitive to administered antibiotics, while the hemoculture remained sterile. The patient was dismissed after four weeks.

Conclusion. The key to successful FG treatment is early diagnosis and therapy that involves aggressive surgical debridement, antibiotic therapy, staying in a hyperbaric chamber and proper wound care.

Key words: Fournier's gangrene, necrotizing fasciitis, polymicrobial infection

UVOD

Fournierova gangrena (FG) je vrsta nekrotizirajućeg fasciitisa perinealne, genitalne i perianalne regije koja ima brz, progresivan i potencijalno fatalan tok. Kao i kod drugih nekrotizirajućih infekcija mekog tkiva, inflamacija i edem, izazvani polimikrobnom infekcijom dovode do obliterativnog endarteritisa subkutanih

arterija. FG je retko oboljenje, čija incidenca iznosi 1.6 slučajeva na 100.000 muškaraca godišnje. Prosečna starost bolesnika sa FG je 50,9 godina, a odnos između muškaraca i žena je 10:1. Stopa smrtnosti varira od 0% do 88%.^{1,2} Najčešći predisponirajući faktori su dijabetes melitus i prekomerno konzumiranje alkohola, koji su prisutni kod 20-70% pacijenta. Stanje se pogoršava i lošom higijenom pacijenta.³ Drugi faktori rizika podrazumevaju steroidnu terapiju, HIV infekciju, srčane poremećaje, sistemski lu-

Adresa autora za korespondenciju: dr Vladimir Vasić, KO Urologije, Kliničko bolnički centar "Zvezdara", Beograd.
E-mail:vladimirvasic@gmail.com

pus eritematozus, bubrežnu insuficijenciju, bolesti perifernih arterija, limfoproliferativna oboljenja, malignitete i hemoterapiju.⁴ Lokalni faktori podrazumevaju urološka oboljenja (urološka hirurgija, infekcija urinarnog trakta, parafimoza, striktura uretre, traumatska kateterizacija), anorektalnu patologiju i dermatološka oboljenja.

Polimikrobna priroda FG, uključujući i aerobne i anaerobne bakterije dovodi do stvaranja različitih egzotoksina i enzima kao što su kolagenaza, heparinaza, hijaluronidaza, streptokinaza i streptodornaza, koji omogućavaju brzu mutliplikaciju i širenje infekcije. Najčešće izolovani aerobni mikroorganizmi su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, dok najčešće izolovani anaerobni mikroorganizam je *Bacteroides fragilis*.⁵ Infekcija kod FG ima tendenciju širenja duž fascija sa inicijalnim zahvatanjem superficijalne (Colles-ove fascije) i dubljih fascija genitalne regije. Nakon toga dolazi do zahvatanja kože dok mišići ostaju neoštećeni.

Dijagnoza FG se zasniva na kliničkim simptomima koji uključuju genitalnu nelagodnost i pruritus u prodromalnom periodu, nakon čega sledi edem skrotuma, eritem genitalne regije, skrotalni bol, delimična nekroza, induracija, krepitacije, neprijatan miris i groznica. Ovo oboljenje se najčešće ispoljava kao celulitis na mestu ulaska infekta u urogenitalnoj regiji, perineumu ili perianalnom regionu. Zahvaćena oblast je često otečena, prekrivena tamno prebojenom i maceriranom kožom sa karakterističnim neprijatnim mirisom, koji se pripisuje ulozi anaeroba u infekciji.⁵ Kako se inflamacija subkutanog tkiva pojačava, nekroza i supuracija potkože progredira do ekstenzivne nekroze. Opšte stanje pacijenta se vrlo brzo pogoršava, nastaje sepsa i sistemsko otkazivanje organa, što je i najčešći uzrok smrti u ovim slučajevima.⁶ Laboratorijske analize su najčešće nespecifične i pokazuju anemiju, leukocitozu, trombocitopeniju, elektrolitni disbalans, hiperglikemiju, povećane vrednosti kreatinina u serumu, azotemiju i hipoalbuminemiju. Postavljanje dijagnoze se vrši prvenstveno na osnovu kliničke slike, pa ra-

diološke procedure nisu neophodne. Hirurška intervencija ne sme biti odložena radi sprovođenja bilo koje dijagnostičke procedure.⁷

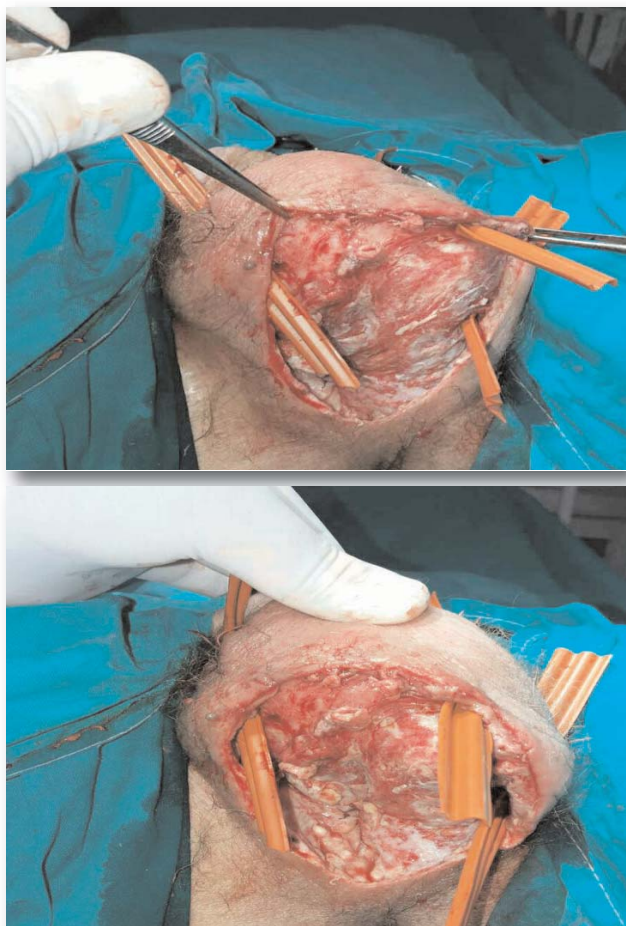
PRIKAZ SLUČAJA

Šezdesetpetogodišnji muškarac se javio urologu zbog otoka penisa, skrotuma i eritema celokupne urogenitalne regije. Dva dana pre prijema javio se bol u skrotumu, nekroza kože skrotuma, krepitacije potkože (slika 1 i 2), izrazito neprijatan miris i povišena telesna temperatura do 39 stepeni. Simptomi su ukupno trajali pet dana. Pacijent boluje od Diabetes Mellitus-a, na insulunskoj terapiji poslednjih deset godina, hipertenzije i angine pektoris.



Slika 1 i 2. Nekroza kože skrotuma

Laboratorijske analize su pokazale izraženu leukocitozu, visoke vrednosti trombocita u serumu, disbalans elektrolita, hiperglikemiju (22 mM/L), povišen nivo serumskog kreatinina i azotemiju.



Slika 3 i 4. Hirurški debridman sa plasiranjem drenova

Pacijentu je učinjena suprapubična cistostomija i plasiran je Foley urinarni kateter čime je obezbeđena derivacija urina. Empirijski je ordinirana trojna antibiotska (cefalosporini treće generacije, aminoglikozidi i metronidazol), rehidratantna i simptomatska terapija. Potom je bolesnik podvrgnut ekstenzivnom hirurškom debridmanu penisa, skrotuma i suprapubične regije sa plasiranjem drenova (slika 3 i 4). Rana je previjana dva puta dnevno usled sekundarnog zarastanja. Nalaz urinokulture je pokazao prisustvo *Escherichia-e coli* i *Pseudomonas-a*, bakterije su bile senzitivne na ordinirane antibiotike, dok je hemokultura ostala sterilna. Pacijent je otpušten nakon četiri nedelje.

DISKUSIJA

Fournier-ova gangrena predstavlja retko hitno urološko stanje koje čini manje od od 0,02% od ukupnih uroloških oboljenja u SAD. Karakteriše se progresivnom nekrotizirajućom infekcijom koja zahvata spoljašnje genitalije, perineum i širi se na fascije urogenitalne i abdominalne regije. Izlečenje zavisi od pravovremenog prepoznavanja, ordiniranja antibiotika širokog spektra i agresivnog hirurškog debridmana. Sorensen i Krieger su prezentovali studiju koja je obuhvatila 1641 muškarca sa FG, mortalitet je iznosio 7,5%, prosečna starost 50,9 godina dok su DM i gojaznost bili zastupljeni kao predisponirajući faktori u 95% slučajeva. Studija je obuhvatila samo 39 žena.⁸ Drugi autori ističu da smrtnost može biti i do 90%.⁹ Oguz i saradnici su ukazali da su najčešći simptomi skrotalni, perinealni bol i otok, kao i nekroza urogenitalne regije (72,9%), zatim tahikardija (58,13%), dreniranje gnojnog sadržaja iz skrotuma (55,81%), krepitacije potkože (51,16%) i povišena telesna temperatura (41,86%).

Najčešće izolovani bakterijski mikroorganizmi su *Escherichia coli* (48,8%), *Pseudomonas spp* (20,9%), *Enterococcus spp* (18,6%), *Staphylococcus spp* (13,9%), *Streptococcus spp* (11,6%), *Proteus spp* (11,6%), *Acinetobacter spp* (0,3%), *Bacteroides spp* (9,3%) i *Klebsiella pneumoniae* (4,6%).¹⁰

Laor je 1995. godine formirao indeks Fournier's gangrene severity index (FGSI) za procenu ozbiljnosti ovog oboljenja. FGSI indeks predstavlja najšire prihvaćeni indeks za stratifikaciju težine Fournier-ove gangrene. Parametri obuhvaćeni indeksom podrazumevaju srčanu frekvencu, telesnu temperaturu, frkvencu disanja, nivoa natrijuma i kalijuma, nivoa kreatinina i bikarbonata u serumu, hematokrit i leukocitarnu formulu. Pacijenti sa FGSI ocenom od većom od 9 imali su 75% verovatnoću letalnog ishoda.^{11,12}

Mnogi autori navode da je rano hirurško lečenje, zajedno sa upotrebom širokog spektra antibiotika ko što su penicilin, cefalosporini treće generacije, aminoglikozidi, mtronidazol i antibiotici iz grupe karbapenema, neophodno za

uspešnu borbu protiv ove bolesti.^{1,5,6} Vrsta rekonstruktivne hirurgije će zavistiti od obima i dubine defekta. Nakon obimnog i ekstenzivnog hirurškog debridmana, kod velikog broja pacijenata zaostaju defekti kože i mekog tkiva, čime se stvara potreba za rekonstruktivnim zahvatima u cilju saniranja rane i dostizanja adekvatnih estetskih kriterijuma a samim tim se obezbeđuje normalno funkcionisanje pacijenta.¹³ Primarni cilj rekonstrukcije je jednostavno i efikasno prekrivanje defekta. Podrazumeva se očuvanje funkcije penisa, uključujući erekciju, ejakulaciju i mokrenje. Saniranje defekta mora biti postignuto na način koji će brzo obezbediti funkcionisanje pacijenta, ali smanjiti morbiditet i mortalitet. Prezerviranje testisa se postiže upotrebom kožnih paučeva sa natkolenice, kožnih graftova kao i fasciokutanih ili muskulokutanih flapova. Prednosti upotrebe kožnih graftova su jednostavna upotreba i prilagodljivost. Graftovi sa punom debljinom kože se smatraju superiornim u postizanju odličnih estetskih rezultata.¹⁴ Nakon ekstenzivnog hirurškog debridmana upotrebljava se i terapija rane negativnim pritiskom i hiperbarična oksigeno-terapija, koja podrazumeva izlaganje pacijenta visokom ambijetalnom pritisku tokom udisanja 100%-og kiseonika.^{15,16}

Ključ uspešnog tretmana FG je rana dijagnoza i terapija koja podrazumeva agresivan hirurški debridman, antibiotsku terapiju, boravak u hiperbaričnoj komori i pravilnu negu rane. Najveće šanse za preživljavanje pacijenata sa FG su u velikim i visoko specijalizovanim centrima sa proktološkom, hirurškom i urološkom službom, kao i stalnim pristupom hiperbaričnoj komori i savremenoj mikrobiološkoj laboratoriji.

LITERATURA

1. Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population. *Urol Int.* 2016;97:249–259
2. Obi AO. Isolated Fournier's gangrene of the penis. *Niger J Clin Pract.* 2016;19:426–430
3. Muharremi S. Fournier's gangrene, a rare complication of diabetes mellitus (a case report). *Georgian Med News.* 2018 Apr;(277):57-60
4. Pittaka M, Georgiou C, Polyviou P, Kountourakis P, Loizou P, Constantinou I, Andreopoulos D, Vassiliou VP. Fournier Gangrene in a patient receiving chemotherapy for rectal cancer. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Feb 26;2018
5. Rosen DR, Brown ME, Cologne KG, Ault GT, Strumwasser AM. Long-term follow-up of Fournier's Gangrene in a tertiary care center. *J Surg Res.* 2016 Nov;206(1):175-181
6. Ferretti M, Saji AA, Phillips Fournier's Gangrene: A Review and Outcome Comparison from 2009 to 2016. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017 Sep 1;6(9):289-295
7. Comploj E, Pycha A. Plastic reconstruction of external genitalia after Fournier's gangrene. *Urologe A.* 2017 Oct;56(10):1289-1292
8. Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population. *Urol Int.* 2016;97(3):249-59
9. Yilmazlar T, Isik O, Ozturk E, Ozer A, Gulcu B, Ercan I. Fournier's gangrene: review of 120 patients and predictors of mortality. *Turkish J Trauma Emerg Surg.* 2014;20(5):333-7.
10. Oguzl A, Gumus M, Turkoglu A, et al. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience. *Int Surg.* 2015;100:934-41.
11. Lin TY, Ou CH, Tzai TS, et al. Validation and simplification of Fournier's gangrene severity index. *Int J Urol.* 2014;21(7):696-701
12. Arora A, Rege S, Surpam S, Gothwal K, Narwade A. Predicting Mortality in Fournier Gangrene and Validating the Fournier Gangrene Severity Index: Our Experience with 50 Patients in a Tertiary Care Center in India. *Urol Int.* 2019 Feb 21:1-8.
13. Izadi D, Coelho J, Gurjal S, Salim F. Fournier's gangrene and the reconstructive challenges for the plastic surgeon. *Eplasty.* 2016;16:ic38
14. Perry TL, Kranker LM, Mobley EE, Curry EE, Johnson RM. Outcomes in Fournier's Gangrene Using Skin and Soft Tissue Sparing Flap Preservation Surgery for Wound Closure: An Alternative Approach to Wide Radical Debridement. *Wounds.* 2018 Oct;30(10):290-299
15. Orhan E, Şenen D. Using negative pressure therapy for improving skin graft taking on genital area defects following Fournier gangrene. *Turk J Urol.* 2017 Sep;43(3):366-370.
16. Anheuser P, Mühlstädt S, Kranz J, Schneidewind L, Steffens J, Fornara P. Significance of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Comparative Study. *Urol Int.* 2018;101(4):467-471.

ETIOPATOGENEZA, KLINIČKE MANIFESTACIJE I DIJAGNOSTIKA ULCEROZNOG KOLITISA

Ivan Grgov¹, Biljana Radovanović-Dinić²

¹ Opšta bolnica Leskovac (lekar na stažu)

² Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta Niš

SAŽETAK

Ulcerozni kolitis (UK) je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu. Bolest nastaje kao posledica interakcije genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine, uz reakciju imunološkog sistema. Može biti zahvaćen samo rektum (30%), promene mogu biti distalno od lijenalne fleksure (40%) ili se može raditi o ekstenzivnom ili pankolitisu (30%). Ekstenzivnost ima uticaja na prognozu, te od nje zavisi vreme otpočinjanja i učestalost endoskopskog praćenja u cilju ranog otkrivanja karcinoma. Takođe, od ekstenzivnosti bolesti zavisi i selekcija tretmana. Većina pacijenata (80%) sa UK ima karakterističan klinički tok sa intermitentnim relapsima i varijabilnim trajanjem perioda remisije. Dijagnoza UK zasniiva se kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, kolonoskopiji i patohistološkoj dijagnozi, uz isključivanje infektivnih uzročnika. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze UK je kolonoskopija sa patohistološkom analizom biopsija. Endoskopske promene su u kontinuitetu, završavaju se oštrom granicom ka zdravoj sluznici, po pravilu počinju u rektumu i šire se proksimalno. Osnovna histološka komponenta UK je prekid glandularne arhitekture i inflamatorni infiltrat. Neutrofilni infiltrat u bazi glandularnih kripti sa invazijom kripti produkuje kriptalne apscese, bitnu karakteristiku UK. U proceni težine UK koriste se različiti indeksi na bazi kliničkih, biohumoralnih i endoskopskih pokazatelja, od kojih su najčešće u upotrebi Truelove-Witts' index, Mayo skor i parcijalni Mayo skor. Pre terapije je potrebno odrediti kliničku aktivnost bolesti i prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija (EIM), odrediti endoskopsku i patohistološku aktivnost bolesti i proceniti ekstenzivnost bolesti.

Cljučne reči: ulcerozni kolitis, terapija

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the colon, localized in the mucosa, which affects the rectum and the different length of the colon in continuity. Disease occurs as a result of the interaction of genetic factors and environmental factors, with the reaction of the immune system. Only rectum (30%) can be affected, changes may be distal to splenic flexure (40%) or may be extensive or pancolitis (30%). Extension has an impact on prognosis, and it depends on starting time and the frequency of endoscopic monitoring for the early detection of cancer. Also, the selection of treatment depends on the extent of the disease. Most patients (80%) with the UC have a characteristic clinical course with intermittent relapses and a variable duration of the remission period. UC diagnosis is based on clinical picture, laboratory findings, colonoscopy, and pathohistological diagnosis, with the exclusion of infectious agents. The gold standard for diagnosis UC is a colonoscopy with a pathohistological analysis of biopsies. Endoscopic changes are in continuity, end with a sharp border to the healthy mucous membrane, as a rule start in the rectum and spread proximally. The main UC histological component is a breakdown of glandular architecture and inflammatory infiltrate. A neutrophil infiltrate based on glandular crypts with an invasion of crypts produces cryptal abscesses, an important feature of the UC. Different indices based on clinical, biohumoral and endoscopic indicators are used in the UC weight estimation, of which the Truelove-Witts' index, Mayo score and partial Mayo score are most commonly used. Before the therapy, it is necessary to determine the clinical activity of the disease and the presence of extraintestinal manifestations (EIM), to determine the endoscopic and pathohistological activity of the disease and to estimate the extent of the disease.

Key words: ulcerative colitis, therapy

Uvod

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su idiopatske hronične zapaljenske bolesti creva u čijem nastanku igra ulogu neadekvatan imunološki od-

govor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote. U grupu IBC spadaju ulcerozni kolitis (UK), Kronova bolest (KB) i nedeterminisani kolitis. Oko 10% pacijenata kod kojih postoji IBC, ali nisu ispunjeni histološki kriterijumi za razgraničenje UK i KB svrstano je u grupu pacijenata

Korespondent: Prof. dr Biljana Radovanović-Dinić, internista-gastroenterolog. Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Email: bikius@yahoo.com

sa nedeterminisanim kolitisom. UK je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu. Termin UK uveo je 1875. godine Wilks, a do 1909. godine u Londonu je lečeno više od 300 pacijenata sa ovim oboljenjem. Bolest se manifestuje epizodama pogoršanja (relapsi) koje smenjuju mirne faze bolesti (remisija), a manji broj pacijenata ima hronično aktivan tok bolesti. Simptomi bolesti zavise od ekstenzivnosti, stepena težine bolesti, ekstraintestinalnih manifestacija i terapije.

Incidenca UK je 8.7 do 11 novih slučajeva godišnje na 100.000 stanovnika, dok je prevalenca 37 do 246 na 100.000 stanovnika. U Srbiji je incidenca UK 5.6 na 100.000 stanovnika, dok je prevalenca 54 na 100.000 stanovnika. Najčešće se javlja između 30 i 40 godina života, a drugi pik ovog oboljenja je između 60 i 70 godina života, mada se dijagnoza može postaviti u bilo kom životnom dobu. Podjednako se javlja kod oba pola, po nekim pokazateljima nešto češće kod žena. Na svetskom nivou UK je znatno češći u zapadnoj i severnoj hemisferi, dok je redak u Aziji i dalekom istoku. U Japanu je učestalost 27 na 100.000 stanovnika i za razliku od drugih regiona nešto je češći kod muškaraca. Incidenca UK i uopšte IBC od sedamdesetih godina XX veka raste u razvijenim zemljama da bi se osamdesetih godina incidenca UK stabilizovala, dok broj obolelih od KB raste. Krajem XX veka porast incidence IBC primetan je i u zemljama u kojima je ubrzan ekonomski razvoj. Početkom XXI veka primećen je porast učestalosti UK i IBC uopšte. Mortalitet kod blažih oblika UK ne razlikuje se od mortaliteta opšte populacije, ali je povećan u inicijalnoj fazi bolesti i u slučaju ekstenzivne bolesti.^{1,2}

Etiologija i patogeneza ulceroznog kolitisa

Egzaktna etiologija UK nije poznata. Potencijalni etiološki faktori su genetski faktori, reakcija imonološkog sistema, faktori spoljne sredine, primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), nizak nivo antioksidanata (vitamina A i E), stresogeni činioci, oralni kontracepti-

vi i konzumiranje kravljeg mleka. Pušenje i apendektomija pre dvadesete godine života smanjuju rizik od nastanka UK.³ Bolest nastaje kao posledica interakcije između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine, primećena je veća učestalost bolesti u razvijenim zemljama.

Kad je reč o genetskim faktorima smatra se da genetski predisponirane osobe imaju abnormalnosti humoralnog ili ćelijama posredovanog imuniteta i/ili generalizovano povećanu reaktivnost na komensalne intestinalne bakterije i da disregulacija mukozalnog imunog odgovora predisponira inflamaciju debelog creva. Familijarna istorija UK u vezi je sa povećanim rizikom od razvoja bolesti (prosečno 1 od 6 rođaka ima UK). Bolest se verifikuje i u monozigotnih bližanaca. Genetska ispitivanja identifikovala su multiple lokuse gena odgovornih za nastanak UK od kojih je jedan nedavno identifikovan (CDH1) odgovoran i za povećanu osetljivost za nastanak kolorektalnog karcinoma (CRC). Nestabilnost hromozoma kod pacijenata sa UK takođe predstavlja osetljivost za nastanak CRC.

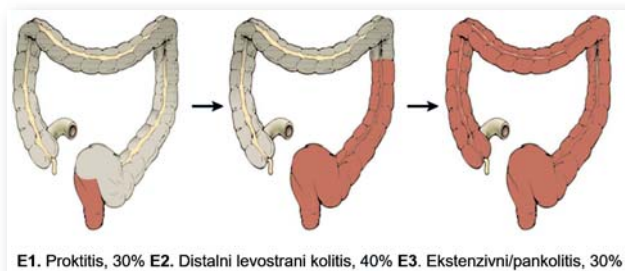
Uloga crevne mikorbiote kao faktora spoljne sredine zapažena je putem otkrića povećane produkcije sulfida od strane crevnih bakterija u pacijenata sa UK u poređenju sa zdravom populacijom. Produkcija sulfida je čak veća u pacijenata sa aktivnim UK nego u pacijenata koji su u remisiji. Bakterijska mikroflora je izmenjena u pacijenata sa aktivnom bolešću.

Različite imunološke promene su dokumentovane kod pacijenata sa UK. Subpopulacije T ćelija su akumulirane u lamini propriji obolelog segmenta creva. Ove T ćelije kod pacijenata sa UK deluju citotoksično na epitel kolona. Ove promene su udružene i sa povećanom produkcijom populacija B ćelija i plazma ćelija i povećanom produkcijom imunoglobulina G (IgG) i imunoglobulina E (IgE). Antikolonična antitela su detektovana u pacijenata sa UK, dok manji broj pacijenata ima antiglatkomišićna i anticito-skeletalna antitela. Mikroskopski izraz ovih promena je akutni ili hronični inflamatorni infiltrat u lamini propriji, grananje kripti, inflamacija kripti i kriptalni apscesi, kao i atrofija vilusa. Podrivanje sluznice i granulaciono tkivo dovode

do formiranja mukozalnih izraslina, koje su poznate kao inflamatorni polipi ili pseudopolipi.^{4,5}

Procena ekstenzivnosti ulceroznog kolitisa

Procena ekstenzivnosti UK može se izvršiti na osnovu Montrealske klasifikacije (slika 1).⁶



Slika 1. Montrealska klasifikacija procene ekstenzivnosti ulceroznog kolitisa u vremenu inicijalne prezentacije bolesti

Kod proktitisa je zahvaćen rektum, proksimalna granica inflamacije je distalno od rektosigmoidne juncije. Levostrani kolitis podrazumeva prisustvo promena distalno od lijenalne fleksure, dok ekstenzivni kolitis podrazumeva promene proksimalno od lijenalne fleksure, uključujući pankolitis. Proksimalna ekstenzija i razvoj pankolitisa moguć je kod polovine pacijenata sa distalnim kolitisom tokom 20 godina trajanja bolesti, ali je i moguća regresija pankolitisa. Ekstenzivnost ne odražava težinu bolesti, ali ima uticaja na prognozu, te od nje zavisi vreme otpočinjanja i učestalost endoskopskog praćenja u cilju ranog otkrivanja karcinoma. Takođe, od ekstenzivnosti bolesti zavisi i selekcija tretmana (oralna i/ili lokalna terapija). Nasuprot ranijim shvatanjima da se bolest uvek širi proksimalno od rektuma, postoje izveštaji o oblicima bolesti sa pošteđenim rektumom, kao i sa segmentnim inflamatornim promenama u cekumu (češće udružene sa levostranim kolitisom) i u periapendikularnoj regiji (čak kod 75% pacijenata).

Kliničke manifestacije ulceroznog kolitisa

Uobičajeni simptomi UK su proliv, krv i sluz u stolici, bolovi u truhu, lažni pozivi na stolicu koji su često praćeni urgencijom. Teži oblici su praćeni febrilnošću i gubitkom na telesnoj masi.

Bolesnici sa proktitisom najčešće imaju simptome koje su posledica smanjene komplikacije rektuma - povećan broj stolica, sluz i krv u stolici, urgencija i tenezmi. Kod oko 30% pacijenata sa proktitisom bolest se prezentuje zatvorom naročito kod mlađe populacije.

Bolesnici sa ekstenzivnim kolitisom imaju veći broj proliva, izraženiji gubitak na težini, febrilnost, anemiju i bol u truhu.

Kod srednje teškog i teškog oblika bolesti mogu se javiti i sistemski simptomi (oslabljen apetit, mučnina, povraćanje, gubitak telesne mase, temperatura, zamor, periferni edemi i ekstraintestinalne manifestacije).

Kliničke manifestacije UK mogu biti intestinalne i ekstraintestinalne.^{1,7}

Intestinalne manifestacije UK:

- Krvarenje 80-100%
- Dijareja 50-85%, kod 30% pacijenata sa proktitisom zatvor
- Tipično spor i podmukao početak bolesti, kod starijih češće težak inicijalni atak bolesti
- Abdominalni bol 47-35%
- Analne fisure 4%.

Ekstraintestinalne manifestacije UK:

- Povišena temperatura 20%
- Anemija 30-50%
- Gubitak u telesnoj težini 30%
- Artralgijske 30%
- Očne promene 10%
- Erythema nodosum 8%.

Ekstraintestinalne manifestacije (EIM) se javljaju u oko 34% pacijenata sa IBC, većina EIM se javlja kod UK i Crohn colitisa, ređe kod KB lokalizovane na tankom crevu. Klinička aktivnost EIM može ili ne mora da prati kliničku aktivnost crevne bolesti.

I grupa: EIM čija klinička aktivnost korelira sa aktivnošću crevne bolesti

- Aftozni stomatitis
- Periferni artritis tip 1 – oligoartikularni sa zahvatanjem manje od 5 velikih zglobova, asimetrično, samoograničavajućeg je karaktera i traje nedeljama

- Erythema nodosum
- Iritis, episkleritis, konjuktivitis

II grupa: EIM čija klinička aktivnost ne korelira sa aktivnošću crevne bolesti

Ove EIM su teške za lečenje, imaju hroničan nezavistan tok, izuzev primarnog sklerozirajućeg holangitisa (PSH) ne smatraju se specifičnim za IBC, već samo kao autoimune bolesti povezane sa IBC. U ove bolesti spadaju:

- Aksijalni artritis (sakroileitis, ankilozirajući spondilitis)
- Uveitis
- Pyoderma gangrenozum
- Primarna bilijarna ciroza
- Alopecija areata
- Autoimune bolesti štitne žlezde
- Periferni artritis tip 2: poliartikularni, sa zahvatanjem preko 5 sitnih zglobova
- Primarni sklerozirajući holangitis (PSH) – javlja se u 1-4% pacijenata sa UK, ređe kod KB. Većina pacijenata (70%) sa PSH ima IBC. Dva puta češće obolevaju muškarci i nosi povećan rizik od razvoja holangiocelularnog karcinoma, koji nastaje u 10-15% pacijenata sa IBC i dugotrajnim PSH. Takođe, veći je rizik od nastanka CRC od pacijenata koji imaju samo UK.⁸

Klinički tok i prognoza ulceroznog kolitisa

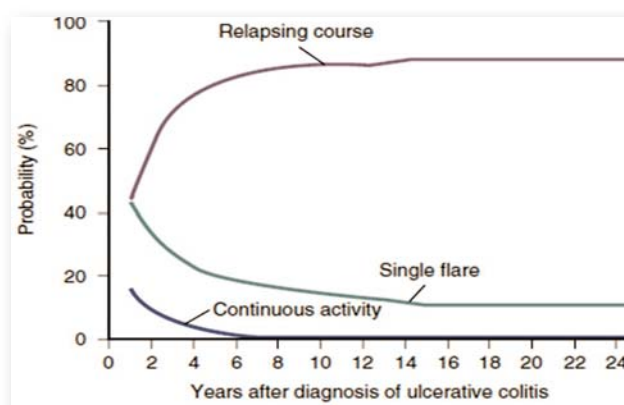
Pojmovi vezani za klinički tok UK:

- Remisija - potpuno odsustvo simptoma kao i prisustvo endoskopskog zaceljenja sluznice (mucosal healing)
- Rani relaps – relaps koji se javlja unutar 3 meseca od postignute remisije
- Redak relaps (≤ 1 godišnje), čest relaps (≥ 2 godišnje)
- Hronično aktivna bolest:
 - Kortikozavisna:
 1. ne postoji mogućnost smanjenja kortikosteroida (prednison) ispod 10 mg/dan unutar 3 meseca od započinjanja terapije, a da ne dođe do relapsa;

2. dolazi do relapsa unutar 3 meseca od isključenja kortikosteroida iz terapije (rani relaps)

- Kortikorefraktarna - aktivna bolest uprkos primeni prednisona u dozi od 0.75 mg/kg/dan tokom 4 nedelje.

Dvadeset pet godina nakon dijagnoze UK, 90% pacijenata će imati klinički tok sa multiprimisijama i relapsima. Kumulativna verovatnoća kompletnog odsustva relapsa (samo jedan relaps) rapidno opada sa vremenom i iznosi prosečno 10% posle 25 godina. Kumulativna verovatnoća kontinuirano aktivnog toka bolesti je mala, 1% posle 5 godina i 0,1% posle 25 godina. Većina pacijenata (80%) sa UK će imati karakterističan klinički tok sa intermitentnim relapsima i varijabilnim trajanjem perioda remisije (grafikon 1). Preko 50% pacijenata ima lak prvi atak bolesti, dok 6-19% ima težak prvi atak bolesti. Kod 10% pacijenata sa teškim prvim atakom bolesti potrebna je kolektomija. Mortalitet kod pacijenata sa UK može biti povezan sa samim oboljenjem, ali celokupni mortalitet nije veći u odnosu na opštu populaciju. Povećan mortalitet se opservira kod starijih pacijenata sa UK. Mortalitet je takođe povećan kod razvoja komplikacija UK, najčešći razlog smrtnom ishodu je toksični megakolon.⁹



Grafikon 1. Klinički tok ulceroznog kolitisa

Komplikacije ulceroznog kolitisa

Najvažnije komplikacija UK su:

- Hemoragija
- Toksični megakolon
- Perforacija

- Tromboembolijske komplikacije uključujući i tromboze cerebralnih sinusa
- Karcinom kolona

Hemoragija može biti masivna ili hronična refraktarna na terapiju. Toksični megakolon je najteža manifestacija UK i dešava se kad se inflamacija širi sa superficijalne mukoze u submukozu i mišićni sloj. Toksični megakolon je neopstruktivna dilatacija debelog creva ≥ 5.5 cm uz prisutne znake sistemske intoksikacije. Javlja se kod oko 5% pacijenata sa teškim oblikom UK. Precipitirajući faktori su: hipokalijemija, hipomagnezinemija, priprema za kolonoskopiju, upotreba antidijaroeika. Manifestacije toksičnog megakolona su febrilnost, prostracija, jak bol, abdominalna distenzija, abdominalna napetost koja može biti lokalizovana ili difuzna. Perforacija je najozbiljnija komplikacija akutnog teškog UK i često je povezana sa toksičnim megakolonom kad se operacija odlaže, a može biti i komplikacija totalne kolonoskopije u teškom UK. Ona nosi smrtnost do 50%. Karcinom kolona se javlja u 2% nakon 10 godina trajanja bolesti, u 8% nakon 20 godina i 18% nakon 30 godina trajanja bolesti.¹

Skrining kolorektalnog karcinoma kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom

Faktori rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma (CRC) kod pacijenata sa UK su:

- Trajanje i ekstenzivnost bolesti (najznačajniji)
- Životna dob pri postavljanju dijagnoze (mlađi od 20 godina)
- Povezanost sa primarnim sklerozirajućim holangitisom (PSH)
- Familijarna opterećenost za CRC
- Vreme klinički aktivne bolesti (≥ 12 meseci kontinuiranih simptoma)
- Prisutnost pseudopolipa

Prvu skrining kolonoskopiju kod ekstenzivnog UK treba uraditi 8-10 godina od početka simptoma UK, potom je treba raditi na 2 godine do 20 godina trajanja bolesti, a zatim jednom godišnje.

Kod levostranog i distalnog kolitisa 15 godina nakon pojave bolesti treba uraditi prvu skrining kolonoskopiju. Kod proktitisa nije potreban povećani nadzor zbog CRC.

Ako je UK povezan sa PSH skrining kolonoskopiju treba raditi u vreme postavljanja dijagnoze, a potom jednom godišnje.

Histološki svaku displaziju u UK treba da potvrdi nezavisni patolog (drugo mišljenje). Ako je neodređeni stepen displazije potvrđen i od strane iskusnog patologa, potrebno je ponoviti skrining kolonoskopiju za 3-6 meseci, sa intenziviranjem terapije u međuvremenu. Ako se displazija potvrdi, pacijentu treba preporučiti proktokolektomiju, jer je rizik od CRC značajno povišen. Ukoliko se radi o visokom stepenu displazije, odluka je lakša, jer je rizik od istovremenog CRC 32%, uz pretpostavku da su biopsije dobijene iz sluznice, a ne iz adenoma. Nalaz displazije u uzdignutoj leziji kod obolelog od UK je do nedavno bila apsolutna indikacija za kolektomiju. Međutim, neke od tih lezija mogu biti i sporadični adenomi, tako da se može uraditi kompletna endoskopska resekcija. Ako patohistologija reseciranog polipa potvrdi dijagnozu adenoma i ukoliko nema displazije u okolnoj sluznici i drugim delovima kolona proktokolektomija se može odložiti, ali pacijenta treba pažljivo endoskopski pratiti (skrining kolonoskopije na 3 meseca, potom na 6 meseci).¹

Dijagnoza ulceroznog kolitisa

Dijagnoza UK zasniva se na kombinaciji kliničke slike, laboratorijskih nalaza, kolonoskopije i patohistološke dijagnoze, uz isključivanje infektivnih uzročnika. Fizički pregled pacijenta podrazumeva procenu opšteg stanja, pulsa, telesne temperature, krvnog pritiska, BMI, pregled abdomena, inspekciju perianalne regije i digitorrektalni pregled, kao i pregled bukalne sluznice, oka, kože i zglobova.

Laboratorijske analize

Standardne biohemijske analize su nespecifične, nisu dovoljne za potvrdu dijagnoze, odražavaju težinu inflamacije i važne su za praćenje pacijenata. SE i CRP se koriste za monitoring

odgovora na terapiju kod teškog oblika UK. CRP je senzitivniji marker inflamacije od SE jer ima kraći poluživot, značajniji je u slučaju teškog oblika UK. CRP preko 45 mg/L trećeg dana hospitalizacije zajedno sa 3–8 stolica dnevno je visoko prediktivan za kolektomiju. Kod UK, izuzev kod proktitisa, CRP korelira sa kliničkom aktivnošću. Kod pacijenata sa proktitisom laboratorijski nalazi u aktivnoj fazi bolesti mogu biti normalni. S druge strane, kod pacijenata sa teškim aktivnim i ekstenzivnim UK uvek postoje prateći laboratorijski parametri aktivne sistemske inflamacije. Anemija i trombocitoza sugerišu dijagnozu UK, a leukocitoza prisustvo eventualnih infektivnih komplikacija. U teškim atacima bolesti laboratorijski se beleži hipokalemija, metabolička alkalozna i lako do umereno povišenje azotnih materija, porast AST, ALP, anemija, leukocitoza, trombocitoza, hipoalbuminemija. Ukoliko perzistira patološki hepatogram i nakon uvođenja pacijenta u remisiju potrebno je da se isključi postojanje PSH.

Serološki markeri nisu specifični, ali pozitivnost pANCA (perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitela) više upućuje na UK (pozitivnost kod 60% bolesnika sa UK), a ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antitela) su više specifična za KB. Ako se urade oba testa, pri čemu su pANCA pozitivna, a ASCA negativna, specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost da se radi o UK iznosi 97%.¹¹

Fekalni markeri inflamacije su fekalni kalprotektin i laktoferin. Dovoljan je samo jedan u dijagnostici. Fekalni kalprotektin je "crevni CRP", kalcijum i cink vezujući protein iz neutrofila, ukazuje na prisustvo leukocita u inflamiranoj sluznici. Senzitivnost ovog markera je 83%, specifičnost 84%. Fekalni kalprotektin je dobar prediktor relapsa bolesti. Fekalni kalprotektin > 250 µg/g ukazuje na prisutnu inflamaciju u crevima i na aktivnu bolest, dok vrednost < 50 µg/g ukazuje na remisiju bolesti. Fekalni laktoferin je gvožđe vezujući protein, uglavnom potiče od neutrofila. Kalprotektin i laktoferin nisu u korelaciji sa lokalizacijom UK. Od značaja su i u diferencijalnoj dijagnostici IBC i sindroma iritabilnog creva.^{12,13}

Obavezno je uraditi analizu stolice na Clostridium difficile A/B toksin, koprokulturu (Salmonela, Shigela, Yersinia, Campylobacter, E.Coli 0157:H7), stolicu na parazite i protozoe. Takođe se predlaže isključenje citomegalovirusne (CMV) infekcije PCR (polymerase chain reaction) metodom koja se ne radi rutinski, samo kod teških i/ili refraktarnih oblika UK kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji. CMV kolitis je teško izdiferencirati od relapsa UK, te na endoskopskim biopsijama pažljivom histološkom analizom mogu se detektovati džinovske ćelije i intranuklearna inkluziona telašca što je važno u potvrđivanju dijagnoze CMV kolitisa.¹¹

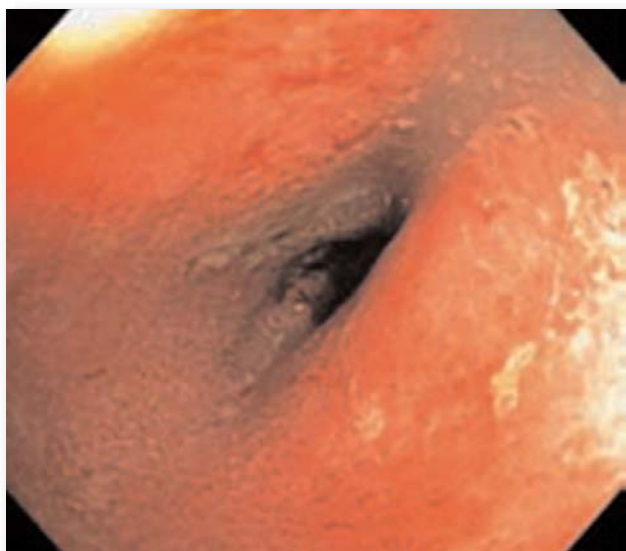
Kolonoskopija i patohistološka analiza biopsija

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze UK je kolonoskopija sa patohistološkom analizom biopsija. Kod bolesnika sa prvim atakom bolesti i rektosigmoidoskopija bez pripreme sa biopsijama može biti dovoljna za postavljanje dijagnoze. Totalna kolonoskopija se ne preporučuje kod bolesnika sa izrazito aktivnom bolešću, jer je povišen rizik od perforacije. Po stabilizaciji stanja obavezna je ileokolonoskopija sa multipnim biopsijama (sa svakog dela kolona i rektuma) za patohistološku analizu, kako bi se dobila slika o ekstenzivnosti bolesti. Treba imati na umu da odsustvo promena u rektumu ne isključuje dijagnozu UK.

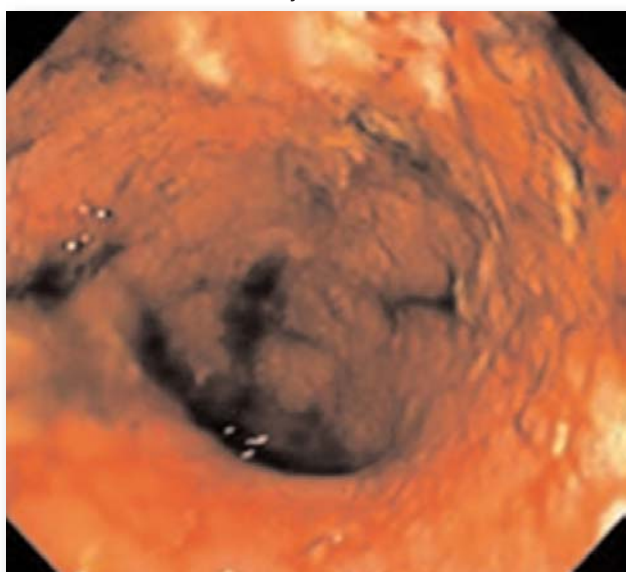
Endoskopske promene su u kontinuitetu, završavaju se oštrom granicom ka zdravoj sluznici, po pravilu počinju u rektumu i šire se proksimalno. Najpre dolazi do gubitka normalne vaskularne šare sa hiperemijom i edemom sluznice, a kasnije sluznica postaje vulnerabilna, može biti prekrivena mukopurulentnim eksudatom uz ulceracije koje mogu biti veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Duboke ulceracije su prediktori lošeg toka bolesti i proktokolektomije. U najtežim formama prisutno je spontano krvarenje. Dugogodični zapaljenski proces karakteriše se pojavom pseudopolipa, poremećajem arhitektonike creva, odnosno gubitkom hastracija, mišićnom hipertrofijom, suženjem lumena i skraćanjem dužine kolona (slike 2-5).



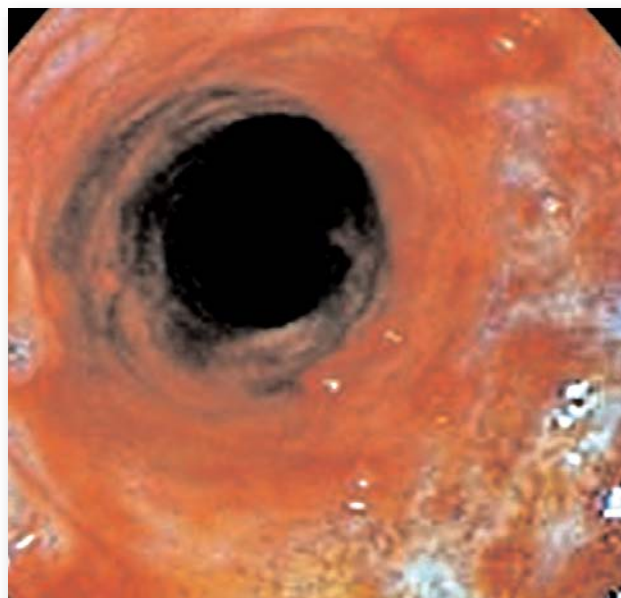
Slika 2. Granulirana, edematозна mukoza sa gubitkom normalne vaskularne šare



Slika 3. Granulirana mukoza, fragilna, sa malim ulceracijama



Slika 4. Ulceracije, spontane hemoragije



Slika 5. Sanirani ulcerozni kolitis sa rezidualnim edemom, odsustvom vaskularne šare i postinflamatornim polipima u tubularnom ahaustriranom lumenu

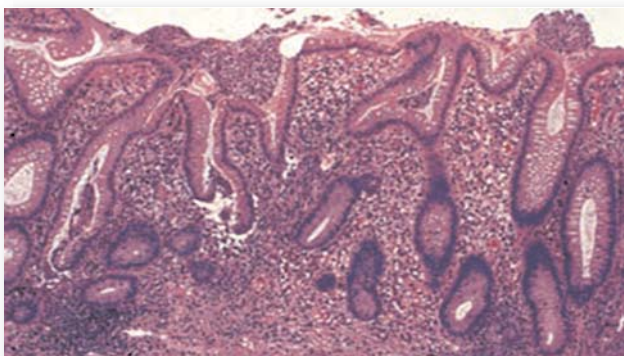
Endoskopski skor stepenuje težinu makroskopskih inflamatornih promena sluznice, koristeći skalu od 4 parametra sa mogućim skorom od 0-3: 0 = normalan nalaz - nema fragilnosti, granularnosti, intaktna vaskularna mreža; 1 = lak - eritem, redukovani vaskularni crtež, laka fragilnost; 2 = srednje težak - izražen eritem, odsustvo vaskularne šare, fragilnost, erozije; 3 = težak - izražen eritem, odsustvo vaskularne šare, granuliranost, fragilnost, spontane hemoragije, ulceracije.

Endoskopski nalaz ne korelira uvek sa kliničkim simptomima i, mada se terapijske odluke zasnivaju primarno na kliničkom statusu, od koristi je praćenje endoskopskih promena tokom vremena u pojedinim pacijenata gde je neizvestan klinički odgovor na terapiju.

Endoskopski pregled u UK treba uraditi pri postavljanju dijagnoze, u oceni efekta primenjene terapije (kod refraktarnih slučajeva), kod relapsa bolesti, u skrining programu ranog otkivanja CRC kod dugotrajnog UK. Skrining kolonoskopija podrazumeva uzimanje po 4 biopsije na svakih 10 cm sluznice uz ciljane biopsije svake viđene lezije. Brojne studije potvrdile su značaj hromoendoskopije, odnosno bojenja sluzokože sa metilen plavim ili indigo karminom u otkrivanju displazije.^{1,14}

Patohistološke karakteristike UK

Osnovna histološka komponenta UK je prekid glandularne arhitekture i inflamatorni infiltrat. Glavna razlika između UK i akutnog samoograničavajućeg (self limited) infekcijskog kolitisa je arhitekturna distorzija. Žlezde u UK su razmaknute inflamatornim infiltratom u lamini proprijji sačinjenim od limfocita, plazma ćelija i eozinofila, kao i neutrofila kojih normalno ima oskudno. Neutrofilni infiltrat u bazi glandularnih kripti sa invazijom kripti produkuje kriptalne apscese, bitnu karakteristiku UK (slika 6). Histološka težina inflamacije nije obavezno u korelaciji sa kliničkom aktivnošću bolesti i pacijenti mogu biti relativno bez simptoma a histološki sa značajnom inflamacijom.¹⁵



Slika 6. Aktivni ulcerozni kolitis - distorzija kripti, inflamatorni infiltrat, kriptalni apscesi

6.3. Radiološke metode pregleda

Nativni rendgenski snimak abdomena je koristan u inicijalnom pristupu kod pacijenta sa supteknim teškim UK, u dijagnostici toksičnog megakolona i perforacije. Kod levostranog kolitisa tranzit distalnog kolona je brz, ali je spor tranzit proksimalnog dela kolona, što objašnjava opstipaciju koja se često javlja u pacijenata sa distalnim kolitisom (slike 7 i 8).

Irigografija sa dvojnim kontrastom i CT kolonografija indikovane su samo u slučaju stenoza neprolaznih za kolonoskop kako bi se odredila dužina stenoze, uglavnom kao priprema za hiruršku intervenciju.¹⁶

Ultrasonografija (US), kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) abdomena su od značaja u otkivanju komplikacija bolesti, kao što su intraabdomina-

lni apscesi i drugi ekstraluminalni nalazi u pacijentima sa odmaklom bolešću.



Slika 7. Težak ulcerozni kolitis - dilatacija transferzuma



Slika 8. Lak levostrani ulcerozni kolitis - stolicom ispunjen proksimalni kolon

Procena težine ulceroznog kolitisa na bazi kliničkih, biohumoralnih i endoskopskih pokazatelja

Postoji više preporučenih indeksa za kliničku procenu težine bolesti ali do danas najčešće primenjivani indeks je modifikovan Truelove-Witts' index (tabela 1). Ovaj indeks je prihvatljiviji za ekstenzivni kolitis, dok manje reflektuje težinu bolesti kod pacijenata sa ograničenim kolitisom.

Tabela 1. Modifikovani Truelove-Witts' klinički indeks za procenu težine ulceroznog kolitisa

Kriterijum	Lak UK	Srednje težak UK	Težak UK
Broj stolica dnevno	<4	≥4	≥6
Frekvencija pulsa	Normalna	Normalna	>90/min
Temperatura	Normalna	Normalna	>37.8 °C
Hemoglobin	Normalan	Normalan	<105 g/L
SE Er	Normalna	Normalna	>30 mm/h

Mayo skor procene težine UK bazira se na 4 klinička i endoskopska pokazatelja (tabela 2). Aktivnost bolesti na bazi ovog skora se rangira od 0-12. Skor manji od 2 označava remisiju, dok vrednosti skora preko 10 označavaju tešku bolest. Klinički odgovor se smatra prihvatljivim ako dođe do pada vrednosti skora za 3 boda u odnosu na inicijalne bazalne vrednosti. Kod parcijalnog Mayo skora nisu uključene endoskopske mukozalne promene. Numerički skor je pojednostavljen i podrazumeva samo procenu broja stolica i rektalnog krvarenja.¹⁷

Tabela 2. Mayo skor za procenu težine ulceroznog kolitisa

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

Diferencijalna dijagnoza

UK treba diferencijalno dijagnostički odvojiti od mnogih kliničkih stanja, kao što je KB, infektivni kolitisi, ishemijski kolitisi, medikamentozni, postiradijacioni kolitis, vaskulitisi, kolagenoze, sarkoidoza, eozinofilni gastroenteritis, kolitis u sklopu imunodeficijencije, mikroskopski kolitis (limfocitni i kolageni), divertikulitis i sindrom iritabilnog creva.

Diferencijalna dijagnoza UK i KB

UK karakteriše inflamacija sluzokože kolona i rektuma. Tanko crevo u UK nije zahvaćeno ali može postojati kod 5% pacijenata superficijalna inflamacija u terminalnom ileumu („backwash ileitis“) najčešće u ekstenzivnom kolitisu. Pacijenti sa levostranim kolitisom mogu imati peria-pendikularnu inflamaciju i inflamaciju različite distribucije u cekumu slično lezijama na preskok u KB. Ove promene i u retkim slučajevima „pošteda“ rektuma kod UK mogu voditi pogrešnoj dijagnozi KB. Rektum je najčešće pošteđen u KB, endoskopski nalaz je uredan, ali histološki se mogu naći granulomi koji su karakteristika KB18 (tabela 3).

Tabela 3. Diferencijalna dijagnoza ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti

Ulcerozni colitis	Kronova bolest
- Hronično zapaljenje sluznice kolona	- Ceo digestivni tubus
- Rektum uvek zahvaćen?	- Transmuralni proces
- Kontinuirane lezije	- Rektum pošteđen?
- Backwash ileitis 5%	- Lezije „na preskok“
	- Fistule
	- Apsces
	- Strikture

Literatura

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2018; 53 (3): 305-53.
2. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Garry R, Goh KL, et al.: World Gastroenterology Organisation global guidelines: inflammatory bowel disease: update August 2015. J Clin Gastroenterol 2016; 50 (10): 803-18.
3. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med 2001; 344 (11): 808-14.
4. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12 (4): 205-17.

5. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50 (8): 942-51.
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55 (6): 749-53.
7. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29 (4): 357-62.
8. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67 (6): 1298-1323.
9. Ochsenkühn T, D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60 (9): 1294-9.
10. Narula N, Alshahrani AA, Yuan Y, Renisch E, Colombel JF. Patient-reported outcomes and endoscopic appearance of ulcerative colitis - a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (3): 411-8.
11. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (3): 501-23.
12. Mao R, Xiao Y-L, Gao X, Chen B-L, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (1): 1894-9.
13. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (12): 2218-24.
14. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61: 535-42.
15. Hiroshi K. Histopathological diagnosis of ulcerative colitis-associated neoplasia. *Digestive Endoscopy* 2019; 31: 31-5.
16. Van den Broek FJ, Fockens P, Dekker E. Review article: New development in colonic imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (2): 91-9.
17. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, et al. Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) versus Mayo endoscopic score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018; 6 (1): 38-44.
18. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (1): 21-46.

ODABRANI RADovi

VENSKA TROMBOEMBOLIJA - PROCENA RIZIKA,
PROFILAKSA I LEČENJE

Nemanja Dimić¹, Ksenija Stevanović², Branislav Krivokapić¹,
Milica Karadžić Kočica², Ivana Dimić³, Andreja Baljuzović¹

¹ Institut za hirurško-ortopedske bolesti "Banjica", Beograd

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³ Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Železnica Srbije," Beograd

SAŽETAK

Venska tromboembolija (VTE) je značajan uzročnik morbiditeta i mortaliteta. Nastaje usled formiranja krvnog ugruška kao posledice disbalansa prokoagulantnih, anti-koagulantnih i fibrinoliznih faktora i pojavljuje se u sklopu akutnih i tranzitornih poremećaja. Značajan uticaj na nastanak venske tromboze imaju životno doba (stariji od 40 godina), imobilizacija, gojaznost, pušenje, trudnoća i puerperijum, hirurške intervencije i trauma, malignitet, trombofilija, duža putovanja, hormonska terapija, terapija estrogenima (kontracepcija), sistemske infekcije, hematološke bolesti i dr. Venska tromboembolija najčešće se manifestuje kao tromboza dubokih vena nogu (DVT) ili kao plućna embolija (PE), a u zavisnosti od veličine i lokalizacije tromba, VTE može biti asimptomatska (tiha) ili se može manifestovati bolom, napetošću i otokom donjih ekstremiteta (DVT) ili bolom u predelu grudnog koša, cijanozom i respiratornim pogoršanjem (PE). Pošto su klinički znaci i simptomi nespecifični, dijagnoza VTE se često ne dijagnostikuje na vreme. U postavljanju dijagnoze VTE neophodna je upotreba algoritama koja podrazumeva kombinaciju kliničke procene verovatnoće, vrednosti D-dimera i imidžing metoda. Zbog velike učestalosti VTE i njenih posledica, potrebno je stratifikovati riziko – pacijente i preduzeti odgovarajuće profilaktičke mere koje se mogu podeliti na farmakološke i nefarmakološke. Lečenje VTE se zasniva na sprečavanju širenja tromba, nastanku plućne embolije, rekurentnih epizoda tromboze i razvoja komplikacija VTE i može se podeliti u dve faze: inicijalno aktivno lečenje u trajanju od 3 meseca i sekundarna prevencija.

Profilaksa, rana dijagnostika i adekvatne terapijske mere VTE su ključni faktori u smanjenju stope smrtnosti hospitalno lečenih bolesnika. Svaka zdravstvena ustanova bi trebalo da poseduje protokol za profilaksu i lečenje VTE.

Ključne reči: tromboza, plućna embolija, DASH, profilaksa

SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is a significant cause of morbidity and mortality. It occurs due to the formation of a blood clot as a consequence of the imbalance of pro-coagulant, anticoagulant and fibrinolysis factors and occurs as part of acute and transient disorders. Significant effects on the occurrence of venous thrombosis have aged over 40 years, immobilization, obesity, smoking, pregnancy and puerperium, surgical interventions and trauma, malignancy, thrombophilia, longer journeys, hormone therapy, estrogen therapy (contraception), systemic infections, hematological diseases, etc. Venous thromboembolism is most commonly manifested as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), and depending on the size and localization of the thrombus, VTE may be asymptomatic (quiet) or may manifest with low extremity pain, tension and swelling (DVT) or chest pain, cyanosis and respiratory deterioration (PE). Because the clinical signs and symptoms are nonspecific, the diagnosis of VTE is often not diagnosed on time. In the diagnosis of VTE, it is necessary to use an algorithm that involves a combination of clinical probability estimation, D-dimer values, and imaging methods. Due to the high frequency of VTE and its consequences, it is necessary to stratify the risk - patients and to take appropriate prophylactic measures that can be divided into pharmacological and non-pharmacological. VTE treatment is based on the prevention of the spread of thrombus, the onset of pulmonary embolism, recurrent episodes of thrombosis, and the development of VTE complications and can be divided into two phases: initial active treatment for 3 months and secondary prevention.

Prophylaxis, early diagnosis and adequate therapeutic measures of VTE are key factors in reducing the mortality rate of hospitalized patients. Each healthcare facility should have a protocol for the prophylaxis and treatment of VTE.

Keywords: thrombosis, pulmonary embolism, DASH, prophylaxis

UVOD

Tromboza predstavlja formiranje krvnog ugruška koji nastaje kao posledica disbalansa prokoagulantnih, antikoagulantnih i fibrinoliznih faktora i pojavljuje se u sklopu akutnih i tranzitornih poremećaja. Simptomi se mogu razvijati sporo, pa je trenutak početka samog događaja veoma teško precizno odrediti. U osnovi venske tromboze je Virhovljeva (Virchow) postavka o tri vodeća uzroka tromboze: oštećenje zida krvnog suda, promene u protoku krvi (smanjen protok) i promene u sastavu krvi (hiperkoagulabilnost).¹

Venska tromboembolija (VTE) je značajan uzročnik morbiditeta i mortaliteta, a njen razvoj je posledica udruženog delovanja više urođenih i stečenih faktora rizika. Stopa smrtnosti usled venske tromboze, koja je u najvećoj meri posledica plućne embolije, iznosi od 1% u mlađoj populaciji bolesnika do 9,3% u starijoj populaciji i veća je kod osoba ženskog pola. Najviša stopa smrtnosti usled VTE je primećena kod osoba sa malignim oboljenjima (19,1%), kod nelečene plućne embolije (do 70%) i u prvih mesec dana nakon nastanka VTE.^{2,3}

Zbog velike učestalosti VTE i njenih posledica, potrebno je stratifikovati riziko - pacijente, preduzeti profilaktičke mere, a ukoliko dođe do pojave komplikacija, promptno ih prepoznati i lečiti. Kada su u pitanju visoko rizični pacijenti za nastanak rekurentne tromboze, VTE treba shvatiti kao hroničnu bolest i sprovesti sekundarnu prevenciju koja se zasniva na nastavljanju primene antikoagulantne terapije.

Faktori rizika za VTE

Faktori rizika za VTE su danas dobro poznati. VTE je češća kod hospitalizovanih bolesnika, pa čak i kada nisu operisani ("vezani za postelju") zbog venske staze. Ranije preležan VTE je ipak najznačajniji faktor rizika. Značajan uticaj na nastanak venske tromboze imaju životno doba (stariji od 40 godina), imobilizacija, gojaznost, pušenje, trudnoća i puerperijum, hirurške intervencije i trauma, malignitet, trombofilija, duža putovanja, prisutna antifosfolipidna antite-
la, hormonska terapija, terapija estrogenima

(kontracepcija), sistemske infekcije, hematološke bolesti-leukemija, policitemija, ali i deficit prirodnih inhibitora koagulacije, zatim faktor V-Leiden, protrombin, novootkrivene genske mutacije i poremećaj fibrinoliznog mehanizma. Hirurške procedure praćene su povećanom koagulabilnošću krvi, zastojem krvi u venama donjih ekstremiteta tokom anestezije, nepokretljivošću ili slabijom pokretljivošću nakon operacije, što sve dovodi do povećanog rizika od VTE. Dužina trajanja operacije/anestezije je značajan faktor rizika, pa tako kratkotrajne intervencije (do 30 minuta) nose manji rizik za VTE, umeren rizik je kod anestezije koja traje 30-60 minuta, dok dugotrajne operacije nose najviši rizik. Takođe su i neke grane hirurgije opterećene većom učestalošću VTE, kao što je ortopedska hirurgija (kuk, koleno, mala karlica), onkološka hirurgija i dr. Takođe pokazana je povezanost faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hiperlipidemija, pušenje, dijabetes, hipertenzija, gojaznost) sa rizikom od nastanka VTE.^{4,5}

KLINIČKA SLIKA

Venska tromboembolija najčešće se manifestuje kao tromboza dubokih vena nogu (DVT) ili kao plućna embolija (PE). U zavisnosti od veličine i lokalizacije tromba, VTE može biti asimptomatska (tiha) ili se može manifestovati bolom, napetošću i otokom donjih ekstremiteta (DVT) ili bolom u predelu grudnog koša, cijanozom i respiratornim pogoršanjem (PE). Homanov znak (jak bol u listu prilikom dorzalne fleksije stopala) može biti pozitivan u DVT.⁶ Tromboza dubokih vena može dovesti do razvoja hroničnih komplikacija u vidu posttrombotskog sindroma (PTS) koji se pojavljuje u oko 20% pacijenata i koji se karakteriše umorom, bolom, malaksalošću, svrabom, spazmom, parestezijama, perimaleolarnim teleangiektazijama, proširenim venama, kožnim promenama (hiperpigmentacija, crvenilo, cijanoza) i ulceroznim promenama donjih ekstremiteta.⁷ Plućna embolija nastaje usled opstrukcije manjih ili većih grana plućne arterije, najčešće trombom iz dubokih vena, a ređe delovima tkiva, vazdušnim embolusom, masnim tkivom, amnionskom teč-

nošću. Oko 30% bolesnika sa DVT razvije i simptomatsku PE koja može imati fatalan ishod.⁸ Javlja se uglavnom 3 do 7 dana od nastanka tromboze dubokih vena i u 10% slučajeva je fatalna i to najčešće u prvom satu od pojave simptoma. Kada krvni ugrušak dospe u plućni krvotok, mehanički isključuje određeni broj grana plućne cirkulacije i dovodi do oslobađanja serotonina iz trombocita i histamina iz tkiva koje stimuliraju vazokonstrikciju.⁹ To dovodi do smanjenja perfuzije i hipoksemije, sa povećanjem plućne vaskularne rezistencije i nastankom plućne hipertenzije. Povećana vaskularna rezistencija dovodi do opterećenja desnog srca, izazivajući posleđičnu dilataciju desnog srca i hipokineziju septuma, smanjeno punjenje levog srca sa smanjenim afterload-om iz levog srca, a time i smanjenje srčanog indeksa i ishemiju miokarda. Ako je srčani indeks manji od 50% nastaje sistemska hipotenzija i hemodinamska nestabilnost (u prva 24-48 sati nakon nastanka PE), što može biti fatalno. Recidivi PE javljaju se do 7 dana nakon prve epizode plućne tromboembolije i tri puta su češći nakon inicijalne PE nego nakon inicijalne DVT.^{10,11}

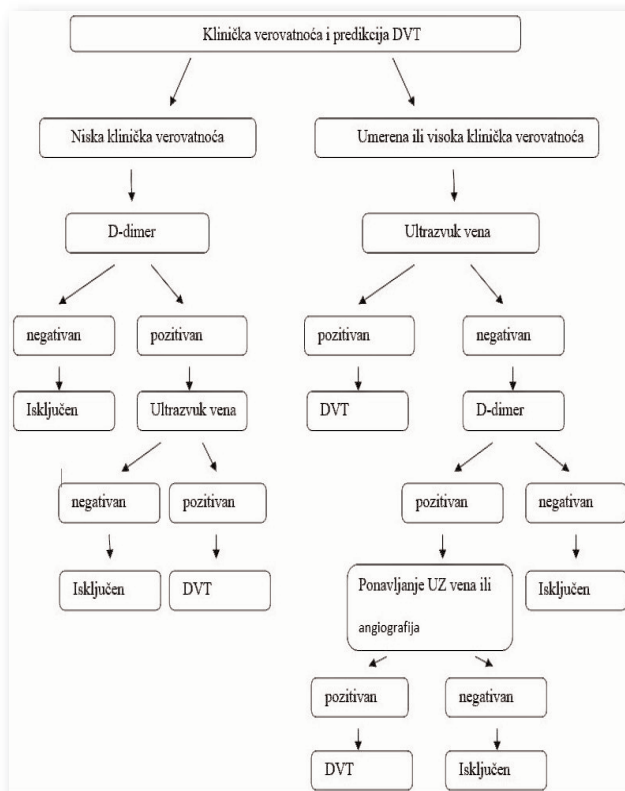
DIJAGNOZA

Pošto su klinički znaci i simptomi nespecifični (dispneja, bol u grudima, sinkopa, hemoptizija, arterijska hipotenzija i šok), dijagnoza VTE se često ne dijagnostikuje na vreme i postavlja se samo kod 50% pacijenata. Kod prisustva ovih simptoma treba posumnjati na emboliju, posebno kod bolesnika koji imaju faktore rizika za nastanak tog oboljenja i tada treba sprovesti sledeće dijagnostičke testove. Određivanje D-dimera je koristan, brz, nespecifičan i neinvazivan test prve linije, ali samo u isključivanju VTE jer su vrednosti d-dimera povišene i u drugim stanjima (sepsa, infarkt miokarda, postoperativni period, trauma, maligne bolesti, pneumonija, trudnoća). Primarno je marker plazminske aktivnosti, a sekundarno pokazatelj stimulacije trombinske aktivnosti. Ima visoku negativnu prediktivnu vrednost što znači da ukoliko nije povišen, verovatnoća da bolesnik ima PE iznosi svega 0,4%. Gasne analize su nespecifične u po-

gledu dijagnostikovanja VTE. One mogu ukazati na hipoksemiju, hipokapniju i respiratornu alkalozu, mada navedeni poremećaji oksigenacije i acidobazne ravnoteže ne moraju biti uvek prisutni. U EKG nalazu se može naći sinusna tahikardija, kao i znaci ishemije i opterećenja desnog srca (S1Q3T3), što su takođe nespecifični znaci. Nalaz EHO srca je nespecifičan i može se karakterisati dilatiranom desnom komorom, povišenim pritiskom u desnoj komori, trombnim masama u plućnoj arteriji i desnoj komori. U čak 50% slučajeva PE, EHO srca je normalnog nalaza. RTG pluća je kod većine bolesnika normalna, dok se u nekim slučajevima mogu javiti plućaste atelektaze, unilateralna elevacija dijafragme i manji pleuralni izliv. Ultrasonografija dubokih vena nema specifičnu vrednost u dijagnostikovanju PE. Kompjuterizovana tomografija (CT) pluća u dijagnostici PE ima senzitivnost i specifičnost od 96%. Omogućuje vizuelizaciju plućnog arterijskog stabla do segmentnih arteriola. Kontraindikacije za izvođenje su renalna insuficijencija, trudnoća i alergija na kontrastno sredstvo. Magnetna rezonanca (MR) pluća ima manju senzitivnost od CT, jer se prikazuju samo proksimalne grane plućne arterije. Radionuklidna ventilaciono-perfuziona scintigrafija ima prednost u odnosu na CT zbog manje doze zračenja i nekorišćenja kontrasta, pa se može koristiti u trudnoći i kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Kompjuterizovana tomografska angiografija (engl. Computed tomography angiography - CTA) je invazivna radiološka dijagnostička metoda pregleda unutrašnjosti, ili lumena krvnih sudova, koja se razlikuje od konvencionalne rendgen - angiografije u tome što za snimanje koristi savremenije spiralne kompjuterizovane skenere, koji daju bolji kvalitet slike, uz značajno kraće vreme trajanja intervencije, manju izloženost rendgenskom zračenju i bolju podnošljivost i ima veliki značaj u dijagnostici PE.⁹⁻¹¹

Upotreba algoritama u postavljanju dijagnoze VTE je neophodna i podrazumeva kombinaciju kliničke procene verovatnoće, vrednosti D-dimera i imidžing metoda (shema 1).^{6,11,12} Verovatnoća postojanja VTE se klinički procenjuje korišćenjem različitih skorova od kojih se najče-

šće upotrebljavaju Velsov skor i Ženeva skor. (tabele 1 i 2).¹³ Ukoliko vrednosti D-dimera nisu povišene kod bolesnika sa Velsovim skorom manjim od 4 ili Ženeva skorom manjim od 3, dijagnoza PE se isključuje.¹³



Shema 1. Algoritam za dijagnozu DVT

Tabela 1. Velsov skor

Varijabla	Bodovi
Klinički simptomi i znaci DVT	3
Alternativna dijagnoza je manje verovatna od PE	3
Prethodna dijagnoza DVT ili PE	1,5
Hirurgija ili imobilizacija unutar 4 nedelje	1,5
Tahikardija HR≥100/min	1,5
Maligna bolest	1
Hemoptizija	1
Klinička verovatnoća	
Trostepeno skorovanje	
Niska	0-1
Intermedijarna	2-6
Visoka	≥7
Dvostepeno skorovanje	
Malo verovatna PE	0-4
Vrlo verovatna PE	≥5

Tabela 2. Revidirani Ženeva skor

Varijabla	Bodovi
HR≥95/min	5
Bol duboke vene donjih ekstremiteta prilikom palpacije i unilateralni edem	4
Prethodna DVT ili PE	3
Unilateralni bol donjeg ekstremiteta	3
HR 75-94/min	3
Hirurgija ili prelom unutar 1 meseca	2
Aktivna maligna bolest	2
Hemoptizija	2
Godine starosti >65	1
Klinička verovatnoća	
Trostepeno skorovanje	
Niska	0-3
Intermedijarna	4-10
Visoka	≥11
Dvostepeno skorovanje	
Malo verovatna PE	0-3
Vrlo verovatna PE	>3

PROFILAKSA

Profilaksa VTE zavisi od visine rizika. Metode za profilaksu VTE se mogu podeliti na mehaničke i farmakološke, mada se profilaksa VTE najčešće zasniva na njihovoj kombinaciji. U mehaničke metode se ubrajaju kompresivne čarape, uređaji za intermitentnu pneumatsku kompresiju (IPC – intermittent pneumatic compression devices) i venske pumpe za stopala. Tačan mehanizam delovanja kompresivnih čarapa nije poznat, ali se smatra da se profilaksa VTE kompresivnim čarapama zasniva na kompresiji superficijalnog i dubokog venskog sistema, što značajno poboljšava venski protok.¹⁴ Takođe se veruje da povećavaju nivo inhibitora tkivnog faktora koji inhibira ekstrinzički put koagulacione kaskade.¹⁵ Uređaji za intermitentnu pneumatsku kompresiju se danas sve više koriste. Mehaniizam delovanja ovih uređaja se zasniva na spoljašnjoj kompresiji donjih ekstremiteta što poboljšava venski protok, vensko pražnjenje, smanjuje venski pritisak i time povećava arteriovenski gradijent pritiska i posledično poboljšava arterijski protok. Mehaničke sile primenjene od

strane ovih uređaja poboljšavaju antitrombotski, profibrinolitički i vazodilatatorni efekat uključujući oslobađanje aktivatora tkivnog plazminogena što je rezultat smanjenja inhibitora aktivatora tkivnog plazminogena.¹⁶ Postoji više vrsta uređaja za intermitentnu pneumatsku kompresiju, a princip rada svih uređaja je sekvencijalna kompresija od distalnih ka proksimalnim delovima donjih ekstremiteta.¹⁴ Jedna meta-analiza, koja je obuhvatila 15 studija i 2270 bolesnika, pokazala je da je rizik od VTE prilikom primene IPC uređaja smanjen za 60 % u odnosu na grupu bolesnika kod kojih nisu primenjene profilaktičke metode.¹⁷ Takođe Kohranov pregled 11 studija sa preko 7.000 bolesnika pokazao je da je značajno bolja profilaksa VTE kombinacijom IPC uređaja i farmakoloških metoda nego samo primenom IPC uređaja.¹⁸ Prednosti mehaničkih metoda profilakse su smanjen rizik od krvarenja i nedostatak klinički značajnih nuspojava, dok kontrola laboratorijskih koagulacionih testova nije potrebna.¹⁹ Kontraindikacije za primenu mehaničkih metoda profilakse VTE su otvoreni prelomi donjih ekstremiteta, periferna arterijska insuficijencija, ozbiljna srčana insuficijencija, kao i infekcije i ulkusi donjih ekstremiteta. Rana mobilizacija bolesnika u vidu hodanja i fizikalne terapije smatra se najjednostavnijim vidom mehaničke profilakse VTE.²⁰ Ipak sama mobilizacija nije dovoljna za profilaksu VTE kod visokorizičnih bolesnika ili hirurških procedura.²¹

Profilaktički farmakološki postupci se odnose na primenu antikoagulantnih i antiagregacionih lekova.²²

Nefrakcionisani heparin (UFH) je heterogena mešavina prirodnih glukozaminoglikana molekularne mase između 5.000 i 35.000 daltona (najčešće 15.000). Vezuje se za antitrombin III i formira kompleks koji inaktivira trombin, FXa, FIXa, FXIa i FXIIa.²³ Primenjuje se isključivo parenteralno (intravenski i subkutano), pri čemu je bioraspoloživost nakon subkutane primene značajno manja pa je potrebno povećati dozu.²⁴ Ordinira se 2 h pre operacije u dozi 5.000 IU subkutano i nastavlja se nakon operacije u dozi od 5.000 IU dva ili tri puta dnevno u zavisnosti od stepena rizika (tabela 3).²⁵ Jedan od

glavnih nedostataka UFH je njegovo vezivanje za proteine plazme i endotelne ćelije, što njegov antikoagulantni efekat čini nepredvidljivim, te se klinički efekti terapije UFH laboratorijski prate pomoću aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl. activated partial thromboplastin time, aPTT) i aktiviranog vremena koagulacije (engl. activated clotting time, ACT). Drugi način praćenja efekata terapije UFH je anti-Xa esej, koji je značajno skuplji, ali bi u budućnosti u potpunosti mogao da potisne aPTT. Najčešće komplikacija primene UFH su pojačano perioperativno krvarenje i trombocitopenija. Efekat UFH se može antagonizovati primenom protamin-sulfata (1 mg protamin-sulfata antagonizuje oko 100 IU UFH).²⁶

Niskomolekularni heparin (LMWH, molekularna masa 4.500 do 5.000 daltona) dobija se hemijskom ili enzimskom depolimerizacijom koja dovodi do promena antikoagulantnog profila, biološke raspoloživosti i farmakokinetičkih svojstava. LMWH deluju slično kao UFH, ali pružaju više specifičnu inhibiciju faktora Xa. Prednosti su niži stepen vezivanja za proteine plazme i endotelne ćelije, što čini njihovu farmakokinetiku i antikoagulantne efekte lakše predvidljivim, a uz to imaju i duži polu-život koji omogućava primenu jednom ili dva puta dnevno. Takođe pokazuju manju učestalost heparinom indukovane trombocitopenije i manji rizik od pojačanog perioperativnog krvarenja.^{23,24} Primenjuje se isključivo subkutano. Iako aPTT može biti blago produženo tokom LMWH terapije, ovaj parametar se ne može koristiti za praćenje efekata terapije LMWH, pa je test izbora za određivanje koncentracije LMWH u plazmi anti-Xa esej. Rutinsko laboratorijsko praćenje nije potrebno, osim kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, kod pacijenata sa veoma niskom (< 45 kg) ili vrlo visokom (>120 kg) telesnom težinom, kod dece i bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja. Profilaktičke doze (tabela 3) se primenjuju 12 h pre ili veće pre operacije, dok se terapijske doze primenjuju 24 h pre operacije i nastavljaju da se primenjuju postoperativno jednom ili dva puta na dan.²⁵

Tabela 3. Farmakološka profilaksa VTE

Stepen rizika	UFH	LMWH
Umeren	5000 IU/12h	Enokasaparin 20 mg/24h
		Dalteparin 2500 IU/24h
		Nadroparin 0,4ml/24h do 70 kg; 0,6ml/24h >70 kg
Visok	5000 IU/8h	Enokasaparin 40 mg/24h
		Dalteparin 5000 IU/24h
		Nadroparin 0,4ml/24h do 70 kg; 0,6ml/24h >70 kg

Fondaparinux je sintetički pentasaharid i predstavlja jak inhibitor faktora Xa. Primenjuje se parenteralno, ima potentniji efekat na inhibiciju FXa i duže poluvreme eliminacije u poređenju sa LMWH, što omogućava doziranje samo jednom dnevno, uz veoma pouzdanu apsorpciju. Profilaktički se primenjuje subkutano u dozi od 2,5 mg jednom dnevno. Fondaparinux nema efekat na thrombin i ne aktivira trombocite, pa samim tim i ne dovodi od nastanka trombocitopenije što je i najveća prednost njegove primene u poređenju sa UFH i LMWH. Primena fondaparinuxa ne zahteva praćenje antikoagulantnih efekata, ali pošto se eliminiše putem bubrega, potrebno je korigovanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, a kontraindikovano je kod bolesnika sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min. Druga mana jeste činjenica da ne postoji specifični antidot u slučaju krvarenja ili potrebe za hitnim hirurškim procedurama. Značajno je veća incidenca krvarenja pa se prva doza mora ordinirati tek 6 do 8 h nakon operacije.²⁷

Vitamin K antagonisti - VKA (acenokumarol, varfarin) imaju značajno manju efikasnost u sprečavanju VTE u poređenju sa UFH i LMWH. VKA sprečavaju proces koagulacije tako što inhibiraju sintezu vitamina K u jetri, i na taj način onemogućavaju sintezu vitamin K-zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X). Sintaza proteina C i S, prirodnih antikoagulanasa je takođe inhibirana dejstvom ovih lekova. Primena ovih lekova zahteva monitoring koagulacionog statusa bolesnika, pri čemu se najčešće koristi protrombinsko vreme praćenjem INR-a. Važno je nagla-

siti da u fazi započinjanja terapije antagonistima vitamina K, bolesnici mogu biti čak i hiperkoagulabilni, jer protein C i S imaju kraći polu-život u plazmi od većine faktora koagulacije, te će prvi biti inhibirani, čime je prirodni sistem antikoagulacije u deficitu. Prema tome, pacijenti sa visokim rizikom za nastanak tromboembolija moraju dobijati druge antikoagulantne lekove do momenta dok se ne dostigne ciljna vrednost INR-a. Normalna vrednost INR-a je 1,23 (<1,5), a ciljna terapijska vrednost INR-a u većini slučajeva iznosi 2-3, osim kod pojedinih populacija bolesnika za koje je potrebna veća vrednost (INR 2,5-3,5 kod pacijenata sa mehaničkim ventiličkim valvulama, ili INR 3-4 kod prevencije rekurentnog infarkta miokarda u bolesnika koji ne uzimaju aspirin). Preporučuje se kao nastavak tromboprofilakse LMWH-om u vidu malih doza do 2 mg na dan uz obavezan monitoring vrednosti INR prema kome se i vrši doziranje leka.²⁸

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) je jeftin antiagregacijski lek koji ima protektivno delovanje za nastanak VTE, ali njegov tromboprofilaktički učinak je slab i povezan sa brojnim komplikacijama (povećan rizik od krvarenja, i to najčešće iz digestivnog trakta). Primenjuje se oralno i deluje tako što ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu 1 i 2 (COX-1, COX-2) i sprečava nastanak tromboksana A2 i aktivaciju trombocita. Zbog ovoga efekti terapije aspirinom traju koliko i čitav životni vek pogođenih trombocita (sedam do 10 dana).²⁹ Maksimalni antitrombotični efekat aspirina se, kod većine bolesnika, postiže se dnevnom dozom od 75 do 100 mg, pri čemu nije pokazana dodatna korist povećanjem doze iznad 300 mg, već se samo povećava rizik od krvarenja.³⁰ Upotreba aspirina kao jedine profilaktičke mere VTE je kontroverzna. Iako je aspirin pogodan za primenu u profilaksi VTE, još uvek ne postoje jasne preporuke koje se odnose na dozu i dužinu primene aspirina u profilaksi VTE, kao i kategoriju bolesnika kojima bi se ovakva profilaktička mera primenila.³¹

Noviji oralni antikoagulantni - NOACs (engl. New Oral AntiCoagulantS) imaju prednost u odnosu na antagoniste vitamina K jer se primenju-

ju u fiksnoj dozi i nije potreban monitoring koagulacionog statusa bolesnika. Rivaroksaban je direktni inhibitor FXa. Primenjuje se oralno u fiksnoj dozi od 10 mg jednom dnevno.³² Dabigatran je selektivni, reverzibilni inhibitor trombina. Primenjuje se oralno u dozi od 150 mg ili 220 mg jednom dnevno u profilaksi VTE, počevši sa polovinom propisane doze ubrzo nakon operacije.³³ Apiksaban je direktni inhibitor FXa. Preporučena doza u profilaksi VTE iznosi 2,5 mg dva puta dnevno sa početkom 12 do 24 h nakon operacije.³⁴

Trajanje trombopofilakse zavisi od kategorije rizika u kojoj se bolesnik nalazi. Može iznositi od 5 do 7 dana nakon operacije, ali i duže od 6 do 7 nedelja kao npr. u ortopediji. Vrsta anestezije takođe ima uticaj na nastanak VTE te je brojnim studijama pokazano da regionalna anestezija ima prednost u odnosu na opštu anesteziju jer deluje protektivno i bolesnik ranije postaje pokretan. Ipak, neuroaksijalna blokada (spinalna ili epiduralna) nosi veliki rizik od nastanka hematoma u uslovima neadekvatnog koagulacionog statusa bolesnika pa se posebna pažnja pridaje i primeni tromboembolijske profilakse. LMWH se u profilaktičkim dozama primenjuje najmanje 10 do 12h pre, dok u terapijskim dozama 24h pre neuraksijalnog bloka. Epiduralni kateter treba izvaditi 4-6 h pre primene sledeće doze LMWH, odnosno 10-12 h nakon primene prethodne profilaktičke doze, a čak 24 h nakon primene prethodne terapijske doze.^{25,35}

LEČENJE

Cilj lečenja VTE je sprečavanje širenja tromba, nastanka plućne embolije, rekurentnih epizoda tromboze i razvoja kasnih komplikacija VTE kao što su plućna hipertenzija i posttrombotski sindrom.³⁶ Lečenje se može podeliti u dve faze: inicijalno aktivno lečenje u trajanju od 3 meseca i sekundarna prevencija.³⁷ Lečenje se započinje parenteralnom primenom antikoagulantnih lekova kao što su subkutani niskomolekularni heparin ili subkutani fondaparinux ili intravenski nefrakcionirani heparin uz ranu primenu vitamin K antagonista kao što je varfarin. U nastavku lečenja se prelazi na oralnu antikoagulantnu tera-

piju. Suboptimalna koagulacija, tokom prvih 3 meseca od nastanka VTE, je povezana sa povećanim rizikom od rekurentne tromboze i to naročito u prvih mesec dana.³⁸ Zbog toga kod bolesnika sa proksimalnom DVT ili PE lečenje treba sprovesti u trajanju od 3 meseca, a kod bolesnika sa distalnom DVT lečenje može biti i kraće npr. 4 do 6 nedelja. Odluka o sprovođenju lečenja duže od 3 meseca se donosi na osnovu procene rizika od krvarenja i rekurentne tromboze kod svakog bolesnika individualno.³⁹ Postoje određeni scoring sistemi na osnovu kojih se procenjuje dužina trajanja antikoagulantne terapije i rizik od ponovne pojave VTE. Jedan od njih je DASH, koji predstavlja akronim od: D-dimer, Age (uzrast – starost), Sex (pol), Hormonska terapija (tabela 4).⁴⁰

Tabela 4. DASH skor

Varijabla		Bodovi
D-dimer	Izvan referentnih okvira*	+2
	U referentnim okvirima	0
Age (starost)	≤ 50 godina starosti	+1
	> 50 godina starosti	0
Sex (pol)	Muški pol	+1
	Ženski pol	0
Hormonska terapija	VTE nije povezana sa hormonskom terapijom	-2
	VTE povezana sa hormonskom terapijom	0
<i>DASH skor</i>		<i>Rizik nastanka ponovne VTE %</i>
≤ 1		3,1
2		6,4
≥ 3		12,3
* 30 dana nakon završetka antikoagulantne terapije		

Procena rizika od ponovne pojave VTE (DASH skor) vrši se sabiranjem bodova gore navedenih varijabli. Ukoliko je DASH skor ≤1 terapija VTE antikoagulantnim lekovima se obustavlja nakon 3 meseca primene. Veće vrednosti DASH skora zahtevaju nastavak primene antikoagulantne terapije (sekundarna prevencija VTE).⁴⁰ Terapiju VTE treba započeti UFH bolus dozom 80 IU/kg i nastaviti infuzijom od 18 IU/kg/h. Dalje doziranje se podešava tako da aPTT bude 1.5-2.5 duže od referentne vrednosti (60-80 s) što korelira sa koncentracijom hepari-

na u plazmi od 0,2 do 0,4 U/ml (tabela 5). Merenje aPTT se vrši 4-6 h nakon bolusa i 3 h nakon svake promene doze ili jednom dnevno kada se postigne terapijski opseg.

Tabela 5. Doziranje heparina u lečenju plućne embolije

Aptt	Promena doze
<35 (<1,2 x kontrola)	80 IU/kg bolus, povećati brzinu infuzije za 4 IU/kg/h
35 do 45 s (1,2-1,5 x kontrola)	40 IU/kg bolus, povećati brzinu infuzije za 2 IU/kg/h
46 do 70 s (1,5-2,3 x kontrola)	Bez promene
71 do 90 s (2,3-3 x kontrola)	Smanjiti brzinu infuzije za 2 IU/kg/h
>90 s (>3x kontrola)	Zaustaviti infuziju 1h, potom smanjiti brzinu infuzije za 3 IU/kg/h

Intravenski nefrakcionirani heparin ima prednost kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30ml/min) i kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, jer se reverzija antikoagulantnog efekta heparina brzo postiže primenom protamin-sulfata. Primena UFH se preporučuje i kod masivne plućne embolije. U svim drugim slučajevima nefrakcionirani heparin se može zameniti sa subkutanom niskomolekularnim heparinom.^{41,42}

LMWH ima prednost u odnosu na nefrakcionirani heparin zbog veće bioraspodivnosti, mogućnosti primene u fiksnim dozama bez potrebe za rutinskim laboratorijskim monitoringom, niže incidence krvarenja i heparinom indukovane trombocitopenije. Efekat terapije se prati određivanjem anti Xa faktora u plazmi. Određivanje nivoa anti-Xa aktivnosti vrši se 4 h od poslednje doze, a ciljne vrednosti su 0.6-1.0 U/ml, kod primene dva puta dnevno ili 1.0- 2.0 U/ml kod primene jednom dnevno (tabela 6).⁴¹⁻⁴³

Vitamin K antagoniste -VKA (varfarin, acenokumarol) treba uvesti u terapiju što pre, ako je moguće istog dana kada i parenteralnu terapiju zbog odloženog početka antikoagulantne aktivnosti. Paralelno davanje terapije se nastavlja sve dok INR (international normalized ratio) ne bude u terapijskom opsegu, između 2.0 i 3.0, najmanje dva dana za redom. Terapiju varfarinom treba započeti u dozi od 10 mg kod mlađih

bolesnika (< 60 godina) bez drugih komorbidityta, a zatim dozu smanjiti na 5 mg dnevno i titrirati prema vrednostima INR-a, dok kod starijih bolesnika ili bolesnika sa deficijencijom vitamina K ili narušenom funkcijom jetre, početna doza je 5 mg i zatim se prilagođava prema vrednostima INR-a.⁴⁴

Tabela 6. Doziranje niskomolekularnog heparina i fondaparinuxa u lečenju VTE

LEK	Doza	Dozni interval
Enoxaparin	100 antiXa U/kg	na 12 h
	150 anti Xa U/kg	jednom dnevno
Tinzaparin	175 anti Xa U/kg	jednom dnevno
Dalteparin	100 anti Xa U/kg	na 12 h
	200 anti Xa U/kg	jednom dnevno
Nadroparin	86 anti Xa U/kg	na 12 h
	171 anti Xa U/kg	jednom dnevno
Fondaparinux	5 mg (tt<50kg)	jednom dnevno
	7,5 mg (tt 50 do 100kg)	
	10mg (tt >100 kg)	

Novi oralni antikoagulansi, direktni inhibitori trombina (dabigatran) i direktni inhibitori faktora Xa (rivaroxaban, apixaban), imaju brojne prednosti u odnosu na standardne antikoagulantne lekove: retko stupaju u interakciju sa drugim lekovima i namirnicama, mogu se ordinirati bez posebnog laboratorijskog monitoringa i postižu stabilniji terapijski efekat. Rezultati studija pokazuju da su ti lekovi efikasni u lečenju VTE i da su eventualno bezbedniji u pogledu krvarenja od standardnog heparin/VKA režima.⁴⁵

Trombolitička terapija (streptokinaza, urokinaza) primenjuje se kod bolesnika sa DVT, simptomatskim postflebitičkim sindromom, masivnom PE i terapija je izbora kod hemodinamski nestabilnih bolesnika sa kardiogenim šokom. Trombolitički lekovi pretvaraju plazminogen u aktivni plazmin koji razgrađuje fibrin iz tromba. Na taj način razgrađuju svež tromb i uspostavljaju rekanalizaciju krvnog suda brže u odnosu na heparin. Mogu se primeniti sistemski ili lokalno preko intravenskih katetera direktno u tromb. Zbog pojačanog rizika od krvarenja trombolitička terapija je rezervisana samo za

grupu bolesnika sa velikim rizikom od nastanka smrtnog ishoda (tabela 7).⁴⁶

Tabela 7. Doziranje trombolitičke terapije u lečenju VTE

LEK	Dozni režimi
Streptokinaza	250 000 IU u bolusu tokom 30 min, zatim infuzija 100 000 IU/h u toku 12-24h Ubrzani režim: 1.5 miliona IU u toku 2h
Urokinaza	4400 IU/kg u bolusu tokom 10 min, zatim infuzija 4400 IU/kg/h u toku 12-24h Ubrzani režim: 3 miliona IU u toku 2h
rtPA	100 mg tokom 2h ili 0.6 mg/kg tokom 15 min. (maksimalno 50 mg)

Kontraindikacije za primenu trombolitičke terapije mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutne kontraindikacije su: intrakranijalna hemoragija, poznata intrakranijalna malformacija ili neoplazma, aktivno krvarenje, hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznatog porekla, ishemijski moždani udar poslednja 3 meseca, nedavna velika trauma (hirurgija), povreda glave (u poslednje 3 nedelje), gastrointestinalno krvavljenje unutar mesec dana. Apsolutne kontraindikacije postaju relativne kod životno ugroženih bolesnika. Relativne kontraindikacije su: starost preko 75 godina, kardiopulmonalna reanimacija duža od 10 minuta, skorašnje unutrašnje krvarenje (2-4 nedelje), tranzitorni ishemijski atak u poslednjih 6 meseci, oralna antikoagulantna terapija, trudnoća i prva nedelja u postpartalnom periodu, refraktarna hipertenzija (sistolni krvni pritisak >180 mmHg), uznapredovala bolest jetre, infektivni endokarditis, aktivni peptički ulkus i veliki hirurški zahvat unutar 3 nedelje.⁴⁷

Ostali modaliteti lečenja VTE su embolektomija i upotreba vena cava filtera. Embolektomija je otvorena hirurška procedura kojom se uklanjaju formirani trombi iz desne pretkomore ili komore ili proksimalnog dela plućne arterije. Indikovana je kod bolesnika sa masivnom PE ili kada je primena trombolitičkih lekova kontraindиковana ili neuspešna. Upotreba vena cava filtera indikovana je kod bolesnika sa PE kod kojih nije moguće primeniti antikoagulate lekove. Filteri se plasiraju preko katetera u infrarenalni

deo donje šuplje vene. U posebnim slučajevima oni se mogu plasirati u gornju šuplju venu ili u suprarenalni deo donje šuplje vene. Princip rada se zasniva na zadržavanju tromba na filteru a zatim ekstrakcije filtera zajedno sa trombom. Ovo je invazivna metoda i moguće su brojne komplikacije prilikom plasiranja i ekstrakcije ovih filtera kao što su malpozicija filtera, nastanak tromboze, hematoma ili arterio-venske fistule na mestu insercije katetera, hronična tromboza/okluzija filtera, kao i perforacija donje šuplje vene, fraktura i migracija filtera.⁴⁷

Sekundarna prevencija VTE

VTE je najbolje posmatrati kao hroničnu bolest sa povećanim rizikom od nastanka rekurentne tromboze kod bolesnika koji su imali VTE. Rekurentna tromboza može biti fatalna ili može dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što su posttrombotski sindrom i plućna hipertenzija.⁴⁸ Sekundarna prevencija VTE se zasniva na nastavljaju primene antikoagulantne terapije kod bolesnika sa povećanim rizikom od rekurentne tromboze. Bolesnici sa povećanim rizikom od rekurentne tromboze su bolesnici sa proksimalnom DVT ili PE, bolesnici oboleli od maligne bolesti, muškarci, bolesnici sa post-trombotskim sindromom, gojazni, bolesnici sa lošom kardiovaskularnom rezervom i bolesnici sa više od jednog trombotskog događaja. Kod ovakvih bolesnika neophodno je nastaviti sa antikoagulantnom terapijom, posebno ukoliko oni imaju nizak ili umeren rizik od krvarenja.⁴⁹

ZAKLJUČAK

Venska tromboembolija je jedan od vodećih uzroka smrti hospitalno lečenih bolesnika. To ističe značaj prevencije, rane dijagnostike i lečenja plućne embolije. Hirurške intervencije su značajan faktor rizika za nastanak VTE i zato je neophodna primena adekvatne profilaktičke terapije. Antikoagulantna terapija ima centralnu ulogu u menadžmentu VTE. Svaka ustanova bi trebala da poseduje protokol za prevenciju i lečenje VTE.

Literatura

1. Rasche H. Haemostasis and thrombosis: an overview. *European Heart Journal*. 2001; 3: 3-7.
2. Naess IA., Christiansen SC., Romunstad P, Cannegieter C, Rosendaal R, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5:692-699.
3. Kroll M, Pemmaraju N, Oo T, Afshar-Kharghan V, Kroll S. Mortality from Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Blood*. 2014; 124(21): 4829.
4. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120-138.
5. Anderson F, Spencer F. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107:9-16.
6. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med*. 2011; 2:59-69.
7. Kahn S. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 2009; 114(21): 4624-4631.
8. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25(3): 243-51.
9. Ivošević T, i dr. Plućna embolija U: Kalezić N. Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini. Medicinski fakultet, Beograd; 2016;541-558.
10. Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2008; 29:2276-315.
11. Konstantinides S, Torbicki A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014; 35:3033-80.
12. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 371:1343-1352.
13. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, Huang XH, Hu JM, Guo L. Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(8):1052-1057.
14. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(3):153-159.
15. Arcelus JI, Caprini JA, Hoffman KN, Traverso CI, Hoppensteadt D, Fareed J. Modifications of plasma levels of tissue factor pathway inhibitor and endothelin-1 induced by a reverse Trendelenburg position: influence of elastic compression—preliminary results. *J Vasc Surg*. 1995;22(5):568-572.
16. Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio B E. Intermittent pneumatic compression devices—physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(5):383-392.
17. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber S Z. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94(6):1181-1185.
18. Kakkos S K, Caprini J A, Geroulakos G, Nicolaides A N, Stansby G P, Reddy D J. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005258.
19. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126:338-400.
20. Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Rev Bras Ortop*. 2015; 47:685-693.
21. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism, 8th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008; 133:381-453.
22. Dimitrios F, Panayiotis M, Leonidas D, Evanthia M, Panayiotis K, and Andreas M. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Reviews*. 2018;3(4):136-148.
23. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:24-43.
24. Hirsh J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants, 8th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008; 133:141-159.
25. Stevanović K, Novaković T. Antiplatelet and anticoagulant therapy – whether, when and how to discontinue, replace and restart it? *The Fourth Belgrade Anesthesia Forum, Proceedings*, 2019; p-35-45.
26. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2006; 141(8) : 790-797.
27. Tran H, Lee G. Fondaparinux for Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003; 37(11): 1632-1643.
28. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists, 8th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008; 133:160-98.
29. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:278-325.
30. An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2016; 31:2608-2616.
31. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, Hirsh J. Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br. J. Haematol*. 2009;146(2):142-9.

32. Kubitzka D, Berkowitz SD, Misselwitz F. Evidence-based Development and Rationale for Once-Daily Rivaroxaban Dosing Regimens Across Multiple Indications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22:412-22.
33. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:44-88.
34. Madan S, Shah S, Dale P, Partovi S, Parikh SA. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6:570-581.
35. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest*. 2003; 124(6):386-392.
36. Wells PS, Forge MA, Rodger MA. Treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2014;311(7):717-728.
37. Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 507-511.
38. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Cini M, Mattarozzi S. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 955-961.
39. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012, 141: 419-494.
40. Tositto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 1963- 70.
41. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of actions, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001; 119 (1):64-94.
42. Marino P. *Marino's the ICU book*. 4th ed. Philadelphia:Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
43. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2001; 86:980-984.
44. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation normograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138:714-719.
45. Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2015; 15: 92.
46. McRae S, Ginsberg J. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 110(9):3-9.
47. Malik S, Bhardwaj A, Eisen M, Gandhi S. Advanced management options for massive and submassive pulmonary embolism. *US Cardiology Review*. 2016; 10(1): 30-35.
48. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004, 350: 2257-2264.
49. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 698-702.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove 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 abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

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 abstrakta u drugom časopisu.

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). 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 (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenju literature 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.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{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 CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednodimenzionalno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

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, rezime 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 (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail 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.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

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

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

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

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

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

Metode: Opisati selekciju observacionog 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 detaljno 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. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. 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. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

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 na CD-u i odštampane na papiru. 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 Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. 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 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

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: reprodukovanje 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 tri 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:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

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.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo