

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



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

Vol 20, sveska 4, oktobar-decembar 2022.

ISSN 0352 - 4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



APOLONOM LEKAROM I AESCULAPOM,
HIGIJOM I PANACEJOM SE ZAKLINJEM I
POZIVAM ZA SVEDOKE SVE BOGOVE I
BOGINJE, DA ČU OVU ZAKLETU I OVO
PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM MOĆIMA I
SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

AMA

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

Glavni i odgovorni urednik:

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Predsednik Uređivačkog odbora:

Prim. dr sc. Saša Grgov

Uređivački odbor:

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

Redakcijski odbor:

Akademik Jovan Hadži-Đokić (Beograd),
Akademik Goran Stanković, (Beograd),
Prof. dr Gordana Kocić (Niš),
Prof. dr Desimir Mladenović (Niš),
Prof. dr Aleksandar Nagorni (Niš),
Prof. dr Dragan Krasić (Niš),
Prof. dr Ivan Micić (Niš),
Prof. dr Dragan Stojanov (Niš),
Prof. dr Biljana Radovanović Dinić (Niš),
Prof. dr Saša Milenković (Niš),
Dr sc. Goran Cvetanović (Leskovac),
Doc. dr Gordana Stanković Babić (Niš),
Dr sc. Rade R. Babić (Niš),
Doc. dr Milan T. Stojičić (Beograd),
Doc. dr Sonja Šalinger Martinović (Niš),
Doc. dr Andrej Veljković (Niš),
Doc. dr Maja Simonović (Niš),
Prof. dr Miodrag Krstić (Beograd),
Prof. dr Nevena Kalezić (Beograd),
Prim. dr sc. Miodrag Damjanović (Niš),
Doc. dr Dejan Veličković (Beograd),
Prof. dr Eržika Antić (Travnik, FBiH),
Doc. dr Ivica Lalić (Novi Sad),
Ass. dr sc. Marko Jevrić (Beograd),
Prim. dr sc. Mirjana Miljković (Leskovac),
Prim. mr sc. dr Stevan Glogovac (Niš),
Mr sc. dr Dejan Janjić (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: M53

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

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

Prim. dr Milan Petrović, predsednik Okružne podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa:

SVEN - Niš

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:
www.sld-leskovac.com

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

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

153. Utvrđivanje optimalnog protokola za CT pregled za dijagnozu oboljenja pojedinih regija

Determination of the optimal protocol for CT scan for the diagnosis of diseases of certain body part

*Arta Kamberi, S. Kamberi,
L. Kamberi, E. Antić*

PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

165. Ascites kao diferencijalno dijagnostički problem u kliničkoj praksi

Ascites as a differential diagnostic problem in clinical practice

*Danijela Cvetanović,
G. Z. Cvetanović, N. Dimitrijević*

STRUČNI RADOVI PROFESSIONAL ARTICLES

171. Posttraumatski osteoartritis skočnog zglo- ba – naša iskustva

Post traumatic osteoarthritis of the ankle joint - our experiences

*Marko D. Mladenović, I. Lalić, N. Lalić,
M. Bojović, P. Stojiljković, S. Babić, A. Krstić*

176. Značaj određivanja D-dimera kod covid-19 pacijenata

Significance of D-dimer determination in covid-19 patients

Danijela Ristić Georgijev, J. Zdravković

184. Kovid 19 i gojaznost Covid 19 and obesity

Ivona Milenković

PRIKAZ SLUČAJA CASE REPORT

189. Definitivni tretman pseudoartroze središ- njeg dela nadlaktice ilizarovljevim aparatom nakon neuspešnog lečenja intramedularnim klinom

Definitive treatment of pseudarthrosis of the central part of the upper arm with the Ilizarov apparatus after unsuccessful treatment with an intramedullary wedge

*Ivica Lalić, V. Harhaji, O. Dulić,
M. Bjelobrk, N. Janjić, N. Lalić,
M. Bojović, M. Mladenović, A. Krstić*

EDUKACIONI RADOVI EDUCATIONAL ARTICLES

199. Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti: uloga nefarmakološkog tretmana u kontroli dislipidemije

Primary prevention of cardiovascular diseases: the role of non-pharmacologic treatment in control of dyslipidemia

Anita Prokić, Đ. Dimitrijević, D. Tončić

IN MEMORIAM

Uputstvo autorima Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 15. VI 2022.

Prihvaćeno: 7. X 2022.

UTVRĐIVANJE OPTIMALNOG PROTOKOLA ZA CT PREGLED ZA DIJAGNOZU OBOLJENJA POJEDINIH REGIJA

Arta Kamberi¹, Sadbere Kamberi², Lendita Kamberi³, Eržika Antić⁴

¹ Univerzitetski klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM, Srbija

² Medica H, Poliklinika, Priština, KiM, Srbija

³ American Hospital-Priština, Priština, KiM, Srbija

⁴ Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Federacija Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Kompjuterizovana tomografija je jedna od najznačajnijih dijagnostičkih metoda pri pregledu pacijenata. Danas postoje konstruisani aparati koji inkorporišu nekoliko vizuelizacionih metoda. Skraćivanje trajanja pregleda posledica je tehnoloških inovacija i jednostavnosti primene CT-a. Ove tehnološke inovacije dovode do znatnog porasta broja pregleda kod adultnih pacijenata i dece, što je sa jedne strane olakšalo postavljanje dijagnoze, ali je značajno povećalo pojedinačnu i kolektivnu dozu u populaciji kod ovih pregleda. Pomenute doze, a posebno kod dece, su potencijalni karcinogeni faktor i tema su brojnih istraživanja i naučnih rasprava.

Cilj: Utvrdjivanje optimalnog protokola za CT pregled za dijagnozu oboljenja, utvrđivanje doza i radijacionog rizika za pacijente pre i nakon optimizacije prakse. Utvrdjivanje razlike u vrednostima parametara koji utiču na isporučenu apsorbovanu dozu pacijenata na CT pre i posle sprovođenja procesa optimizacije za navedenu proceduru.

Metode rada: Ispitivanje je sprovedeno u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Prištine u 2021. godini. Studijom, koja je podeljena u 2 faze (faza bez optimizacije i faza optimizacije pregleda) su obuhvaćeni odrasli ispitanici, oba pola, koji su upućeni na snimanje određenih regija tela višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT).

Rezultati: Primenom standardnih protokola bez poštovanja prilagođavanja parametara pojedinačnom pacijentu postiže se kvalitet slike bolji nego što je neophodno za pouzdanu dijagnostiku, a samim tim i veća doza zračenja nego što je potrebno. Optimalnim izborom protokola u smislu parametara ekspozicije (smanjenjem vrednosti mAs), kod pregleda glave (sa/bez kontrasta), grudnog koša i abdomena sa karlicom, moguće je značajno smanjiti dozu zračenja (7,5% za CT pregled glave nativno, 7% za CT glave sa kontrastom, 40% za CT pregled grudnog koša, 25% za CT pregled abdomena sa karlicom), uz održan kvalitet slike koji je dovoljan za adekvatnu radiološku interpretaciju slike. Utvrđene su doze i radijacioni rizici za pacijente neoptimizovanih i optimizovanih pregleda. Vrednosti doza dobijene optimizacijom CT protokola u ovom istraživanju ne predstavljaju najnižu moguću dozu za pregled određanih anatomskih regija tela.

Zaključak: Primenom standardnih protokola postiže se kvalitet slike bolji nego što je neophodno za pouzdanu dijagnostiku, a samim tim i veća doza zračenja nego što je potrebno. Optimalnim izborom protokola u smislu parametara ekspozicije (smanjenjem vrednosti mAs), kod pregleda glave (sa/bez kontrasta), grudnog koša i abdomena sa karlicom, moguće je značajno smanjiti dozu zračenja (7,5% za CT pregled glave nativno, 7% za CT glave sa kontrastom, 40% za CT pregled grudnog koša, 25% za CT pregled abdomena sa karlicom), uz održan kvalitet slike koji je dovoljan za adekvatnu radiološku interpretaciju slike. Utvrđene su doze i radijacioni rizici za pacijente neoptimizovanih i optimizovanih pregleda. Vrednosti doza dobijene optimizacijom CT protokola u ovom istraživanju ne predstavljaju najnižu moguću dozu za pregled određanih anatomskih regija tela.

Ključne reči: protokol, kompjuterizovana tomografija, pregled, regije, kvalitet.

SUMMARY

Introduction: Computed tomography is one of the most important diagnostic methods in the examination of patients. Today, there are constructed devices that incorporate several visualization methods. The shortening of the examination duration is a consequence of technological innovations and simplicity of CT application. These technological innovations lead to a significant increase in the number of examinations in adult patients and children, which on the one hand facilitated the diagnosis, but significantly increased the individual and collective dose in the population in these examinations. The mentioned doses, especially in children, are a potential carcinogenic factor and are the subject of numerous researches and scientific discussions.

The goal: Determining the optimal protocol for CT examination for the diagnosis of the disease, determining the doses and radiation risk for patients before and after the optimization of practice. Determining the difference in the values of parameters that affect the delivered absorbed dose of patients on CT before and after the implementation of the optimization process for the specified procedure.

Methods of work: The examination was conducted at the Center for Radiology of the Clinical Center of Prishtina, in 2021. The study, which was divided into 2 phases (non-optimization phase and screening optimization phase), included adult subjects, both sexes, who were referred for imaging certain regions of the body by multilayer computed tomography (MDCT).

Results: By applying standard protocols without respecting the adjustment of parameters to an individual patient, the image quality is achieved better than necessary for reliable diagnosis, and thus a higher radiation dose than necessary.

Conclusion: The use of standard protocols achieves better image quality than is necessary for reliable diagnostics, and thus a higher radiation dose than necessary. Optimal choice of protocol in terms of exposure parameters (reduction of mAs), when examining the head (with / without contrast), chest and abdomen with pelvis, it is possible to significantly reduce the radiation dose (7.5% for CT examination of the head natively, 7% for CT of the head with contrast, 40% for CT examination of the chest, 25% for CT examination of the abdomen with pelvis), with maintained image quality sufficient for adequate radiological interpretation of the image. Doses and radiation risks for patients with non-optimized and optimized examinations have been determined. Dose values obtained by CT protocol optimization in this study do not represent the lowest possible dose for examinations of specific anatomical regions of the body.

Key words: protocol, computed tomography, examination, regions.

Adresa autora: dr Arta Kamberi, radiolog, Univerzitetski klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM.

E-mail: arta.kamberi.2021@gmail.com

Uvod

Kompjuterska tomografija (CT) je radiološka procedura koja pruža kliničke informacije u svrhu otkrivanja, diferencijacije i procene obima bolesti. To je primarni dijagnostički modalitet za davanje odgovora na različita klinička pitanja i široko je prihvaćen kao dopuna drugim slikovnim procedurama, kao što su ultrazvuk ili konvencionalne radiološke procedure u cilju postavljanja konačne dijagnoze, potvrde i procene obima patološkog procesa. CT je slikovna procedura koja podrazumeva izlaganje pacijenata jonizujućem zračenju, odnosno rendgenskim snopovima različitih energija. Dobijeni podaci o oslabljenom snopu rendgenskih zraka pri prolasku kroz određeni deo tela pacijenta se kompjuterski obrađuju kako bi se dobile slike u više anatomskih ravni ili trodimenzionalni prikaz anatomske celine od interesa. Za optimalno izvođenje CT procedura potrebno je poznavanje anatomije i patofiziologije, osnovno poznavanje fizičkih principa i tehnika izvođenja CT procedura, kao i poznavanje i vrednovanje kvaliteta upotrebe jonizujućeg zračenja. CT procedure se moraju izvoditi uz opravdane medicinske indikacije, uzimajući u obzir apsorbovanu dozu koja se isporučuje pacijentu, čime se obezbeđuje potreban kvalitet dijagnostičkih informacija [1].

Zahvaljujući velikom tehnološkom razvoju CT uređaja u proteklih nekoliko decenija, postignuta je velika brzina u sticanju podataka o slici, pa se za kratko vreme može snimiti veliki broj pacijenata, što nije slučaj sa magnetnom rezonancom (MR) ili ultrazvukom (UTZ). Zbog tehnološkog napretka, ali i sve veće dostupnosti uređaja, došlo je do globalnog, značajnog povećanja broja CT procedura od 13%, a CT procedure doprinose i do 75% ukupne kolektivne efektivne doze koju pacijent prima tokom lečenja. procedure i/ili procedure [2].

Sistem zaštite od jonizujućih zračenja ima različite forme, u zavisnosti od vrste izvora zračenja i prirode ljudskih aktivnosti koje dovode do izlaganja jonizujućim zračenjima. Od posebnog je značaja smanjenje nepotrebnog izlaganja, što se postiže primenom tri osnovna principa zaštite od zračenja:

1. opravdanost pregleda:
 - a. upućivanje pacijenata (na osnovu različitih kriterijuma)
 - b. procena opravdanosti
2. optimizacija:
 - a. oprema
 - b. svakodnevno praćenje
3. ograničavanje individualnih doza i rizika (ne važe za medicinsko izlaganje) [3].

Zbog brzine snimanja, CT procedura je sve indikovaniya procedura u hitnim slučajevima, posebno kod traumatskih povreda kada je brzina ključni faktor koji utiče na preživljavanje [4]. Zbog svoje visoke prostorne rezolucije, CT je postupak izbora za prikazivanje koštanih struktura i finih detalja kao što su transmisioni lanac slušnih kostiju srednjeg uva ili detekcija preloma kod traumatskih povreda kostiju lica. Zahvaljujući brzini uređaja najnovije generacije, moguće je prikazati morfologiju i funkciju srca u jednom od njegovih otkucaja [4].

Uzimajući u obzir mogući rizik usled izlaganja jonizujućem zračenju, neophodno je obezbediti da isporučena apsorbovana doza bude što manja i da kvalitet podataka slike bude dovoljnog dijagnostičkog kvaliteta prema principu ALADA (as low as diagnostically acceptable= ostvarljivo). Institucije treba da kreiraju protokole koji koriste automatsku kontrolu izloženosti i, u zavisnosti od parametara pacijenta, obezbede optimalan odnos između dijagnostičkog kvaliteta podataka imidžinga i izloženosti pacijenta jonizujućem zračenju [4].

Biološki efekti jonizujućeg zračenja

Zaštita od zračenja pacijenata između ostalog podrazumeva prevenciju determinističkih efekata (tkivnih reakcija) i minimizaciju verovatnoće za stohastičke efekte.

Tkivne reakcije (deterministički-direktni efekti) su štetni efekti jonizujućeg zračenja i nastaju ukoliko se pređe dozvoljeni prag izlaganja pacijenta, pri čemu nastaje smanjenje ili gubitak funkcije pojedinih tkiva ili organa (opekotine, katarakta, sterilitet). Granične vrednosti doza se

kreću od 0,5 Gy do nekoliko Gy, u zavisnosti od radiosenzibilnosti tkiva ili organa. U dijagnostičkoj radiologiji doze su reda veličine mGy, što je ispod praga za nastanak determinističkih efekata. Ako su pacijentne doze više od očekivanog nivoa, ali ne toliko visoke da proizvedu vidljive znake radijacionog oštećenja (osim u slučaju akcidenata), problem može biti nezapažen i neprijavljen, stavljajući pacijente u povećan rizik za nastanak stohastičkih efekata, kao odloženog štetnog efekta. Stohastički efekti, srazmerni dozi, dele se u dve grupe: somatski i genetički. U somatske efekte spadaju radijacioni karcinomi koji mogu imati dug latentni period nastanka. Genetički efekti su rezultat oštećenja reproduktivnih ćelija i mogu se ispoljiti na potomcima kroz nekoliko generacija [5].

Jonizujuće zračenje je jak karcinogen, a karcinom spada u stohastičke efekte. Kako se regularni CT pregledi izvode ispod praga determinističkog efekta, od interesa jesu stohastički efekti. Ne treba zaboraviti da pacijenti često bivaju upućeni na ponovljene kontrolne CT preglede, pri čemu dobijaju ukupnu dozu od oko 100 mSv. Ova doza je dovoljna da se može govoriti o povećanoj verovatnoći za stohastičke efekte.

Rizik između doze i verovatnoće za stohastičke efekte je kontinuirana funkcija, bez najnižeg praga. Stoga, ne može se zaključiti da što je niža doza, to je bolje za pacijenta. Niža doza znači i lošiji kvalitet rekonstruisane slike, što predstavlja veći izazov za tačnu dijagnozu. Sve ovo obavezuje zakonodavno telo da utvrdi vodiče i dijagnostičke referentne nivoe dozne ekspozicije [14].

Parametri doze

Indikatori doze su glavni alat za implementaciju optimizacije CT protokola, oni obuhvataju parametre koji imaju najveći uticaj na smanjenje isporučene apsorbovane doze, a to su: indeks doze računarske tomografije (CTDI) i dozni proizvod (DLP) [2].

CTDI je parametar koji određuje prosečnu apsorbovanu dozu duž ose iz serije kontinuiranih rendgenskih ekspozicija pacijenta. Meri se iz jedne rotacije rendgenske cevi i izračunava se

deljenjem apsorbovane doze sa širinom zraka. Glavna jedinica opisa doze je u CT procedura. CTDI se koristi za procenu prosečne apsorbovane doze snimljenog područja i veća je na površini tela nego u centru za snimljeni deo tela. Cilindrični fantom prečnika 32 cm se koristi za merenje CTDI vrednosti za deo tela (u ovom slučaju stomak i karlica). Za određeni protokol, koji uvek uključuje nekoliko snimanja, ključno je uzeti u obzir lokacije preklapanja i praznine u zoni zračenja stvorene uzastopnim rotacijama izvora zračenja, što se rešava uvođenjem zapreminske CTDI vrednosti (CTDIvol). CTDIvol predstavlja prosečnu apsorbovanu dozu po snimljenoj zapremini. Jedinica mere za CTDI u sistemu SI je mGy (mili Grej) [7].

DLP je veličina koja opisuje prosečnu dozu pri snimanju, dobijenu množenjem CTDIvol (mGy) i dužine slike (cm) iz koje se izvodi jedinica mere mGy.cm (mili Grej centimetar).

Dozimetrija u dijagnostičkoj radiologiji

Procena pacijentne doze je najvažniji aspekt opravdanosti pregleda, a osim toga process optimizacije se temelji na poznavanju pacijentne doze, njene zavisnosti od parametara ekspozicije i izbora opreme.

Doze za tkiva ili organe nisu merljive direktno. U praksi su merljive primenjene specifične veličine, koje se modifikuju konverzionim koeficijentom apsorbovane doze, pri čemu nastaje ukupna vrednost doze organa ili tkiva [8]. Određivanje doze treba da se vrši kalibrisanim instrumentima.

Kod CT-a primjena specifičnih veličina je preporučena od strane Međunarodne komisije zaradijacione jedinice i mjere (International Commission on Radiation Units and Measurements-ICRU) [9].

Kompjuterizovana tomografija predstavlja jedinstven modalitet zbog svoje geometrije i primene, sa kontinuiranom ekspozicijom oko pacijenta, i ima svoje specifične parametre za proračun doze zračenja. Ovaj modalitet koristi tipične tanke preseke u rasponu od 0.5 do 20 mm nominalne kolimacije zraka. Međutim, takođe koristi

multiple ekspozicije određene dužine pacijenta da bi se pokrio anatomske volumen. Ove ekspozicije se mogu vršiti u sekvencama skenova (kao npr. pre- i postkontrastna serija skenova).

Tomografska ekspozicija CT skenova sa potpunom rotacijom od 360° rezultuje u radialno simetričnom doznom gradijentu unutar pacijenta. Na magnitudu ovog doznog gradijenta (razlika između centra i periferije) utiče nekoliko faktora, uključujući veličinu objekta, spektar X-zraka i atenuaciju tkiva [10].

Važno je istaći da je snop zračenja koji se koristi u CT uzan (kolimisan), i da značajan deo energije odlazi van nominalne širine snopa. Potrebno je takođe naglasiti da CT pregled podrazumeva seriju pojedinačnih preseka sve dok se ne pokrije posmatrana anatomska oblast, sa mogućnošću preklapanja susednih preseka, te se ne zna da li se navedena doza odnosi na pojedinačni presek ili na celu seriju preseka. Iz tog razloga, bilo je neophodno definisati CT specifične dozimetrijske mere.

Efektivna doza

Efektivna doza (E) je, kao što je ranije navedeno, parametar koji pokazuje rizik od izlaganja zračenju i omogućava normalizaciju parcijalnih izlaganja, odnosno izlaganja dela tela u odnosu na izlaganje celog tela. Ona pokazuje odnos mogućnosti oštećenja zdravlja zbog stohastičkih efekata, i zavisi od pola i starosti pacijenta pri ekspoziciji. Za njenu procenu potrebno je poznavanje radioosetljivosti pojedinih organa tela, što se obično dobije upotrebom Monte Carlo simulacije i upotrebom specijalnih fantoma. SI jedinica za efektivnu dozu je sivert (Sv). Pomoću E moguće je porediti ekspozicije različitim izvorima jonizujućih zračenja, kao i prirodnim zračenju [11, 12].

Koncept efektivne doze je prvenstveno razvijen za potrebe kontrole profesionalnog izlaganja, te se u zaštiti od zračenja koristi za potrebe optimizacije, i ne treba ga primenjivati u bilo kakvim epidemiološkim studijama ili za procenu rizika za pojedince. Za takvu namenu se koristi apsorbirana doza. U pacijentnoj dozimetriji najveća prednost koncepta efektivne doze je ta

što postoji mogućnost poređenja doza različitih dijagnostičkih i terapijskih procedura i mogućnost poređenja istih tehnika snimanja, ali u različitim medicinskim ustanovama

Faktori koji utiču na dozu zračenja u CT

Faktori koji direktno utiču na dozu zračenja su: energija X-zraka (napon), jačina struje (mA), vreme rotacije ili ekspozicije, ukupna dužina skenirane regije, debljina preseka, debljina objekta ili atenuacija, pič faktor, tehnike redukcije doze kao što su varijacija ili modulacija jačine struje, i rastojanje od rendgenske cevi do izocentra. Faktori koji indirektno utiču na dozu zračenja su onikoji imaju direktan uticaj na kvalitet slike, npr. rekonstrukcijski filter. Automatska ekspozicija kontrole (automatic exposure control - AEC) i iterativna rekonstrukcija imaju više kvalitativan nego kvantitativan uticaj na dozu i kvalitet slike. Izbor ovih parametara može da utiče na operatera dapromeni podešavanja koja direktno utiču na dozu zračenja [10].

Kvalitet slike u CT

Radiološka slika je prikaz prostorne varijacije neke fizičke veličine: fluksa X-zračenja, optičke gustine (radiografija) ili vrednosti skale sivog (slika na monitoru). Istovremeno, to je prikaz prostorne distribucije tkiva pacijenta. Vizuelizacija značajnih detalja zahteva izdvajanje "struktura od interesa" iz pozadine. Upravo ova razlika između značajnih struktura i pozadine naziva se signal [13, 14].

Kvalitet digitalne slike predstavlja verodostojnost prikazivanja objekta koji se snima. Može se definisati fizičkim parametrima slike i vizuelno (subjektivnost posmatrača, obično radiologa). Fizički parametri slike se mogu izračunati ili izmeriti za posmatranu sliku, i tu najčešće spadaju prostorna rezolucija, kontrast i šum.

Uticaj kliničkog zadatka na određivanje prihvatljivog nivoa kvaliteta slike

Da bi se smanjila doza zračenja moraju se razmotriti efekti kvaliteta slike i mogućnost

ispunjenja kliničkog zadatka imidžinga.

Različiti klinički zadaci imaju različite zahteve za kvalitet slike. Evo nekoliko primera:

- Visok SNR: detekcija solidnih nodusa u plućima (osim "ground glass" nodusa), detekcija kalcifikacija u koronarnim arterijama, identifikacija plućnog emfizema.
- Nizak SNR: abdominalni preseki (detekcija lezija u jetri i bubrezima), difuzne bolesti pluća.
- Medium SNR: mozak, abdomen/pluća (u pedijatrijskoj populaciji) –isključiti krvarenje, bolesti pluća.

Svi navedeni fizički parametri su definisani u protokolu i mogu se menjati da bi se prilagodili individualnom pacijentu. Protokoli kod MDCT pregleda mogu se direktno menjati i primenom sistema automatske kontrole ekspozicije (AEC) [15].

Praktična ocena kvaliteta dijagnostičke slike

Ocena kvaliteta dijagnostičke slike je paralelan proces merenju pacijentnih doza i može da se vrši pomoću sledećih metoda: subjektivno - na osnovu definisanih kriterijuma, primenom test objekata i fantoma, i objektivno- ROC analizom [16].

Posmatrač interpretira sliku subjektivno na način koji zavisi od njegove individualne sposobnosti da izdvoji strukture značajne za donošenje dijagnoze. Kvalitet slike se može razmatrati analitički, preko odnosa signal-šum za različite prostorne frekvencije, čime se određuje veličina detalja koji se jasno mogu izdvojiti na dijagnostičkoj slici.

U cilju pronalaženja korektne ravnoteže između kvaliteta slike i doze, potrebno je definisati tehnike za ocenu kvaliteta slike koje dobro oslikavaju karakteristike kliničke prakse. Cilj optimizacije je kvalitet slike koji uspešno ispunjava klinički zadatak uz minimalno izlaganje pacijenata. To znači da pre svake ocene kvaliteta slike treba definisati zahteve u smislu da li slika sadrži informaciju potrebnu posmatraču bez obzira na njegov vizuelni utisak.

Na osnovu rezultata evaluacije velikog broja snimaka i multidisciplinarnom pristupu, definisani su kriterijumi prihvatljivosti dijagnostičke slike koji ispunjavaju dva osnovna zahteva:

- zadovoljavajući i ujednačen kvalitet dijagnostičke slike;
- razumno nisku vrednost pacijentne doze.

Zaštita od jonizujućeg zračenja kod medicinske ekspozicije

Pravilnikom se propisuju osnovni principi zaštite osoba od izloženosti jonizujućem zračenju kod medicinske ekspozicije, odgovornosti i obaveze vlasnika licence, uključujući programe osiguranja kvaliteta, kao i pravila, mere i organizacija zaštite od zračenja u radiodijagnostici, nuklearnoj medicini i radioterapiji.

Pravilnik se primenjuje za sledeće medicinske ekspozicije:

- a) Ekspozicija pacijenta kao dela njegovog dijagnostičkog postupka ili tretmana,
- b) Ekspozicija osobe kao deo redovnih zdravstvenih pregleda radnika,
- c) Ekspozicija osoba kao deo programa zdravstvenih skrininga,
- d) Ekspozicija zdravih osoba ili pacijenata koji dobrovoljno učestvuju u medicinskim ili biomedicinskim dijagnostičkim ili terapijskim istraživačkim programima,
- e) Ekspozicija osoba kao deo medicinsko-pravne procedure.

Ovaj pravilnik će se primenjivati i na ekspozicije osoba koje svesno i dobrovoljno pružaju pomoć i negu osobama koje su podvrgnute medicinskoj ekspoziciji kada to nije u okviru njihovog zanimanja [17].

Kontrastna sredstva

Zbog brojnih struktura koje se nalaze u abdomenu i karlici, nativna CT procedura može biti nedovoljna za dobijanje definitivne dijagnoze, pa se često CT postupak dopunjava primenom kontrastnog sredstva. Kontrastna sredstva su sredstva koja služe da se što bolje vizuelizuju i prikažu i najmanje razlike u građi posmatranog

dela tela u cilju diferencijacije i identifikacije patološkog procesa. Razlikujemo pozitivna i negativna sredstva, nešto češće se koriste pozitivna kontrastna sredstva.

CT protokoli za abdominalne i karlične procedure

Početak svake CT procedure počinje topogramom (izviđačem) koji određuje oblast snimanja, odnosno početak i kraj akvizicione CT serije. Kao što je napomenuto, snimanje regiona abdomena i karlice obuhvata područje od kupole štita do ispod ishijadičnog dela. Znak dobre prakse je upotreba dva topograma, u AP i LL čime se postiže manja doza. Protokol je definisan sledećim parametrima: metoda snimanja - spirala, napon rendgenske cevi od 120 kV, referentni mAs 210/150 sa SAFIRE 3, vreme rotacije 0,5 s, konfiguracija detektora 128 x 0,6 mm (64 x 0,6 mm) = 38,4 mm), uključena je NEGA DOZA.

CT abdomena i / ili karlice

CT abdomena i/ili karlice je procedura izbora za različite procese u abdomenu i karlici jer omogućava brzo snimanje sa rekonstrukcijom u više ravni i daje dobar uvid u strukture kao što su peritoneum, trbušni i karlični organi, ali i pluća, i kosti, sve prikazano u jednom pregledu.

Cilj

Utvrdjivanje optimalnog protokola za CT pregled za dijagnozu oboljenja, utvrđivanje doza i radijacionog rizika za pacijente pre i nakon optimizacije prakse. Utvrđivanje razlike u vrednostima parametara koji utiču na isporučenu apsorbovanu dozu pacijenata na CT pre i posle sprovođenja procesa optimizacije za navedenu proceduru.

Metodologija

Ispitanici

Ispitivanje je sprovedeno u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Prištine, u 2021. godini. Studijom, koja je podeljena u 2 faze (faza bez optimizacije i faza optimizacije pregleda) su obuhvaćeni odrasli ispitanici, oba

pola, koji su upućeni na snimanje određenih regija tela višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT).

Protokol (optimizovan/neoptimizovan)

U I fazi ispitivanja korišćeni su standardni protokoli pregleda za određenu vrstu pregleda, a nakon toga je izračunata doza za pacijenta na osnovu vrednosti CTDI i DLP, kvalitet slike i relevantni kriterijumi kvaliteta za svaki tip pregleda. U drugoj fazi ispitivanja ispitanici unutar svake grupe su pregledani pomoću individualizovanog i optimizovanog protokola, a paralelno s tim je ocenjen kvalitet slike i doza koristeći metodologiju kao u prvoj fazi. Svim ispitanicima su izmerene vrednosti telesne mase i visine da bi se mogla izračunati vrednost indeksa telesne mase (BMI- body mass index) po formuli njegove definicije: $BMI = \text{masa (kg)} / \text{visina (m}^2\text{)}$. Vrednosti BMI za svakog pacijenta su bile neophodne da bi se mogla adekvatno izvršiti individualizacija protokola i optimizacija pregleda.

Rezultati

Rezultati ispitanika CT pregleda su koncipirani na utvrđivanju postojanja i značajnosti statističke razlike među posmatranim grupama ispitanika (grupa A i grupa B) u odnosu na zadate parametre.

U prvom delu su prikazani protokoli pre i nakon optimizacije CT pregleda, zatim srednje vrednosti parametara: antropometrijskih karakteristika ispitanika (telesna visina, telesna masa i BMI), starost ispitanika i dozimetrijskih pokazatelja (CTDIvol i DLP) grupe A i B za posmatranu vrstu CT pregleda. Utvrđena je minimalna i maksimalna vrednost posmatranog parametra za obe grupe, kao i odstupanje (SD) od srednje vrednosti; zatim postojanje razlike između grupa A i B za posmatrani parametar, i eventualna statistička značajnost razlike. Takođe je predstavljena i polna distribucija po grupama.

U statističkoj obradi grupa utvrđena je homogenost svake grupe, mere asimetrije, distanca između grupa po parametru. Na kraju, prikazan je kvalitet slike pre i nakon optimizacije CT pre-

gleda u odnosu na FOM, značajnost razlike parametrijskih podataka procene kvaliteta slike (zbir parametara kvaliteta slike i konačna ocena kvaliteta).

Pregled grudnog koša

Ispitanici grupe A su snimani u I fazi istraživanja po protokolu bez optimizacije (tabela 1), dok su ispitanici grupe B snimani u II fazi istraživanja po modifikovanom protokolu (tabela 2). Cilj modifikacije standardnog protokola je bio da se smanji vrijednost mAs što je moguće više a da se ne izgubi dijagnostička informacija za pacijenta. Za ovu vrstu pregleda u našem istraživanju maksimalna vrijednost za koju smo vršili redukciju je -70mAs.

Tabela 1. Protokol bez optimizacije

Parametar	Vrednost
U (kV)	120
I-t (mAs)	44.02
Vreme rotacije (s)	0.5
Mod	Helikalni
Pitch faktor	1.4
Kolimacija (mm)	64 x 0.6

Tabela 2. Modifikovani protokol

Parametar	Vrednost
U (kV)	120
I-t (mAs)	26.95
Vreme rotacije (s)	0.5
Mod	Helikalni
Pitch faktor	1.2
Kolimacija (mm)	64 x 0.6 (1.2)

Analiza antropometrijskih karakteristika ispitanika za grupu A i B po telesnoj visini, telesnoj masi i indeksu telesne mase (BMI) data je u tabelama 3.

Tabela 3. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti antropometrijskih karakteristika ispitanika u grupi A i grupi B.

A	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Telesna visina (m)	1.72	0.17
Telesna masa (kg)	77.67	18.62
BMI (kg/m ²)	25.71	5.93
B	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Telesna visina (m)	1.69	0.1
Telesna masa (kg)	77.95	16.85
BMI (kg/m ²)	27.18	5.28

Minimalne i maksimalne vrednosti antropometrijskih karakteristika ispitanika ukazuju da

se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost grupe po telesnoj masi (23,97) i BMI (23,06). Vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na homogenost obeležja telesna visina (9,67).

Prosečne vrednosti doznih pokazatelja za obe grupe prikazane su u tabelama 4.

Tabela 4. Prosečna vrednost doznih pokazatelja u grupi A i grupi B

A	Srednja vrednost ± SD (min-max)
CTDIvol (mGy)	56.84±2.08 (3.17-12.45)
DLP (mGy cm-1)	490.9±213.7 (144-907)
I-t (mAs)	44.0±13.8 (20.5-81.0)
B	Srednja vrednost ± SD (min-max)
CTDIvol (mGy)	3.9±1.1 (2.3-5.7)
DLP (mGy cm-1)	285.2±97.3 (113.5-430)

Poređenje grupa ispitanika u odnosu na dozne pokazatelje

Tabela 5. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti doznih pokazatelja ispitanika u grupi A i grupi B

A	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Intenzitet struje (mAs)	43.19	14.94
CTDIvol (mGy)	6.73	2.24
DLP (mGy cm-1)	481.46	222.23
B	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Intenzitet struje (mAs)	26.95	11.65
CTDIvol (mGy)	4.18	1.75
DLP (mGy cm-1)	311.9	136.49

Minimalne i maksimalne vrednosti doznih pokazatelja ispitanika u tabeli 5. ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost u grupi po: intenzitetu struje, CTDIvol i DLP.

Minimalne i maksimalne vrednosti doznih pokazatelja ispitanika u tabeli 5. ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost u grupi po: intenzitetu struje (43,25), CTDIvol (41,86) i DLP (43,76).

U tabeli 6 dat je prikaz svih varijabli koje su uzete u razmatranje za procenu kvaliteta slike u grupi A i grupi B. Vidi se da je moguće procentualno smanjenje efektivne doze u našoj studiji za oko 40%.

Tabela 6. Procena kvaliteta slike u grupi A i grupi B

	Grupa A	Grupa B
Broj parametara	17	17
Prosečna vrednost zbira parametara ocene kvaliteta	41	40
Prosečna vrednost indeksa ocene kvaliteta	2.41	2.39
Prosečna vrednost efektivne doze	6.87	4.37
Procentualno smanjenje efektivne doze	40% CTDIvol	
Prosečna vrednost FOM	0.35	0.55

Tabela 7. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti ispitanika po FOM u grupi A i grupi B

A	Srednja vrednost	Standardna devijacija
FOM	0.44	0.23
B	Srednja vrednost	Standardna devijacija
FOM	0.72	0.49

Minimalne i maksimalne vrednosti FOM ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost grupe po FOM. Povećane vrednosti sk ukazuju da je raspodela negativno asimetrična.

Minimalne i maksimalne vrednosti ispitanika po FOM u tabeli 7. ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost.

Tabela 8. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti starosti ispitanika u grupi A i grupi B

A	Srednja vrednost	Standardna devijacija
starost (godine)	54.36	14.94
B	Srednja vrednost	Standardna devijacija
starost (godine)	62.94	10.8

Pregled abdomena i karlice

Tabela 9. Protokol bez optimizacije

Parametar	Vrednost
U (kV)	120
I-t (mAs)	56.29
Vrijeme rotacije (s)	0.5
Mod	Helikalni
Pitch faktor	1.0; 1.2; 1.4
Kolimacija (mm)	64 x 0.6 (1.2)

Tabela 10. Modifikovani protokol

Parametar	Vrednost
U (kV)	120
I-t (mAs)	42.48
Vrijeme rotacije (s)	0.5
Mod	Helikalni
Pitch faktor	1.2
Kolimacija (mm)	64 x 0.6 (1.2)

Analiza antropometrijskih karakteristika ispitanika za grupu A i B po telesnoj visini, telesnoj masi i indeksu telesne mase (BMI) data je u tabeli 9 i 10.

Tabela 11. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti antropometrijskih karakteristika ispitanika u grupi A i grupi B

A	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Telesna visina (m)	1.7	0.1
Telesna masa (kg)	73.7	15.69
BMI (kg/m ²)	25.6	5.13
B	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Telesna visina (m)	1.68	0.11
Telesna masa (kg)	71.16	12.88
BMI (kg/m ²)	25.14	3.67

Minimalne i maksimalne vrednosti antropometrijskih karakteristika ispitanika grupe A ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost grupe po: telesnoj masi (21,28) i BMI (20,02). Vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na homogenost obeležja telesna visina (5,66).

Minimalne i maksimalne vrednosti antropometrijskih karakteristika ispitanika grupe B ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na homogenost obeležja telesna visina (6,55), telesna masa (18,10) i BMI (14,60).

Tabela 12. Vrednosti doznih pokazatelja u grupi A

Pre optimizacije	DLP (mGy.cm)	CTDIvol (mGy)
Najmanja vrednost	218	4,46
Najveća vrednost	822	16,35
Srednja vrednost	518,28	8,95

Tabela 13. Mediana doznih pokazatelja u grupi B u odnosu na redukciju mAs

Nakon optimizacije	DLP (mGy.cm)	CTDIvol (mGy)
Najmanja vrednost	190,87	3.84
Najveća vrednost	387,06	8.03
Srednja vrednost	276,08	5.86

Minimalne i maksimalne vrednosti dozimetrijskih pokazatelja ispitanika u grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti koeficijenta varijacije ukazuju na heterogenost grupe po: intenzitetu struje, CTDIvol i DLP.

Svojstvo svakog subuzorka najviše definiše DLP, jer je doprinos obeležja karakteristikama

44,78%, zatim slede CTDIvol (8,96%) i intenzitet struje (1,49%). Homogenost u grupi A je 70,00%, a u grupi B je 78,13%.

Na osnovu dozimetrijskih pokazatelja može se reći da su u:

- grupi A vrednosti DLP, intenziteta struje i CTDIvol veće,
- grupi B vrednosti DLP, intenziteta struje i CTDIvol manje.

Tabela 14. Procena kvaliteta slike u grupi A i grupi B

	Grupa A 20	Grupa B 20
Broj parametara		
Prosečna vrednost zbira parametara ocene kvaliteta	54	52
Prosečna vrednost indeksa ocene kvaliteta	2.7	2.62
Prosečna vrednost efektivne doze	20.52	18.82
Procentualno smanjenje efektivne doze	25% CTDIvol	
Prosečna vrednost FOM	0.13	0.14

U tabeli 14 dat je prikaz svih varijabli koje su uzete u razmatranje za procenu kvaliteta slike u grupi A i grupi B. Vidi se da je moguće procentualno smanjenje efektivne doze u našoj studiji zaoko 25%.

Kako je $p = 0,001$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i zbira parametara kvaliteta slike, s obzirom na to da je $\chi = 0,331$ povezanost je niska.

Diskusija

Primenom standardnih protokola bez poštovanja prilagođavanja parametara pojedinačnom pacijentu postiže se kvalitet slike bolji nego što je neophodno za pouzdanu dijagnostiku, a samim tim i veća doza zračenja nego što je neophodno.

Optimalnim izborom protokola u smislu parametara ekspozicije, smanjenjem napon ili jačine struje, kod pojedinih pregleda moguće je značajno smanjiti dozu, a i sačuvati kvalitet slike potreban za adekvatnu radiološku interpretaciju slike.

Pregled grudnog koša

Utvrđena je razlika između grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike ispitanika. Nema statistički signifikantne razlike među gru-

pama u odnosu na obeležja telesna visina, telesna masa i BMI. Postoji latentna razlika kod telesne visine, telesne mase i BMI.

Utvrđena je razlika između grupa u odnosu na dozimetrijske pokazatelje kod intenziteta struje, CTDIvol i DLP. Postoji razlika između grupa u odnosu na procenu kvaliteta slike, po obeležju zbir parametara kvaliteta slike, ali ne i po konačnoj oceni kvaliteta slike. Postoji latentna razlika kod konačne ocene kvaliteta slike. Utvrđena je razlika između grupa u odnosu na FOM i starost ispitanika, ali ne i po polu ispitanika. U neoptimizovanoj grupi vrednosti za DLP, CTDIvol i intenzitet struje su veće u odnosu na optimizovanu grupu, a homogenost je 69,23%, dok je u optimizovanoj grupi homogenost 82,26%.

Pregled abdomena i karlice

Utvrđena je razlika između grupa prema dozimetrijskim pokazateljima, kod intenziteta struje i CTDIvol, i kod obeležja starost. Nije utvrđena razlika između grupa u odnosu na antropometrijske karakteristike, procene kvaliteta slike, FOM i pol.

Kako CT uređaj nastavlja da se poboljšava i dalje napreduje u smislu smanjenja isporučene apsorbovane doze, broj izvršenih CT skeniranja se povećava. Neka istraživanja sugerišu da se do 40% CT skeniranja može zameniti alternativnim procedurama, prvenstveno ultrazvukom ili MR. Zbog toga je od velike važnosti da se uspostavi dobra radna dijagnoza i kliničko pitanje koji su ključni za implementaciju CT procedure snimanja za bilo koju anatomska regiju, uključujući region abdomena i karlice.

Smanjenjem isporučene apsorbovane doze, odnosno parametara koji na nju utiču, smanjuje se negativan uticaj rendgenskih zraka (prvenstveno kancerogenih i leukemogenih efekata) na ljudski organizam, što je jedan od glavnih negativnih aspekata procedure CT snimanja.

Pažljivim i kontinuiranim praćenjem implementacije procedura CT snimanja i postojećih protokola, unapređenjem istih kao i CT uređaja postiže se najveća korist od ove procedure sni-

manja uz najmanju moguću isporučenu apsorbovanu dozu i najviši mogući kvalitet podataka o slici.

Poslednjih godina beleži se veliki porast broja CT procedura abdomena i karlice koje imaju veliku dijagnostičku vrednost. Visoka specifičnost i osetljivost ove procedure u otkrivanju lezija i otkrivanju patoloških stanja koja dovode do konačne dijagnoze su izuzetno važni. Iz navedenog proizilazi potreba za standardizacijom i definisanjem protokola snimanja u zavisnosti od indikacije i kliničkog pitanja. Istovremeno, treba voditi računa da se pacijenti izlažu rendgenskim zracima na način da se postigne najniža moguća doza uz najkvalitetnije kliničke informacije. Standardizacija protokola za pojedinačne kliničke indikacije daje slikovne podatke adekvatnog kvaliteta uz najnižu moguću dozu [18].

Pre početka standardizacije i optimizacije protokola, bilo je neophodno uspostaviti referentne protokole sa jasno naznačenim indikacijama i opisom pregleda kako bi se obezbedila uniformnost procedura [19].

Zaključak

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti sledeće:

- Primenom standardnih protokola postiže se kvalitet slike bolji nego što je neophodno za pouzdanu dijagnostiku, a samim tim i veća doza zračenja nego što je potrebno.
- Optimalnim izborom protokola u smislu parametara ekspozicije (smanjenjem vrednosti mAs), kod pregleda glave (sa/bez kontrasta), grudnog koša i abdomena sa karlicom, moguće je značajno smanjiti dozu zračenja (7,5% za CT pregled glave nativno, 7% za CT glave sa kontrastom, 40% za CT pregled grudnog koša, 25% za CT pregleda abdomena sa karlicom), uz održan kvalitet slike koji je dovoljan za adekvatnu radiološku interpretaciju slike.
- Utvrđene su doze i radijacioni rizici za pacijente neoptimizovanih i optimizovanih pregleda. Vrednosti kod optimizovanih grupa su

značajno manje u odnosu na vrednosti kod neoptimizovanih grupa (posebno izraženo kod pregleda grudnog koša i abdominopelvičnog pregleda), te je preporuka ovog istraživanja optimizovanje standardnih protokola za preglede grudnog koša i multifaznog abdominopelvičnog pregleda u svakodnevnoj radiološkoj praksi do limita ovog istraživanja, uz nekoliko izuzetaka (oprez kod mršavih pacijenata kod snimanja abdominopelvične regije, kod lošijeg opšteg stanja pacijenata, operisanih, nakon radioterapije). Za preglede glave bez kontrasta sa kontrastom potrebno je posebno obratiti pažnju na kliničko stanje pacijenta i potencijalni patološki supstrat moždanog parenhima, jer oba aspekta mogu imati ključnu ulogu u odluci radiologa za efikasniju optimizaciju protokola.

- Značaj rezultata ovog istraživanja je u tome što su pacijenti bili randomizovani, i što je urađena klinička procena kvaliteta slike. Utvrđeno je da postoji potreba individualizacije protokola CT pregleda prema uputnoj dijagnozi za dobijanje validne dijagnostičke informacije (posebno za ponovljene preglede), i prilagođavanje parametara skeniranja pacijentima po vrednosti BMI (najveći značaj kod CT pregleda abdomena i karlice). Ipak, vrednosti doza dobijene optimizacijom CT protokola u ovom istraživanju ne predstavljaju najnižu moguću dozu za preglede određenih anatomskih regija tela. Iz tog razloga, preporuka ovog rada je dalje modifikovanje CT protokola, uzimajući u obzir kako subjektivna tako i objektivna merenja (kvantifikaciju posmatranih parametara), a takođe i primenom ATCM (CARE4 Dose program).

Literatura

1. ACR American College of Radiology. Practice Parameter For Performing And Interpreting Diagnostic Computed Tomography, 2008.
2. Dougeni E, Faulkner K, Panayiotakis G. A review of patient dose and optimization methods in adult and paediatric CT scanning. European Journal of Radiology. 2020; 81 (4), E665-E683
3. Ciraj-Bjelac O. Procena izloženosti i mogućnosti za smanjenje pacijentnih doza u dijagnostičkoj radiologiji [Doktorska teza]. Univerzitet u Novom Sadu;

- Asocijacija centara za interdisciplinarnu i multidisciplinarnu studiju i istraživanja; 2005.
4. ACR–SPR American College of Radiology. Practice Parameter For The Performance Of Computed Tomography (CT) Of The Abdomen And Computed Tomography (CT) Of The Pelvis, 2016.
 5. Hadnadev DR, Nikolić O, Stojanović S. Justification of computerized tomography examinations and radiation risks in everyday radiological practice. The First International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research 2012.- realized as a part of the FP7 project: joint research on various types of radiation dosimeters (RADDOS), Niš, Proceedings: 157-159.
 6. Øberg M. Patient Doses for CT Examinations in Denmark [Doctoral thesis] Submitted to the Department of Electrical Engineering at the Technical University of Denmark, University of Copenhagen; 2011.
 7. Hyun W G. CT Radiation Dose Optimization and Estimation: an Update for Radiologists. Korean Journal of Radiology. 2012; 13 (1): 1–11
 8. Meghazifene A, Dance DR, McLean D et al. Dosimetry in diagnostic radiology. Eur J Radiol; 2010: 76: 11-14.
 9. McNitt-Gray MF. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in CT. Radiation dose in CT. Radiographics; 2002; (6):1541–53.
 10. Martin CJ. Effective dose: how should it be applied to medical exposures? Br J Radiol. 2007; 80 (956): 639–47.
 11. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR., (2008), Converting dose-length product to effective dose at CT. Radiology. 2008; 248 (3): 995–1003.
 12. Bacher K, Smeets P, Bonnarens K, Hauwere A D, Verstaete K, Thierens H. Dose reduction in Patients Undergoing Chest Imaging: Digital Amorphous Silicon FlatPanel Detector Versus Conventional Film-Screen Radiography and Phosphor Based Computed Radiography. 2003: AJR : 181: 923-9.
 13. Strotzer M, Volk M, Frund R, Hamer O, Zorger N, Feuerbach S., (2002), Routine Chest Radiography Using a Flat Panel Detector: Image Quality at Standard Detector Dose and 33% Dose Reduction., 2002: AJR; 178: 169-71.
 14. Tamm EP, Rong XJ, Cody DD, Ernst RD, Fitzgerald NE, Kundra V. Quality Initiatives: CT Radiation Dose Reduction: How to Implement Change without Sacrificing Diagnostic Quality. Radiographics. 2011; 31: 1823-1823.
 15. Wall B F. Implementation of DRLs in UK. Rad Prot Dosim. 2005: 114:183-188.
 16. Tzedakis A et al. The Effect of z Overscanning on Patient Effective Dose from Multidetector Helical Computed Tomography Examinations. 2008: Med. Phys; 32 (6): pp 1621-1629. UNSCEAR Report Annex A
 17. Sakhnini L. CT radiation dose optimization and reduction for routine head, chest and abdominal CT examination. Radiology and Diagnostic Imaging. 2017: e2 (1): 1-4
 18. Katsari K et al. Implementation of a computed tomography dose management program across a multinational healthcare organization. European Radiology; 2011.

PREGLEDNI RADOVI

Primljeno: 27. X 2022.

Prihvaćeno: 14.XI 2022.

ASCITES KAO DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM
U KLINIČKOJ PRAKSIDanijela Cvetanović¹, Goran Z. Cvetanović², Nebojša Dimitrijević²¹ Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija² Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Ascites se definiše kao stanje patološkog nakupljanja tečnosti u trbušnoj duplji. Postoje tri teorije nastanka ascitesa: nedovoljno punjenje, preliivanje i periferna arterijska vazodilatacija. Azot oksid posreduje splanhničku i perifernu vazodilataciju. Definisanje etiološkog činioca ascitesa često predstavlja problem, te treba imati u vidu širok dijapazon diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti. Stoga, neophodno je detaljno sagledavanje istorije bolesti (anamneza), pažljiv fizički pregled, sagledavanje biohumoralnih analiza i primena morfoloških metoda ispitivanja, kao što je ultrasonografija abdomena i kompjuterizovana tomografija abdomena. Poseban značaj se pridaje pravilnom tumačenju SAAG (serum-ascitesni albuminski gradijent) koji sa visokom tačnošću (97%) ukazuje na prisustvo portalne hipertenzije. Postavljanje tačne etiološke dijagnoze omogućuje primenu savremenih terapijskih metoda lečenja ascitesa.

Ključne reči: ascites, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza

SUMMARY

Ascites is defined as a condition of pathological accumulation of fluid in the abdominal cavity. There are three theories of ascites: underfilling, overflow, and peripheral arterial vasodilatation. Nitric oxide mediates splanchnic and peripheral vasodilation. Defining the etiological factor of ascites is often a problem, and a wide range of differential diagnostic possibilities should be taken into account. Therefore, it is necessary to take a detailed look at the medical history (anamnesis), a careful physical examination, look at biohumoral analyzes and apply morphological examination methods, such as ultrasonography of the abdomen and computed tomography of the abdomen. Special importance is attached to the correct interpretation of SAAG (serum-ascites albumin gradient) which with high accuracy (97%) indicates the presence of portal hypertension. Establishing an accurate etiological diagnosis will enable the application of modern therapeutic methods for the treatment of ascites.

Key words: ascites, diagnosis, differential diagnosis

Uvod

Reč ascites je grčkog porekla (askos) i znači vreća. Ascites se definiše kao stanje patološkog nakupljanja tečnosti u trbušnoj duplji. Žene mogu normalno imati i do 20 mL tečnosti u trbušnoj duplji, u zavisnosti od faze menstrualnog ciklusa.

Postoje tri teorije nastanka ascitesa: nedovoljno punjenje, preliivanje i periferna arterijska vazodilatacija.

Teorija nedovoljnog punjenja sugerise da je primarna abnormalnost neodgovarajuća sekvestracija tečnosti unutar splanhničkog vaskularnog korita zbog portalne hipertenzije i posledičnog smanjenja efektivnog volumena cirkulišuće

krvi. To dovodi do aktivacije renina u plazmi, aldosterona i simpatičkog nervnog sistema, što dovodi do retencije natrijuma i vode u bubrezima.

Teorija preliivanja sugerise da je primarna abnormalnost neodgovarajuća renalna retencija natrijuma i vode u odsustvu smanjenja zapremine. Ova teorija je razvijena u skladu sa zapažanjem da pacijenti sa cirozom imaju intravaskularnu hipervolemiju pre nego hipovolemiju.

Najnovija teorija o vazodilataciji perifernih arterija, uključuje komponente obe teorije. To sugerise da portalna hipertenzija dovodi do vazodilatacije, što uzrokuje smanjen efektivni volumen arterijske krvi. Kako prirodna istorija bolesti napreduje, neurohumoralna ekscitacija se povećava, zadržava se više natrijuma putem bubrege, a zapremina plazme se povećava. To do-

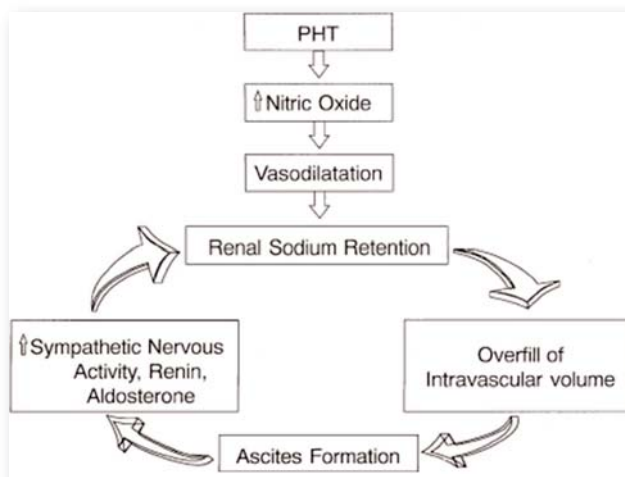
Adresa autora: dr Danijela Cvetanović, ginekolog, Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija. E-mail: danijela0714@gmail.com

vodi do preliivanja tečnosti u peritonealnu šupljinu.

Iako redosled događaja koji se dešava između razvoja portalne hipertenzije i renalne retencije natrijuma nije sasvim jasan, portalna hipertenzija očigledno dovodi do povećanja nivoa azot-oksida. Azot-oxid posreduje splahnhičku i perifernu vazodilataciju. Aktivnost sinteze azot-oksida u jetrenoj arteriji veća je kod pacijenata sa ascitesom nego kod onih bez ascitesa (slika 1).

Bez obzira na početni događaj, veliki broj faktora doprinosi akumulaciji tečnosti u trbušnoj duplji. Povišeni nivoi epinefrina i norepinefrina su dobro dokumentovani faktori. Hipoalbuminemija i snižen onkotski pritisak plazme favorizuju ekstravazaciju tečnosti iz plazme u peritonealnu tečnost, pa je ascites ređe prisutan kod pacijenata sa cirozom ako nisu prisutne portalna hipertenzija i hipoalbuminemija.

U većini slučajeva ascites je komplikacija poznate bolesti, kao što je ciroza jetre, teška srčana insuficijencija, nefrotski sindrom ili karcinoma peritoneuma. U drugim, ređim slučajevima definisanje etiološkog faktora često predstavlja dijagnostički problem [1-3].



Slika 1. Patogeneza nastanka ascitesa u cirozi jetre (PHT, portalna hipertenzija)

Praktični pristup ascitesu

Medicinska istorija (anamnestički podaci)

Pacijenti sa ascitesom često navode da su nedavno primetili povećanje obima trbuha. Pošto je većina slučajeva ascitesa posledica bolesti

jetre, treba ispitati faktore rizika za oboljenje jetre. To uključuje sledeće:

- Dugotrajna upotreba alkohola
- Hronični virusni hepatitis
- Intravenska upotreba droga
- Višestruki seksualni partneri

Ostali podaci:

- Transfuzija krvi koja nije testirana na virus hepatitisa: u Sjedinjenim Državama, skrining davaoca krvi na virus hepatitisa B (HBV) počeo je 1972. godine; pouzdano testiranje krvi na virus hepatitisa C (HCV) počelo je 1992. godine u razvijenim zemljama
- Tetovaže
- Život ili rođenje u oblasti endemske za hepatitis

Kada pacijent sa veoma dugom istorijom stabilne ciroze razvije ascites, treba razmotriti mogućnost superponiranog hepatocelularnog karcinoma (HCC).

Gojaznost, hiperholesterolemija i dijabetes melitus tipa 2 su priznati uzroci nealkoholnog steatohepatitisa, koji može napredovati do ciroze.

Pacijenti sa istorijom maligne bolesti, posebno karcinoma gastrointestinalnog trakta i genitalnih organa, izloženi su riziku od malignog ascitesa. Ascites povezan sa malignitetom često daje bol u trbuhu, dok ascites u cirozi jetre nije praćen bolom, ako nema infekcije peritonealne tečnosti.

Fizički pregled kod pacijenata sa ascitesom treba da se fokusira na znake portalne hipertenzije i hronične bolesti jetre. Treba obratiti pažnju na sledeće:

- Fizički nalazi koji ukazuju na bolest jetre uključuju žuticu, palmarni eritem i paukolike angiome.
- Jetra može biti teška za palpaciju ako je prisutna velika količina ascitesa, ali ako je pipljiva, često se utvrdi da je jetra uvećana.
- Povišen jugularni venski pritisak može ukazivati na srčano poreklo ascitesa. Čvrsti čvor u pupku, takozvani čvor sestre Meri Džozef, nije uobičajen, ali ukazuje na peri-

tonealnu karcinomatozu koja potiče od primarnog maligniteta želuca, pankreasa ili jetre.

- Patološki levostrani supraklavikularni čvor (Virchov čvor) ukazuje na prisustvo maligniteta gornjeg abdomena.
- Pacijenti sa srčanim oboljenjima ili nefrotskim sindromom mogu imati anasarku.

Ascites se može polukvantifikovati ti pomoću sledećeg sistema:

- Stadijum 1, detekcija ascitesa samo nakon pažljivog fizičnog pregleda.
- Stadijum 2, ascites se lako detektuje pregledom ali je sa malom količinom tečnosti.
- Stadijum 3, očigledan ascites, ali nije napet.
- Stadijum 4, "napet ascites".

Laboratorijska ispitivanja

Kod pacijenata sa novonastalim ascitesom nepoznatog porekla, peritonealnu tečnost dobijenu punkcijom (paracentezom) treba analizirati na sledeći način:

1. Inspekcija ascitesne tečnosti: većina ascitesne tečnosti je providna i žute boje. Potrebno je najmanje 10.000 crvenih krvnih zrnaca/ μ L da bi ascitesna tečnost izgledala ružičasto, a više od 20.000 crvenih krvnih zrnaca/ μ L će proizvoditi tečnost izrazito crvene krvave nijanse. Ovo može biti rezultat traume ili maligniteta. Krvava tečnost zbog traume je heterogeno krvava i tečnost se zgrušava. Netraumatska krvava tečnost je homogeno crvena i ne zgrušava se jer se krv već zgrušala i lizirala. Oblačasta ascitesna tečnost sa gnojnom konzistencijom ukazuje na infekciju.
2. Broj ćelija: ascitesna tečnost sadrži manje od 500 leukocita/ μ L i manje od 250 polimorfonuklearnih leukocita (PMN)/ μ L. Svako inflamatorno stanje može izazvati povećan broj belih krvnih zrnaca. Broj PMN veći od 250 ćelija/ μ L ukazuje na bakterijski peritonitis. Kod tuberkuloznog peritonitisa i peritonealne karcinomatose obično preovladavaju limfociti.
3. SAAG (serumsko ascitesni albuminski gradijent): SAAG je najbolji pojedinačni test za klasifikaciju ascitesa, tako da SAAG $>1,1$ g/dL ukazuje sa visokom tačnošću na portalnu hipertenziju (97%), dok SAAG $< 1,1$ g/dL ukazuje na druge uzroke ascitesa bez portalne hipertenzije. Izračunava se razlikom vrednosti albumina seruma i albumina ascitesne tečnosti, direktno korelira sa portalnim pritiskom. Uzorke albumina u serumu i albumina u ascitesnoj tečnosti treba uzeti u isto vreme. Termin visoko-albuminski gradijent i nisko-albuminski gradijent treba da zamene termine transudat i eksudat u opisu ascitesa.
4. Ukupni proteini: u prošlosti, ascitesna tečnost je klasifikovana kao eksudat ako je nivo proteina veći ili jednak 2,5 g/dL. Međutim, tačnost je samo oko 56% za dijagnozu eksudata. Ukupni nivo proteina može pružiti dodatne naznake kada se koristi sa SAAG. Povišen SAAG i visok nivo proteina nalaze se u većini slučajeva ascitesa zbog kongestije jetre. Kombinacija niskog SAAG i visokog nivoa proteina je karakteristična za maligni ascites.
5. Kultura bojenjem po Gramu: kultura ima 92% osetljivosti za detekciju bakterija u ascitesnoj tečnosti, pod uslovom da se uzorci inokulišu u boce za kulturu krvi odmah, pored bolesničke postelje. Nasuprot tome, bojenje po Gramu je samo 10% osetljivo za vizuelizaciju bakterija kod rano otkrivenog spontanog bakterijskog peritonitisa. Približno 10.000 bakterija/mL je potrebno za detekciju bojenjem po Gramu; srednja koncentracija bakterija kod spontanog bakterijskog peritonitisa je 1 organizam/mL.
6. Citologija: ispitivanja pokazuju da je citološka analiza ascitesne tečnosti osetljiva u 58-75% za otkrivanje malignog ascitesa.
7. Analiza amilaze u ascitesu se preporučuje kod sumnje na pankreatitis, dok kulture na mikobakterije/PCR kod sumnje na tuberkulozu [4-8].

Diferencijalna dijagnoza ascitesne tečnosti dobijene paracentezom (tabela 1)

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza ascitesa na bazi analize ascitesne tečnosti dobijene tokom paracenteze

Parametar	Transudat	Eksudat
Specifična težina	<1016 g/L	≥1016 g/L
Koncentracija proteina	< 3.0 g/dL	≥3 g/dL
Serum-ascitesni albuminski gradijent (SAAG)	> 1.1 g/dL	≤1.1 g/dL
Diferencijalna dijagnoza: Portalni i kardijalni ascites (80% slučajeva)	Ciroza jetre Desnostrana srčana insuficijencija Budd-Chiari sindrom Konstriktivni perikarditis	
Maligni ascites		Često hemoragičan Citologija Tumorski markeri (CEA) LDH ascitesne tečnosti /serumski LDH
Inflamatorni ascites		Bakterijski peritonitis: povišeni leukociti, polimorfonukleari, pozitivna bakterijska kultura, PCR i kultura na tuberkulozu
Pankreatični ascites		Pankreatitis, pankreatična fistula: povišena amilaza i lipaza
Hipoalbuminemijski ascites	Nefrotski sindrom, »protein-losing« enteropatija	

Morfološka ispitivanja

• Radiološki snimak grudnog koša i trbuha

Elevacija dijafragme, sa ili bez pleuralnog izliva (hepatični hidrotoraks), vidljiva je u prisustvu masivnog ascitesa. Obično je potrebno više od 500 mL tečnosti da bi se dijagnostikovao ascites na osnovu nalaza iz abdominalnih radioloških filmova. Mnogi nespecifični znaci ukazuju na ascites, kao što je ispupčenje bočnih ivica, nejasne ivice psoasa, odvajanje petlji tankog creva i centralizacija plutajućeg gasa u tankom crevu.

Direktni znaci su pouzdaniji i specifičniji. Kod 80% pacijenata sa ascitesom, lateralna ivica jetre je medijalno izmeštena od torakoabdominalnog zida (Hellmerov znak). U karlici, tečnost se akumulira u rektovezikalnoj vrećici, a zatim se izliva u paravezikalnu fosu. Tečnost proizvodi simetrične gustine sa obe strane bešike, što se naziva izgledom „psećeg uva“. Medijalno pomeranje cekuma i uzlaznog kolona i bočno pomeranje peritonealne masne linije prisutni su kod više od 90% pacijenata sa značajnim ascitesom.

Ultrasonografija abdomena

Ultrasonografija u realnom vremenu je najlakša i najosetljivija tehnika za detekciju ascitične tečnosti. Zapremine tečnosti od samo 5-10 mL mogu se rutinski vizuelizovati. Nekomplikovani ascites se pojavljuje kao homogena, slobodno pokretna, anehogena kolekcija u peritonealnoj šupljini koja pokazuje duboko akustično pojačanje. Slobodni ascites ne pomera organe, već se obično nalazi između njih, konturišući do ivica organa i pokazujući oštre uglove na mestu gde se tečnost graniči sa organom.

Najmanje količine tečnosti imaju tendenciju da se skupljaju u Morisonovoj vrećici (posteriorni subhepatični prostor) i oko jetre kao sonoludentna traka. Kod masivnog ascitesa, petlje tankog creva imaju karakterističan policikličan ili lučni izgled jer su raspoređene sa obe strane vertikalno plutajućeg mezenterija.

Određeni ultrazvučni nalazi ukazuju na to da ascites može biti inficiran ili maligni. Ovi nalazi uključuju grube unutrašnje odjeke (krv), fine unutrašnje odjeke (hile), višestruke septe (tuberkulozni peritonitis, pseudomiksoma peritonei), lokulaciju ili atipičnu distribuciju tečnosti, matiranje ili zgrudavanje crevnih petlji i zadebljanje interfejsa između tečnosti i susednih struktura. Kod malignog ascitesa, crevne petlje ne plutaju slobodno, već mogu biti vezane duž zadnjeg trbušnog zida, zalepljene za jetru ili druge organe ili okružene lokuliranim tečnim kolekcijama.

Većina pacijenata (95%) sa karcinomatoznim peritonitisom ima zid žučne kese debljine manje od 3 mm. Muralno zadebljanje žučne kese pove-

zno je sa benignim ascitesom u 82% slučajeva. Zadebljanje žučne kese je prvenstveno odraz ciroze i portalne hipertenzije.

Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena

Ascites se dobro pokazuje na slikama CT skeniranja. Male količine ascitesne tečnosti se lokalizuju u desnom perihepatičnom prostoru, zadnjem subhepatičnom prostoru i Douglassovom prostoru.

Tabela 2. Diferencijalna dijagnoza ascitesa u zavisnosti od određenih simptoma i nalaza

Indikativni sekundarni simptomi i nalazi	Suspektna dijagnoza
Znaci desnostrane srčane insuficijencije	Konstriktivni perikarditis Defekt valvula Urođeni defekti Koronarna arterijska bolest Inflamatorne bolesti miokarda Plućno srce
Znaci portalne hipertenzije sa pokazateljima primarne hronične bolesti jetre	Ciroza jetre Kongenitalna fibroza jetre
Znaci portalne hipertenzije bez pokazatelja primarne hronične bolesti jetre	Portalna venska tromboza Šistozomijaza Granulomatozne bolesti Mijeloproliferativne bolesti Leukemija
Edemi sa dijarejom	Maldigestija-malapsorpcioni sindrom
Edemi bez dijareje	Nefrotski sindrom
Opšti znaci tumora (gubitak u težini) Palpabilni čvorovi Hemoragični ascites	Metastaze u jetri Primarni hepatocelularni karcinom
Opšti znaci tumora (gubitak u težini) Palpabilni čvorovi Hemoragični ascites Sakroilijski bol Simptomi kompresije ishijadičnog nerva Patološki ginekološki palpabilni nalaz i moguća dispneja (pleuralna efuzija, desno > levo)	Peritonealna karcinomatiza Ovarijalni tumori

Brojne karakteristike CT nalaza ukazuju na neoplazmu. Lezije jetre, nadbubrežne žlezde, slezine ili limfnih čvorova povezane sa masama koje nastaju iz creva, jajnika ili pankreasa suge-

rišu na maligni ascites. Pacijenti sa malignim ascitesom imaju tendenciju da imaju proporcionalnu kolekciju tečnosti u većim i malim recessima, dok se kod pacijenata sa benignim ascitesom tečnost primećuje prvenstveno u većem prostoru, a ne u malim omentalnim burzama [9-12].

Diferencijalna dijagnoza ascitesne tečnosti na bazi indikativnih sekundarnih simptoma i nalaza

Karakteristični simptomi i nalazi mogu ukazati na verovatnu etiologiju ascitesa (tabela 2 i 3) [13-15].

Tabela 3. Diferencijalna dijagnoza ascitesa u zavisnosti od određenih simptoma i nalaza

Indikativni sekundarni simptomi i nalazi	Suspektna dijagnoza
Aspirat mukusa tokom punkcije ascitesa	Pseudomiksom
Postoperativni ascites	Bilijarno/pankreatično »curenje« Intestinalno »curenje« i peritonitis
Znaci portalne hipertenzije bez pokazatelja hronične bolesti jetre (hepatosplenomegalija)	Veno-okluzivna bolest Budd-Chiari sindrom
Abdominalni bol sa znacima hronične bolesti jetre i znacima portalne hipertenzije	Spontani bakterijski peritonitis u slučaju poznate ciroze jetre (može biti i bez bola u oko 50% slučajeva)
Ikterus Splenomegalija Febrilnost Flapping tremor Fetor hepaticus Hipotenzija	Fulminantni hepatitis Dekompenzovana ciroza jetre
Akutni abdomen	Suspektno intraabdominalno krvarenje, na primer u toku rupture slezine
Akutni abdomen, moguća uglavnom levostrana pleuralna efuzija Istorija konzumiranja alkohola Holecistolitijaza	Akutni pankreatitis
Rekurentni bol u centralnom delu abdomena i u gornjem levom delu abdomena Gubitak u težini Moguća levostrana pleuralna efuzija	Hronični relapsirajući pankreatitis

ZAKLJUČAK

U većini slučajeva ascites je komplikacija poznate bolesti, kao što je ciroza jetre, teška srčana insuficijencija, nefrotski sindrom ili karcinoma peritoneuma. U drugom, redim slučajevima definisanje etiološkog faktora često predstavlja dijagnostički problem. Stoga, u cilju postavljanja tačne etiološke dijagnoze ascitesa treba uzeti u obzir mnogobrojne diferencijalno dijagnostičke mogućnosti na bazi pravilnog sagledavanja istorije bolesti (anamnestički podaci), adekvatnog fizičkog pregleda pacijenta, laboratorijskih ispitivanja i morfoloških metoda ispitivanja kao što je ultrasonografija abdomena i CT. Od posebnog je značaja pravilno tumačenje uzorka ascitesne tečnosti dobijene paracentezom gde posebno treba obratiti pažnju na izračunavanja vrednosti SAAG u smislu dijagnoze portne hipertenzije. U pogledu vrednosti SAAG izrazi poput transudat i eksudat treba zameniti izrazima visoko-albuminski gradijent i nisko-albuminski gradijent.

LITERATURA

- Shah R, Field JM. Ascites. Medscape education. Updated Dec 2017.
- Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM* 2008;101:71-85.
- Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:970-974.
- Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(3):e10-8.
- Ma C, Qian AS, Nguyen NH, Stukalin I, Congly SE, Shaheen AA, et al. Trends in the economic burden of chronic liver diseases and cirrhosis in the United States. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2060-7.
- European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60.
- Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2021; 74: 1014-48.
- Sola E, Watson H, Graupera I, Turon F, Barreto R, Rodriguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol* 2012; 57: 1199-206.
- Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Brujats A, Calleja JL, et al. Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75: 589-99.
- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-76.
- Weniger M, D'Haese JG, Angele MK, Kleespies A, Werner J, Hartwig W. Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg* 2016; 211(1):206-13.
- Tapper EB, Bonder A, Cardenas A. Preventing and treating acute kidney injury among hospitalized patients with cirrhosis and ascites: a narrative review. *Am J Med* 2016; 129(5):461-7.
- Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results?. *JAMA* 2008; 299(10):1166-78.
- Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(4):813-22.
- Wallerstedt S, Olsson R, Simren M, et al. Abdominal tenderness in ascites patients indicates spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Intern Med* 2007; 18(1):44-7.

STRUČNI RADOVI

Primljeno: 25. X 2022.

Prihvaćeno: 8. XII 2022.

POSTTRAUMATSKI OSTEOARTRITIS SKOČNOG ZGLOBA –
NAŠA ISKUSTVAMarko D. Mladenović¹, Ivica Lalić², Nensi Lalić³, Marko Bojović³, Predrag Stojiljković⁴,
Strahinja Babić⁵, Andrija Krstić⁶¹ Univerzitski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija² Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, Odeljenje pulmološke onkologije, Vojvodina, Srbija⁴ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija⁵ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija⁶ Opšta bolnica Leskovac, Služba za ortopediju i traumatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Posttraumatski osteoartritis (PTOA) se razvija sekundarno u odnosu na traumu skočnog zgloba sa kliničkim znacima bola i disfunkcije koji često zaostaju godinama za početnim povredama. To je progresivna i iscrpljujuća bolest koja stvara društveno i ekonomsko opterećenje i nosi značajne fizičke i psihološke posledice, a pogađa oko 10% svetske populacije. Trauma skočnog zgloba izaziva akutnu povredu, a potom nastaje hronično abnormalno opterećenje zgloba. Akutno mehaničko oštećenje ima veliki efekat na hrskavicu, može izazvati mikrooštećenje, prelom hrskavice ili osteohondralni prelom.

Materijal i metode: Sproveli smo retrospektivnu studiju uključujući sve pacijente operisane na Klinici za ortopediju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu za period od januara 2013. do januara 2020. godine, a zbog preloma maleolusa koji su leženi ORIF-om. Sve bolesnike smo pratili posle jedne i više godina od operacije, radili smo Rtg snimak, a stepen osteoartritisa skočnog zgloba smo određivali korišćenjem Kellgren-Lawrenceove skale.

Rezultati: Bilo je 184 bolesnika koji su uključeni u ovu studiju, a za analizu i praćenje, ostalo je 53 (29%) pacijenta. Po Kellgren-Lawrenceovoj skali, stepen 3 je registrovan kod 16, a stepen 4 kod 5 pacijenata. Ova grupa pacijenata imala je prelom medijalnog i posteriornog maleolusa, dislocirani tip B i C po Weberu.

Diskusija: Skočni zglob grade plafon duge tibije i talus, on je kompaktan i mali, pa sila udara može se rasporediti samo na malu zapreminu kosti. Mali volumen i tanka hrskavica talusa su objašnjenje zašto su osteohondralni defekti češći na talarnoj kupoli nego na tibijalnom plafonu. Na talusu nastaju lezije hrskavice ili mikrofrakture u subhondralnoj kosti kada je izložen jakom udaru. Tip preloma skočnog zgloba određuje incidencu osteohondralnih lezija u zglobu. Najlošiju prognozu za razvoj PTOA imaju anterolateralne lezije talusa sa lateralnim maleolusom i lezije medijalnog maleolusa. Hronična promena mehanike skočnog zgloba i neujednačena distribucija kontaktnog stresa sa vremenom dovodi do kumulativnog efekta koji se ogleda u degeneraciji hrskavice i razvoju PTOA.

Zaključak: Mehanički faktori u vidu primarnog udara ili zbog nestabilnosti i nekongruencije su glavni induktori PTOA.

Ključne reči: skočni zglob, povreda, osteoartritis, hrskavica.

SUMMARY

Introduction: Posttraumatic osteoarthritis (PTOA) develops secondary to ankle trauma, with clinical signs of pain and dysfunction often lagging years after the initial injury. It is a progressive and debilitating disease that creates a social and economic burden and carries significant physical and psychological consequences, affecting about 10% of the world's population. Trauma to the ankle joint causes an acute injury, followed by chronic abnormal loading of the joint. Acute mechanical damage has a great effect on cartilage, it can cause microdamage, cartilage fracture or osteochondral fracture.

Material and methods: We conducted a retrospective study including all patients operated on at the Clinic for Orthopedics and Traumatology in Niš for the period from January 2013 to January 2020, for malleolus fractures who were treated with ORIF. We followed up all patients after one or more years after the operation, we took an X-ray, and the degree of osteoarthritis of the ankle joint was determined using the Kellgren-Lawrence scale.

Results: There were 184 patients included in this study, and 53 (29%) patients remained for analysis and follow-up. According to the Kellgren-Lawrence scale, grade 3 was registered in 16 and grade 4 in 5 patients. This group of patients had a fracture of the medial and posterior malleolus, dislocated type B and C according to Weber.

Discussion: The ankle joint is built by the long tibia and talus, it is compact and small, so the impact force can be distributed only on a small volume of bone. The small volume and thin cartilage of the talus explain why osteochondral defects are more common in the talar dome than in the tibial ceiling. Cartilage lesions or microfractures in the subchondral bone occur on the talus when it is exposed to a strong impact. The type of ankle fracture determines the incidence of osteochondral lesions in the joint. Anterolateral talus lesions with lateral malleolus and medial malleolus lesions have the worst prognosis for the development of PTOA. Chronic change in ankle mechanics and uneven distribution of contact stress over time leads to a cumulative effect reflected in cartilage degeneration and development of PTOA.

Conclusion: Mechanical factors in the form of primary impact or due to instability and incongruence are the main inducers of PTOA.

Key words: ankle joint, injury, osteoarthritis, cartilage

Uvod

Prelom skočnog zgloba relativno su česti, incidenca pojavljivanja je 187 preloma na 100.000 (1:800) stanovnika godišnje, tj. 3,92% u odnosu na sve prelome tela i na prvom su mestu intraartikularnih preloma [1]. Procenjuje se da je 63-79% svih preloma skočnog zgloba praćeno povredom hrskavice [2]. Povreda se može pojaviti i kod uganuća skočnog zgloba, 13-16% slučajeva, a posebno u sportu [3].

Trauma skočnog zgloba dovodi do spektra akutnih lezija, a stepen mehaničkog oštećenja zavisi od intenziteta udara. Trauma izaziva avulziju hrskavice, osteohondralne frakture, kidanje ligamenata i povredu sinovije. Nastaje krvarenje u zglobu i ekstravazacija plazme, a to izaziva nižu koncentraciju hijaluronske kiseline i lubricina, glavnih maziva zgloba. Oštećenje hrskavice je najznačajnije, jer je nepovratno i može biti glavna determinanta za kasniji razvoj posttraumatskog osteoartritisa (PTOA) [4]. Trauma skočnog zgloba izaziva akutnu povredu, a potom nastane hronično abnormalno opterećenje zgloba. Akutno mehaničko oštećenje ima veliki efekat na hrskavicu, može izazvati mikrooštećenje, prelom hrskavice ili osteohondralni prelom. Tada nastaje nekroza hondrocita, apoptoza i biosintetička disfunkcija. Apoptoza hondrocita javlja se u predelu linije preloma, ali ona se širi sa linije preloma na naizgled zdravo područje u 48 sata posle traume. Ovo upućuje da se oslobađaju intraartikularni medijatori oštećenja iz povređenih hondrocita, a onda oni utiču na zdrave hondroците [5].

Osteoarthritis (OA) je najčešći oblik bolesti zglobova i ima sledeće karakteristike: gubitak zglobne hrskavice, remodeliranje subhondralne kosti, formiranje osteofita, labavost ligamenata, slabljenje periartikularnih mišića i zadebljanje zglobne kapsule [6]. On je najčešći uzrok bola, invaliditeta i ekonomskog gubitka u svim populacijama. Primarni OA je prisutan u kuku (58%), kolenu (67%) i skočnom zglobu (9%). PTOA je pak dominantan u skočnom zglobu (78%) i trauma je primarni uzrok njegovog nastanka [7]. Smatra se da posttraumatska osteohondralna talarna lezija nastaje zbog rotacije i translacije ta-

lusa u opterećenom skočnom zglobu sve dok ne dođe do preloma. Lokacija osteohondralnih lezija je različita, najčešća je na talusu (42%), fibuli (31%), medijalnom maleolusu (29%) i tibijalnom plafonu (17%) [8].

Noseći zglobovi tela su kuk, koleno i skočni zglob. Imaju različitu fiziološko – histološko – anatomsku građu i funkciju i različito reaguju na traumu. Kontaktna površina pri opterećenju od 500 N je različita: u kuku je 1.100 mm², u kolenu je 1120 mm², u skočnom zglobu je 350 mm². Skočni zglob ima malu kontaktnu površinu i trpi tri puta veće opterećenje po cm² [9]. Debljina hrskavice je takođe različita: u kuku je 1,35-2,0 mm, u kolenu je 1,69-2,55 mm, u skočnom zglobu je 1,0-1,62 mm. Hrkavica skočnog zgloba je tanka, ali ima veću kompresivnu krutost i gustinu proteoglikana, malu degradaciju matriksa i manji odgovor na kataboličke produkte (interleukin 1, 6, fragmentni fibronektin) [10, 11]. Ona je čvršća, manje propustljiva, a ekstracelularni matriks ima bolju nosivost i smanjuje podložnost mehaničkim opterećenjima. Hondrociti su metabolički aktivniji, a enzimi odgovorni za degradaciju proteina u ekstracelularnom matriksu su odsutni dok ih u kolenu ima mnogo [12].

Akutna povreda zgloba izaziva povredu i degradaciju hrskavice, ali uzrokuje i nestabilnost zgloba i artikularnu inkongruenciju, a to izaziva hronični lokalni povišeni kontakt stres [13]. Zato i vreme od povrede do pojave PTOA varira: do godinu dana kod teških povreda, ili 5 i više godina kod manjih preloma, distorzije i povrede ligamenata. Iz ovih razloga cilj operativnog tretmana fokusira se na: postizanje stabilnosti preloma, puna anatomska redukcija i obezbeđenje kongruentnosti skočnog zgloba. Utvrđeno je da je PTOA skočnog zgloba stalna neskladnost tibiotalnog zgloba, i da je anatomska redukcija lateralnog maleolusa ključna za anatomsku repoziciju skočnog zgloba zato što talus verno prati lateralni maleolus [14]. U uslovima nedovoljne anatomske repozicije nastaje smanjenje kontaktne površine, to dovodi do povećanja opterećenja na preostaloj hrskavici, i sa protokom vremena stvaraju se uslovi za razvoj PTOA.

Materijal i metode

Sproveli smo retrospektivnu studiju uključujući sve pacijente operisane na Klinici za ortopediju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu za period od januara 2013. do januara 2020. godine, a zbog preloma maleolusa koji su lečeni ORIF-om. Iz serije bolesnika isključili smo prelome talusa, pilona tibije, otvorene prelome i osobe mlađe od 18 godina.

Predmet interesovanja i praćenja bio je: pol, godine starosti, tip i oblik frakture prema Weber-Denisovoj klasifikaciji [15], način povređivanja i vreme proteklo od operacije do kontrolnog pregleda. Sve bolesnike smo pratili posle jedne i više godina od operacije, radili smo Rtg snimak, a stepen osteoartritisa skočnog zgloba smo određivali korišćenjem Kellgren-Lawrenceove skale. Ona obuhvata pet stepena [16]. Napredni OA je klasifikovan kao stepen 3 i 4. Step 3 se karakteriše prisustvom osteofita, suženje zglobnog prostora, izvesna skleroza i moguća deformacija krajeva kostiju. Step 4 se definiše prisustvom velikih osteofita, izraženim suženjem zglobnog prostora, teškom sklerozom i deformitetom krajeva kostiju.

Rezultati

Bilo je 184 bolesnika koji su uključeni u ovu studiju – imali su prelom maleolusa skočnog zgloba i urađena je ORIF. Od ove grupe pacijenata, 26 (13%) je umrlo, 47 (26%) je napustilo područje i ne postoji tačna adresa življenja, a 58

(32%) pacijenata nije se odazvalo – odbili su kontrolu i praćenje. Za analizu i praćenje, ostalo je 53 (29%) pacijenta. Svi dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 1.

Od ove grupe pacijenata koji su praćeni i analizirani, 21 (41%) pacijent imao je izraženi OA skočnog zgloba. Po Kellgren-Lawrenceovoj skali, stepen 3 je registrovan kod 16, a stepen 4 kod 5 pacijenata. Ova grupa pacijenata imala je prelom medijalnog i posteriornog maleolusa, dislocirani tip B i C po Weberu, stariji su od 30 godina – ovo su faktori rizika nastanka PTOA kod preloma skočnog zgloba.

Diskusija

Posttraumatski osteoartritis (PTOA) se razvija sekundarno u odnosu na traumu skočnog zgloba, sa kliničkim znacima bola i disfunkcije koji često zaostaju godinama za početnim povredama. To je progresivna i iscrpljujuća bolest koja stvara društveno i ekonomsko opterećenje i nosi značajne fizičke i psihološke posledice, a pogađa oko 10% svetske populacije. U skočnom zglobo, trauma je primarni uzrok OA, i do 80%, za razliku od kuka i kolena gde se samo do 10% OA pripisuje povredi.

Površine skočnog zgloba su visoko kongruentne što dovodi do njegove stabilnosti [17]. On prima veliku kontaktnu silu duž veoma tankog i površinski malog sloja hrskavice koja ima visoku krutost i čvrstoću. Pri opterećenju, nastaje preraspodela kontaktnih naprezanja preko tibio-

talarnih površina, a to povećava stabilnost skočnog zgloba. Skočni zglob grade plafon duge tibije i talus. On je kompaktan i mali pa sila udara može se rasporediti samo na malu zapreminu kosti. Mali volumen i tanka hrskavica talusa su objašnjenje zašto su osteohondralni defekti češći na talarnoj kupoli nego na tibijalnom plafonu. Na talusu nastaju lezije hrskavice ili mikrofrakture u subhondralnoj kosti ka-

Tabela 1. Rezultati analizirane grupe pacijenata sa PTOA skočnog zgloba

	Ukupno (184)	Praćeni (53)	Nisu praćeni (131)	PTOA (21)
M (%)	103 (55,9)	29 (54,7)	74 (56,4)	13 (25,5)
Ž	81 (44,1)	24 (45,3)	57 (43,6)	8 (15,5)
God star (+SD)	43,6 (+16,8)	42,5 (+15,2)	41,2 (+17,1)	
Frakt klas (%)				
Weber A17	(9,2)	4 (7,5)	13 (9,9)	-
Weber B109	(59,3)	32 (61,4)	77 (58,7)	8 (15,5)
Weber C58	(31,5)	17 (31,1)	41 (31,4)	13 (25,5)
Fiksacija				
Syndesmoze (%)	115 (63,5)	30 (56,6)	85 (64,8)	8 (15,5)
Medij mall (%)	83 (45,8)	24 (45,2)	(45,0)	14 (26,4)
Mall posterior (%)	35 (19,3)	9 (16,9)	26 (19,8)	8 (15,5)
Prel sa dislokac (%)	47 (25,9)	12 (22,6)	35 (26,7)	5 (9,4)
Distorzija (%)	29 (16,0)	5 (2,7)	24 (18,3)	1 (1,8)
Uzrok povrede (%)				
Klizanje i pad	84 (45,6)	22 (41,5)	62 (42,3)	
Sport	47 (25,9)	15 (28,3)	32 (24,4)	
Povr. na radu	26 (14,2)	9 (16,9)	17 (12,9)	
Saobrać. udes	27 (14,6)	7 (13,3)	20 (15,4)	

da je izložen jakom udaru. Većina osteohondralnih lezija talusa lokalizovana je na anterolateralnoj ili posteromedijalnoj strani talarne kupole [18]. One nastaju mehanizmom smicanja ili torzije.

Pored akutne traume, koja može ostaviti velike posledice na hrskavici skočnog zgloba i stvoriti teren za razvoj PTOA, postoji još jedan faktor koji doprinosi razvoju OA, a to je loša repozicija preloma i hronična nestabilnost zgloba koja može biti direktna posledica preloma ili posledica rekurentnih distorzija skočnog zgloba. Nestabilnost skočnog zgloba omogućava pomeranje talusa u njegovom sedlu, tj. u zgloboj vi-ljušci. Tako nastaje smanjenje kontaktne površine, a to dovodi do povećanja opterećenja na preostaloj hrskavici. Ramsey i dr. [19] su pokazali da bočni talarni pomak od 1 mm smanjuje kontaktnu površinu za 42%, dok bočni pomak od 2 mm smanjuje kontaktnu površinu za 56%. U ovim uslovima povećava se prosečno opterećenje po cm^2 , normalno opterećenje kod osobe od 75 kg je 650 N, a u ovim uslovima raste na 1590 N. Ova činjenica upućuje na neophodnost precizne redukcije preloma skočnog zgloba. Mora se postići podudarnost zglobojnih površina kako bi se izbeglo hronično povišeno opterećenje zglobojnih površina i/ili nestabilnost. Potrebno je postići hiruršku restauraciju kongruentnosti zglobojne površine [20-22].

Tip preloma skočnog zgloba određuje incidencu osteohondralnih lezija u zgloboj. Najlošiju prognozu za razvoj PTOA imaju anterolateralne lezije talusa sa lateralnim maleolusom i lezije medijalnog maleolusa [12]. Prema mehanizmu povređivanja skočnog zgloba, rotacione povrede koje uključuju i značajne povrede lateralnog maleolusa, su najčešća grupa koja dovodi do PTOA [23]. Po Weber-Denisovoj klasifikaciji preloma skočnog zgloba, PTOA se sreće više kod tipa B i C [15]. Regier i dr. [24] navode da kod trimaleolarnih preloma ili dislociranih preloma postoji veliki rizik za razvoj PTOA u poređenju sa unilaterlnim prelomima. I u našoj seriji dominiraju povrede tipa B i C i bimalleolarni dislocirani prelomi kod kojih se javio PTOA.

Hronična nestabilnost skočnog zgloba može biti posledica i ligamentnih povreda u akutnom ili rekurentnom stanju kao posledica ponavljanih distorzija zgloba. Nastaje hronična promena mehanike skočnog zgloba i neujednačena distribucija kontaktnog stresa. Sa vremenom dolazi do kumulativnog efekta koji se ogleda u degeneraciji hrskavice i razvoju PTOA [7]. I u našoj seriji imali smo pacijenta sa razvijenim PTOA kod koga je postojala rekurentna distorzija i hronična nestabilnost skočnog zgloba.

Zaključak

Povrede skočnog zgloba su praćene oštećenjem hrskavice i to najčešće kod rotacionog tipa preloma B i C. Talus ima specifičnu ulogu i lokaciju pa je zato najčešće i povređen. Mehanički faktori u vidu primarnog udara ili zbog nestabilnosti i nekongruencije su glavni induktori PTOA. Defekti hrskavice napreduju sve do subhondralne kosti gde se stvaraju ciste. Porast pritiska intrahondralne tečnosti senzibilizuje subhondralnu kost i nastaje bol u zgloboj.

Literatura

1. Salai M, Dudkiewicz I, Novikov I, Amit Y, Chechick A. The epidemic of ankle fractures in the elderly—is surgical treatment warranted? Arch Orthop Trauma Surg. 2000; 120 (9): 511–513.
2. Nosewicz TL, Beerekamp MSH, Keizer R-JODM, Schepers T, Maas M, Van DCN, Goslings JC. Prospective computed tomographic analysis of osteochondral lesions of the ankle joint associated with ankle fractures. Foot Ankle Int. 2016 ;37: 829–834.
3. Jari Dahmen, Jon Karlsson, Sjoerd A. S. Stufkens, Gino M. M. J. Kerkhoffs. The ankle cartilage cascade: incremental cartilage damage in the ankle joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021; 29 (11): 3503–3507.
4. Martin K Lotz. New developments in osteoarthritis. Posttraumatic osteoarthritis: pathogenesis and pharmacological treatment options. Arthritis Res Ther. 2010; 12 (3): 211.
5. Tochigi Y., Buckwalter J.A., Martin J.A., Hillis S.L., Zhang P., Vaseenon T., Lehman A.D., Brown T.D. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture. J. Bone Joint Surg. Am. 2011; 93:533–539.
6. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (11): 1270–85.
7. Victor Valderrabano, Monika Horisberger, Iain Russell, Hugh Dougall, Beat Hintermann. Etiology of

- Ankle Osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res. 2009 Jul; 467 (7): 1800–1806.
8. Hugo A. Martijn, Kaj T. A. Lambers, Jari Dahmen, Sjoerd. A. S. Stufkens, Gino M. M. J. Kerkhoffs. High incidence of (osteo)chondral lesions in ankle fractures. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021; 29 (5): 1523–1534.
9. Stauffer RN, Chao EY, Brewster RC. Force and motion analysis of the normal, diseased, and prosthetic ankle joint. Clin Orthop Relat Res. 1977; 127: 189–196.
10. Treppo S, Koepp H, Quan EC, Cole AA, Kuettner KE, Grodzinsky AJ. Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs. J Orthop Res. 2000; 18:739–748.
11. Eger W, Schumacher BL, Mollenhauer J, Kuettner KE, Cole AA. Human knee and ankle cartilage explants: catabolic differences. J Orthop Res. 2002; 20: 526–534.
12. Mario Herrera-Pérez, David González-Martín, Mercedes Vallejo-Márquez, Alexandre L. Godoy-Santos, Victor Valderrabano, Sergio Tejero. Ankle Osteoarthritis Aetiology. J Clin Med. 2021 Oct; 10(19): 4489.
13. Joseph A. Buckwalter, Donald D. Anderson, Thomas D. Brown, Yuki Tochigi, James A. Martin. The Roles of Mechanical Stresses in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Cartilage. 2013 Oct; 4 (4): 286–294.
14. Gerard ChangPatrick S. BuckleyJames C. Krieg. Treatment of Distal Fibular Malunion with Corrective Osteotomy: Yablon Revisited. Iowa Orthop J. 2019; 39 (1): 167–172..
15. Weber BG, Colton C. Malleolar fractures. In: Müller ME, Algöwer M, Schneider R, Willenegger H, editors. Manual of Internal Fixation. 3. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1991. pp. 595–612.
16. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. Ann Rheum Dis. 1957; 16 (4): 494–502.
17. Tochigi Y, Rudert MJ, Saltzman CL, et al. Contribution of articular surface geometry to ankle stabilization. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88: 2704–2713.
18. Zengerink M, Struijs PA, Tol JL, van Dijk CN. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2009.
19. Ramsey PL, Hamilton W. Changes in tibiotalar area of contact caused by lateral talar shift. J Bone Joint Surg Am. 1976; 58: 356–357.
20. Borrelli J, Jr., Catalano L. Open reduction and internal fixation of pilon fractures. J Orthop Trauma. 1999; 13: 573–582.
21. Marko D. Mladenović, Katarina Kutlešić, Vladimir Jovanović, Rade Babić, Strahinja Babić, Vladimir Srećković, Desimir Mladenović, Vladimir Anđelković, Zoran Anđelković. Bimaleolarni prelomi skočnog zgloba, lečenje i komplikacije. Apollinem medicum Aesculapium 2019; vol 17 (2): 21-28.
22. Desimir Mladenović, Katarina Kutlešić, Marko Mladenović, Vladimir Jovanović, Rade Babić, Nevena Babić, Vladimir Srećković, Vladimir Anđelković, Zoran Anđelković. Prelomi skočnog zgloba - tipovi, biomehanika i lečenje, revijalni prikaz. Apollinem medicum Aesculapium 2019; vol 17 (2): 35-43.
23. Saltzman CL, Salamon ML, Blanchard GM, et al. Epidemiology of ankle arthritis: report of a consecutive series of 639 patients from a tertiary orthopaedic center. Iowa Orthop J. 2005; 25: 44–
24. Regier M, Petersen JP, Hamurcu A, Vettorazzi E, Behzadi C, Hoffmann M, Großterlinden LG, Fensky F, Klatte TO, Weiser L, Rueger JM, Spiro AS. High incidence of osteochondral lesions after open reduction and internal fixation of displaced ankle fractures: medium-term follow-up of 100 cases. Injury. 2016; 47: 757–761.

Primljeno: 27. X 2022.
Revizija: 15. XI 2022.
Prihvaćeno: 18. XI 2022.

ZNAČAJ ODREĐIVANJA D-DIMERA KOD COVID-19 PACIJENATA

Danijela Ristić Georgijev, Jelena Zdravković

Zdravstveni centar Vranje, Opšta bolnica Vranje, Služba za kliničko-biohemijsku laboratorijsku dijagnostiku, Vranje, Srbija

SAŽETAK

D-dimer je najmanji fibrin-degradacioni produkt. Smatra se markerom fibrinolitičke aktivnosti, a indirektnim pokazateljem koagulacione aktivnosti. COVID-19 infekciju karakteriše hiperkoagulabilno stanje u čijoj osnovi je inflamatorna tromboza, inicirana ulaskom SARS-COV-2 u ćeliju. Koagulopatija udružena sa COVID-19 jedan je od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta u ovoj bolesti. Pojava koagulopatije koreliše sa intenzitetom inflamatornog odgovora, što potvrđuje laboratorijska korelacija između nivoa IL-6 i fibrinogena kod svakog pacijenta. Tromboze se mogu javiti u svim delovima cirkulacionog sistema, a najčešća je duboka venska tromboza i njena posledica plućna embolija. Cilj ovog istraživanja je analiza inicijalnih vrednosti D-dimera kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata (unutar 24h od prijema) i mogućnost korelacije sa bolničkim mortalitetom. Takođe, ispitali smo i da li postoje razlike u vrednostima D-dimera u odnosu na pol i starost pacijenata. D-dimer je klinički koristan biomarker trombotičke bolesti, jer njegova povišena vrednost usmerava kliničare na upotrebu antikoagulantne terapije u COVID-19 pacijenata.

SUMMARY

D-dimer is the smallest fibrin degradation product. It's considered as a marker of fibrinolytic activity and an indirect indicator of coagulation activity. COVID-19 infection is characterized by a hypercoagulable state, which is based on inflammatory thrombosis, initiated by the entry of SARS-COV-2 into the cell. Coagulopathy associated with COVID-19 is one of the most important causes of morbidity and mortality in this disease. The occurrence of coagulopathy correlates with the intensity of the inflammatory response, which is confirmed by the laboratory correlation between the levels of IL-6 and fibrinogen in each patient. Thrombosis can appear in all parts of the circulatory system, the most common is deep vein thrombosis and its consequence, pulmonary embolism. The aim of this research was to analyze the initial values of D-dimer in hospitalized COVID-19 patients (within 24 hours of admission) and the possibility of correlation with hospital mortality. We also examined whether there were any differences in D-dimer values in relation to the gender and age of the patients. D-dimer is a clinically useful biomarker of thrombotic disease, because its elevated value directs clinicians to the use of anticoagulant therapy in COVID-19 patients.

Uvod

Koronavirusna bolest-19 (COVID-19, Corona Disease-19), uzrokovana virusom SARS-COV-2 (Severe acute respiratory syndrom corona virus-2) je oboljenje koje je dobilo pandemij-ski karakter. Manifestuje se veoma različitom simptomatologijom, prvenstveno respiratornog sistema, ali i drugih organa. Takođe, postoji velika varijabilnost kliničke slike, od asimptomatskih i blagih oblika, do veoma teških oblika koji zahtevaju lečenje u jedinicama intenzivne nege.

U zavisnosti od simptomatologije i težine kliničke slike, neophodno je pratiti različite laboratorijske parametre kod COVID-19 pacijenata:

- HEMATOLOŠKI PARAMETRI

(krvna slika sa posebnim značajem praćenja ukupnog broja leukocita-WBC, limfocita-Lymph, neutrofila-Neu, odnosa Neu/Lymph - NLR, ukupnog broja trombocita - PLT..itd.);

- PARAMETRI KOAGULACIJE

(Fibrinogen, D-dimer, Protrombinsko vreme - PT, Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme - aPTT,..itd.);

- PARAMETRI INFLAMACIJE

Adresa autora: **Dr Danijela Ristić Georgijev**, spec. kliničke biohemije, Zdravstveni centar Vranje, Opšta bolnica Vranje, Služba za kliničko-biohemijsku laboratorijsku dijagnostiku, Vranje, Srbija. E-mail: nelabiohemija@yahoo.com

(Sedimentacija eritrocita – SE, C- reaktivni protein – CRP, Prokalcitonin – PCT, Interleukin-6 – IL-6, Feritin,..itd);

- OPŠTI BIOHEMIJSKI PARAMETRI (LDH, AST, ALT, Bilirubini, Albumini..itd.);
- KARDIJALNI MARKERI (Troponini, CK-MB, BNP..itd.).

D-dimer je proizvod razgradnje fibrina, koji je merljiv i u zdravih osoba u niskoj koncentraciji u krvnoj plazmi (u fiziološkim uslovima 2-3% fibrinogena se konvertuje u fibrin) [1]. U zdravom organizmu postoji dinamička ravnoteža između prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora sa blagom predominacijom antikoagulacije. Narušavanje ovog balansa dovodi do nastanka krvarenja ili tromboze. “Thrombosis is haemostasis on the wrong side” je dobro znana rečenica engleskog hematologa Mekfarlena (McFarlane).

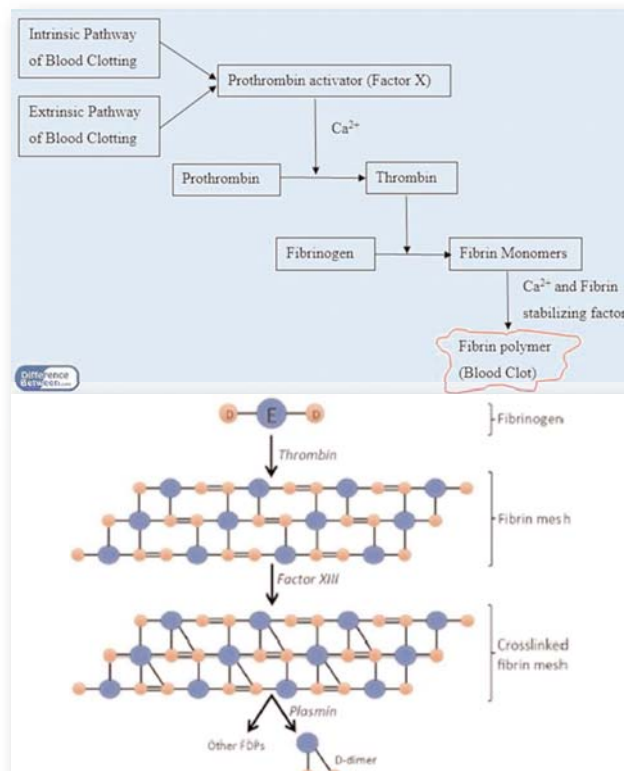
Hemostaza obuhvata četiri faze:

- Vaskularna faza – vazospazam (sprečava preveliki gubitak krvi iz oštećenog krvnog suda);
- Trombocitna faza – adhezija, aktivacija, agregacija trombocita na mestu povrede krvnog suda i stvaranje trombocitnog čepa;
- Faza koagulacije–kaskadne reakcije aktivacije plazmatskih faktora koagulacije dovode do stvaranja trombocitno-fibrinskog hemostatskog čepa. Zajednički imenitelj unutrašnjeg i spoljašnjeg puta koagulacije je stvaranje aktivatora protrombina (F-X), koji u prisustvu jona kalcijuma (F-IV), deluje na protrombin (F-II) i proteolitički ga aktivira u trombin. Aktivna proteaza trombin razlaže fibrinogen na monomere fibrina, koji se spontano nakupljaju, unakrsno povezuju i stabilizuju faktorom stabilizacije fibrina (F-XIII), koji je tako i dobio naziv.

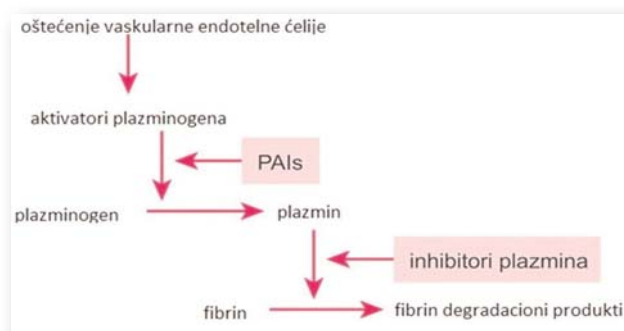
Stvaranje i razlaganje fibrina moraju biti uravnoteženi.

- Faza fibrinolize – faza razgradnje ugruška i rekanalisanje krvnog suda. Fibrinolizu pokreću aktivatori plazminogena: tkivni aktivator plazminogena (poreklom iz endotela – tPA), urokinaza (poreklom iz epitelnih ćelija

izvodnih kanalića bubrega, dojke itd), streptokinaza (bakterijskog porekla značajna u terapijskoj primeni). Plazmin, proteolitički enzim, proteolitički razgrađuje fibrin i nastaje čitav niz fibrin degradacionih produkata (FDP), kao mešavina fragmenata i kompleksa različite molekulske mase od kojih je najmanja jedinica D-dimer.



Richard C. Becker, COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy, J Thromb Thrombolysis. 2020; 50(1): 54–67



Proces fibrinolize usporavaju inhibitori aktivatora plazminogena (PAI) i inhibitori samog plazmina (alfa-2 antiplazmin).

D-dimer je najmanji fibrin-degradacioni produkt (FDP), rezultat proteolitičke aktivnosti plazmina na fibrin. D-dimer je marker fibrinolitičke aktivnosti, a indirektni pokazatelj koagula-

cione aktivnosti [1, 2]. Porast vrednosti D-dimera javlja se u nekim fiziološkim i brojnim patološkim stanjima: neonatalni period, trudnoća, starost, nepokretnost, trauma, lokalna i sistem-ska infekcija, hronična inflamacija, venski tromboembolizam, krvarenje, neoplazma, pankreatitis, bolesti jetre, artritis, bolesti bubrega, infarkt miokarda, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), disekcija aorte, COVID-19 i brojna druga [3]. Signifikantan porast koncentracije D-dimera u plazmi posledica je aktivacije koagulacionog i fibrinolitičkog sistema [1].

Zašto D-dimer raste u COVID-19?

COVID-19 infekciju karakteriše hiperkoagulabilno stanje organizma u čijoj osnovi je inflamatorna tromboza, inicirana ulaskom SARS-COV-2 u ćeliju [5]. Poznato je postojanje interakcije između inflamacije i tromboze [5-7]. Povišene vrednosti parametara CRP, LDH, feritina, IL-6, D-dimera potvrđuju postojanje proinflatarnog stanja [5, 7]. Pojava koagulopatije koreliše sa intenzitetom inflamatornog odgovora, što potvrđuje laboratorijska korelacija između nivoa IL-6 (jedan od glavnih proinflatarnih citokina) i fibrinogena kod svakog pacijenta [4, 7].

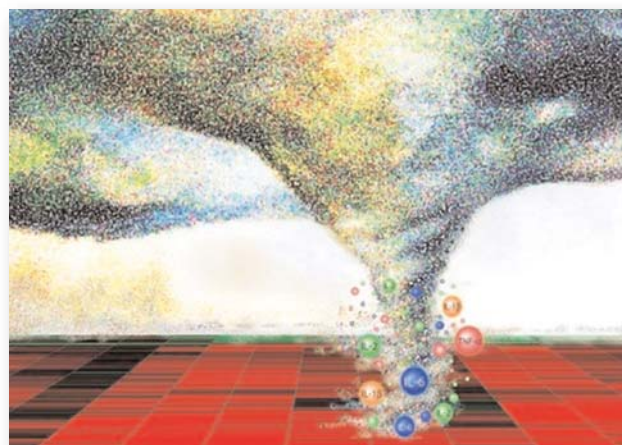
Značajan procenat pacijenata (čak do 69%) ima mikro- ili makrovaskularne tromboze, čak i oni asimptomatski pacijenti. Tromboze se mogu javiti u svim delovima cirkulacionog sistema [2]. Najčešća je duboka venska tromboza i njena posledica plućna embolija. Incidenca arterijske tromboze je manja, a za posledicu ima infarkt miokarda, infarkt mozga ili drugih organa. Mikro-vaskularne tromboze najčešće su u plućima, ali se mogu javiti i ekstrapulmonalno. Pomenuta hiperkoagulabilna stanja praćena su izrazitim porastom D-dimera [5].

Virus ulazi u ćeliju posredstvom angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE 2) receptora, membranskog proteina koji se široko eksprimira u mnogim tkivima (nazofarinks, orofarinks, pluća, srce, krvni sudovi, želudac, tanko crevo, slezina, jetra, bubrezi, mozak), što objašnjava šarenolikost simptoma kod obolelih. Gustina receptora je posebno velika na epitelnim i endo-

telnim ćelijama pluća, srca, vena i arterija [2]. ACE-2 receptor odgovoran je za ulazak virusa u ćeliju, ali nije odgovoran za oštećenja koje virus uzrokuje [8].

U literaturi se navodi više mogućih patofizioloških mehanizama koagulopatije COVID-19:

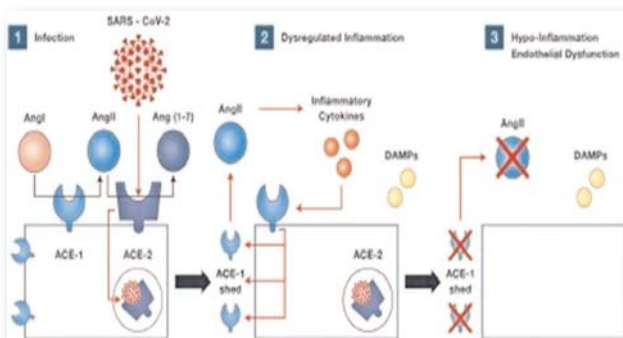
- Virus ulazi u alveolarni epitel i oštećuje ga. Oštećene inficirane ćelije oslobađaju čitav niz signala, koji dovode do prekomernog, nekontrolisanog imunološkog odgovora i oslobađanja velike količine proinflatarnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfai dr.). Ovo hiperinflatarno stanje „citokinska oluja“ dovodi do dalje aktivacije ćelija imunološkog sistema, što sve vodi protrombotičnom stanju [5]. Preliivanje citokinske oluje u sistemsku cirkulaciju, dovodi do multiorganske disfunkcije. Ovakav mehanizam zapažen je kod mlađih osoba, prethodno neopterećenih komorbiditetima;



J R Tisoncik, M J Korth, C P Simmons, J Farrar, T R Martin, M G Katze, Into the eye of the cytokine storm, Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar;76(1):16-32.

- Hipoksija, je važan regulator vaskularne homeostaze. Veoma je izražena kod pacijenata sa ozbiljnim zapaljenjem pluća. Lokalna hipoksija destabilizuje ravnotežu između fibrinogeneze i fibrinolize. Ona favorizuje protrombotičku aktivnost indukcijom transkripcije tkivnog faktora (TF), koji započinje spoljašnji put koagulacije. Istovremeno, indukcijom transkripcije inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) dovodi do inhibicije fibrinolize [9];

- Disfunkcija renin-angiotenzin sistema (RAS) nastala gubitkom ravnoteže između ACE1/ACE2 receptora. Veoma je važan balans između ACE1 i ACE2 receptora. SARS-COV-2 i angiotenzin II kompetitivnim mehanizmom pokušavaju da se vežu za isti receptor. Svako vezivanje virusa za receptor i stvaranje kompleksa virus-receptor, smanjuje ukupan broj ACE2 receptora na površini ciljnih ćelija, zbog internalizacije pomenutih kompleksa u ćeliju. Smanjenje broja ACE2 receptora remeti metabolizam angiotenzina II. Nagomilani angiotenzin II dovodi do vazokonstrikcije, proinflammatory efekata i promovisanja koagulacije [10].



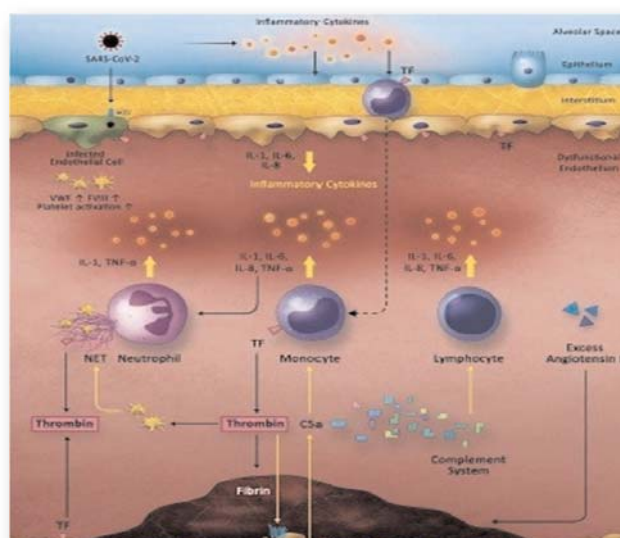
Facit Covid-19 in the ICU> vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation, Daniel E. Leisman, Clifford S. Deutschman and Matthieu Legrand, 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

- Pretpostavlja se da monociti i makrofazi igraju važnu ulogu u inflamaciji i trombozi u COVID-19. Dokazano je da oko 80% bronhoalveolarne tečnosti kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom čine mononuklearni fagociti, dok kod blažih formi njihov udeo je 40-60%. Takođe, bronhoalveolarna tečnost kod teških kliničkih slika obiluje monocitnim hemotaktičnim proteinom-1 (MCP-1 ili CCL2), hemokinom koji specifično regrutuje monocite. Prekomerna aktivacija mononuklearnih fagocita je presudna u složenim interakcijama između inflamacije i tromboze u COVID-19. Rezultat je prekomerna aktivacija koagulacione kaskade i proizvodnja trombina. Sve vodi stvaranju tromba, aktivaciji trombocita i daljem potenciranju proinflammatory puteva. "Makrofazi zaraženi SARS-COV-2 u plućima mogu delovati

kao trojanski konji koji propagiraju infekciju SARS-COV-2 i šire hiperinflamaciju po plućima" [11].

- Disfunkcija i aktivacija endotelnih ćelija je još jedan važan patogenetski mehanizam COVID-19 koagulopatije, direktnom infekcijom virusom, citokinskom olujom, disregulacijom sistema komplementa. Endotel je kompleksan organ koji učestvuje u vaskularnoj homeostazi. Zdrav endotel svojom glatkom površinom i slojem glikokaliksa sprečava adherenciju trombocita i faktora koagulacije. Takođe, na svojoj površini eksprimira različite antikoagulanse (inhibitor tkivnog faktora, trombomodulin, heparinu slični proteoglikani) i oslobađa inhibitore trombocita (NO, prostaciklin). Zdrav endotel favorizuje vazodilatatorno, antiinflammatory i antikoagulantno stanje. Zaštitna svojstva intaktnog endotela se gube pri oštećenju ćelija.

Oštećenje endotelnih ćelija dovodi do ekspresiranja TF i PAI-1. Istovremeno, nastaje povećana ekspresija ćelijskih adhezionih molekula (CAM), sinteza proinflammatory citokina i hemokina tj. favorizovanje inflamatornog stanja [5].



The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management, Mouhamed Yazan Abou-Ismaïl, Akiva Diamonda, Sargam Kapoor, Yasmin Arafaha, Lalitha Nayak, Thrombosis Research 194 (2020) 101–115

- Aberantna aktivacija neutrofila i disregulacija neutrofilnih ekstracelularnih zamki (NET) mogu biti osnova citokinske oluje i loših is-

hoda bolesti. Pored široko poznate uloge profesionalnog fagocita, neutrofili značajnu ulogu u imunitetu ostvaruju i formiranjem NET-ova. NET je vanćelijska mreža hromatina i mikrobicidnih proteina koje stvaraju aktivisani neutrofili sa ciljem hvatanja i ubijanja patogena, u ovom slučaju virusa, tj. zaustavljanja infekcije [2]. Formiranje NET-ova je deo primarnog imunološkog odgovora i dobro regulisan proces. Ali, nepravilno regulisani NET-ovi imaju potencijal da promovišu inflamaciju i mikrovaskularnu trombozu [5, 12].

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je analiza inicijalnih vrednosti D-dimera kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata (unutar 24h od prijema) i mogućnost korelacije sa bolničkim mortalitetom, tj. pokušaj da kvantifikujemo početnu vrednost D-dimera sa progresijom bolesti.

Materijal i metode

Retrospektivna studija obuhvata 382 pacijenta, koji su RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction,) ili brzim antigenskim testom bili pozitivni na SARS-COV-2, hospitalizovani u kovid bolnici Zdravstvenog centra Vranje, u periodu od 01. 01. do 31. 01. 2021. godine.

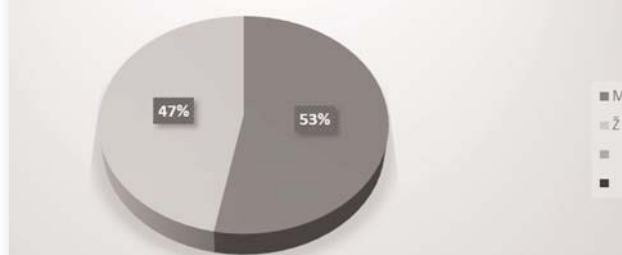
Premинуlo je 25 pacijenata, neki od njih preminuli su u Vranju, a drugi u zdravstvenim ustanovama tercijarnog nivoa, u koje su transportovani zbog težine kliničke slike. Podaci o preminulim pacijentima preuzeti su iz Zavoda za javno zdravlje Vranje.

Analiza D-dimera je rađena na analizatoru Sysmex CA-1500 System, imunoturbidimetrijskom metodom (normalna vrednost $< 0,5\text{mg/L}$). Princip metode zasniva se na aglutinaciji polistirenskih čestica, koje su prethodno povezane sa monoklonskim antitelima, kada se mešaju sa uzorcima koje sadrže D-dimer.

Rezultati i diskusija

U istraživanju je učestvovalo ukupno 382 pacijenta, 202 muškarca (52,88 %) i 180 žena (47,12%). Najmlađi bolesnik imao je 24 godine, a najstariji 89 godina. Stopa mortaliteta bila je 6,5%.

Grafički prikaz porocentualne raspodele vrednosti D - dimera po polu pacijenata



Istraživanjem smo prvo hteli da ispitamo da li postoje razlike u vrednostima D-dimera u odnosu na pol pacijenata. Korišćenjem t-testa nezavisnih uzoraka utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima D-dimera u odnosu na pol pacijenata u našem uzorku ($p>0.05$) (tabela 1). Pregledom literature, brojne studije pokazuju veću učestalost COVID-19 kod muškaraca nego kod žena, kao i teže kliničke slike kod muškog pola. Različita polna predispozicija kod obolelih od COVID-19, kao i lakša klinička slika kod žena, može se objasniti najmanje na tri načina: mehanizam ulaska virusa u ćeliju (enzimski sistem ACE2 koji omogućava ulazak virusa u ćeliju pokazuje hormonsku osetljivost), uticajem polnih hormona na imunološku i inflamatornu modulaciju tokom infekcije (estrogeni promovišu i urođeni i stečeni imunitet, dok testosteron ima supresivan efekat na imunološku funkciju), kao i uticajem estrogena na endotelnu i vaskularna funkciju (predloženi mehanizmi uključuju stvaranje NO i prostaciklina, promovisanje endotelne reparacije i regeneracije, antiinflamatorne i antioksidativne efekte) [13, 14].

Pearsonova korelaciona analiza, potvrđuje postojanje pozitivne korelacije između vrednosti D-dimera i starosti pacijenata ($p<0.01$) (tabela 2). U literaturi nalazimo brojne dokazne studije postojanja pozitivne korelacije između starosti pacijenata, vrednosti D-dimera i težine kli-

ničkih manifestacija [15]. Starost bolesnika u pozitivnoj je korelaciji sa stepenom morbiditeta i mortaliteta od COVID-19. Najčešći komorbiditeti starije populacije obolelih od COVID-19 hipertenzija, dijabetes i koronarna bolest, dodatno komplikuju kliničke manifestacije COVID-19 kod ovih pacijenata [16]. Starenje prati značajan pad imunološke funkcije, što povećava osetljivost ovih pacijenata na infekciju. Defekti u funkciji T i B limfocita, takođe, prate starost. Prisutna je i disregulacija signalne mreže citokina i hemokina kod starijih pacijenata. Imunološka disfunkcija praćena je izraženim prokoagulantnim stanjem kod starijih pacijenata [17]. Svi pomenuti mehanizmi povećavaju rizik nastanka teških oblika bolesti i veće smrtnosti kod starijih pacijenata od COVID-19.

Tabela 1. Vrednosti D-dimera (mg/L) u odnosu na pol pacijenta

	Muškarci (N=202)	Žene (N=180)	t vrednost	Značajnost (p vrednost)
	Srednja vrednost			
D-dimer	2.33 ± 3.38	2.89 ± 4.48	-1.377	0.169

*statistička značajnost na nivou od 0.05

Mnogi autori navode da oko polovina starijih pacijenata sa COVID-19 ima tešku infekciju, svaki peti je kritično bolestan, a jedan od deset umire. Ukratko rečeno, visok je procenat pacijenata sa teškom bolešću, kritičnom bolešću i visokom smrtnošću među obolelima od COVID-19 u starijoj populaciji [18].

Tabela 2. Povezanost između starosti pacijenata i vrednosti D-dimera

		Starost pacijenta
D-dimer	Pearsonov koeficijent korelacije	0.121
	Značajnost (p)	0.018*

*statistička značajnost na nivou od 0.01

Mnoge analize i metaanalize dokazale su postojanje značajne povezanosti između povišenih vrednosti D-dimera, loše prognoze i povećane smrtnost pacijenata [19, 20]. Sa istim ciljem ispitivali smo da li postoji ovakva korelacija i u našem uzorku pacijenata (tabela 3). Prosečna

vrednost D-dimera na prijemu kod preminulih bolesnika (2,55 mg/L) bila je viša od prosečne vrednosti kod bolesnika koji su preživeli (1,72 mg/L). Upotrebom t-testa nezavisnih uzoraka, statistička značajnost u vrednostima D-dimera u odnosu na smrtnost pacijenata bila je viša od graničnog nivoa značajnosti ($p > 0.05$). Stopa bolničkog mortaliteta bila je 6,5%. Mnogi autori navode značajnu povezanost između povišene vrednosti D-dimera i ukupne progresije bolesti, zbog čega se rano određivanje vrednosti D-dimera smatra veoma korisnim [20, 21, 22]. Zato se nivo D-dimera smatra značajnim prediktorom smrti. Značajno povišene vrednosti D-dimera dokazane su kod pacijenata sa teškim kliničkim manifestacijama i zato se može koristiti kao prognostički marker smrtnosti od COVID-19 [21-24].

Tabela 3. Razlike za D-dimer u odnosu na smrtnost pacijenta

	Preživeli (N=357)	Nisu preživeli (N=25)	t vrednost	Značajnost (p vrednost)
	Srednja vrednost			
D-dimer	1.72 ± 4.04	2.55 ± 2.14	0.064	0.949

*statistička značajnost na nivou od 0.05

Drugi parametri koagulacije, koje je korisno pratiti u COVID-19 pacijenata i njihove abnormalnosti, su:

- Povišena vrednost fibrinogena;
- Blaga trombocitopenija;
- Blago produženo PT;
- Blago produženo aPTT.

Trombocitopenija, povišena vrednost fibrinogena, blago produženo PT i aPTT smatraju se nepovoljnim prognostičkim faktorima, jer je dokazano da se češće javljaju kod pacijenata sa pridruženim komorbiditetima i kod preminulih pacijenata. Ove i druge parametre koagulacionog statusa treba raditi na prijemu pacijenata, kako bi se što ranije započela adekvatna terapija kod COVID-19 pacijenata [4, 15, 24]. Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu dalo je smernice za prepoznavanje i lečenje koagulopatije u COVID-19. Takođe, smatra se racionalnom produžena tromboprofilaksa nakon otpusta iz bolnice za sve pacijente sa povišenim rizi-

kom (smanjena pokretnost, komorbiditeti, povišen D-dimer na otpustu) [2, 19].

Ograničenja istraživanja

Ograničenja ovog istraživanja uključuju veliku heterogenost uzorka, široki opseg godina starosti hospitalizovanih pacijenata, nepoznavanje eventualnog postojanja komorbiditeta. Takođe, ono se zasnivalo na merenju inicijalnih vrednosti D-dimera, uz činjenicu da nije bio poznat podatak da li pacijenti već primaju antikoagulantnu terapiju.

Zaključak

1. Koagulopatija udružena sa COVID-19 jedan je od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta u ovoj bolesti;
2. Niska specifičnost testa za D-dimer limitira njegovu dijagnostičku primenu, ali je visoka senzitivnost testa značajno povećava, zato se smatra klinički korisnim biomarkerom trombotičke bolesti;
3. Povišena vrednost D-dimera usmerava kliničare na upotrebu antikoagulantne terapije u COVID-19 pacijenata;
4. Primena antikoagulantne terapije u COVID-19 koagulopatiji nema za cilj samo prevenciju pojave arterijskih i venskih tromboza, nego utiče i na sam tok bolesti, sprečavanjem širenja imunotromboze u mikrocirkulaciji i razvoja disfunkcije organa.

LITERATURA

1. Berger J, Kunichoff D, Adhikari S et al, Prevalence and Outcomes of D-dimer elevation in Hospitalised Patients with COVID-19, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2020, Vol.40, No10; 40: 2539-2547.
2. Richard C Becker, COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy, *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (1): 54–67.
3. Berger J, Kunichoff D, Adhikari S et al, D-dimer testing in patients with COVID-19, *acute care testing.org*, June 2021.
4. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L, The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome, *J Thromb Haemost* 2020 Jul; 18 (7): 1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854.
5. Mouhamed Yazan Abou-Ismael, Akiva Diamond, Sargam Kapoor, Yasmin Arafah and Lalitha Nayak, The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management, Published online 2020 Jun 20. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
6. Shaun P.Jackson, Roxane Darbousset, Simone M.Schoenwaelder, Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanism, *Blood* 2019; 133 (9): 906 – 918.
7. C.T.Esmon, Inflammation and thrombosis, *Journal of thrombosis and haemostasis*, Vol 1, Issue 7, 1343-1348, June 2003.
8. Daniel E. Leisman, Clifford S. Deutschman and Matthieu Legrand, Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation, *Intensive Care Med*. 2020 Jun; 46 (6): 1105-1108. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6. Epub 2020 Apr 28;
9. Neha Gupta, You-Yang Zhao, Colin E Evans, The stimulation of thrombosis by hypoxia, *Thromb Res*. 2019 Sep; 181: 77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
10. Chris Tikellis, M. C. Thomas, Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease, *Int J Pept*, 2012; 2012: 256294. doi: 10.1155/2012/256294. Epub 2012 Mar 20.
11. Rainer Knoll, Joachim L. Schultze, and Jonas Schulte-Schrepping: Monocytes and Macrophages in COVID-19, *Front Immunol*. 2021; 12: 720109.
12. Betsy J Barnes, Jose M Adrover, Amelia Baxter-Stoltzfus and all, Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps, *J Exp Med* 2020 Jun 1; 217 (6): e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
13. E.S.Nekaeva, A.E. Bolshakova, E.S. Malysheva, E.A. Galova, E.V. Makarova, T.A. Nekrasova, I.V. Polyakova, Z.S. Bedretdinova, D.V. Belikina, A.A. Lavrenyuk, and I.V. Fomin, Gender Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults, *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 13 (4): 16–24.
14. Federico Raimondi, Luca Novelli, Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study, *BMC Pulmonary Medicine* volume 21, Article number: 96 (2021).
15. Ning Tang, Dengju Li, Xiong Wang, Ziyong Sun, Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J Thromb Haemost* 2020 Apr; 18 (4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
16. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, et al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *The Lancet* vol 395, issue 10229, P1054-1062, March 28, 2020.
17. Steven M Opal, Timothy D Girard, E Wesley Ely, The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients, *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15; 41 Suppl 7: S504-12. doi: 10.1086/432007.
18. Shengmei Niu, Sijia Tian, Jing Lou, Xuqin Kang, Luxi Zhang, Huixin Lian, Jinjun Zhang, Clinical character-

- istics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study, *Arch Gerontol Geriatr.* 2020 Jul-Aug; 89: 104058. doi: 10.1016/j.archger.2020.104058. Epub 2020 Apr 10.
19. Giulia Conte, Marco Cei, Isabella Evangelista, Alessandra Colombo, Josè Vitale, Antonino Mazzone and Nicola Mumoli, The Meaning of D-Dimer value in Covid-19, *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec; 27: 10760296211017668.
20. Seshadri Reddy Varikasuvu, Saurabh Varshney, Naveen Dutt, Manne Munikumar, Shahir Asfahan, Paresh P. Kulkarni & Pratima Gupta D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies, *Scientific Reports* volume 11, Article number: 21888 (2021).
21. Mamta Soni, Ram Gopalakrishnan, Raju Vaishya , P Prabu D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases, *Diabetes Metab Syndr* 2020 Nov-Dec; 14 (6): 2245-2249. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.007. Epub 2020 Nov 17.
22. Yao, Yumeng; Cao, Jiatian; Wang, Qingqing; Shi, Qingfeng; Liu, Kai; Luo, Zhe; Chen, Xiang; Chen, Sisi; Yu, Kaihuan; Huang, Zheyong; Hu, Bijie D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study, *J Intensive Care* ; 8: 49, 2020.
23. L. Shi, Y. Wang, Y.-D. Wang, G.-C. Duan, H.-Y. Yang, D-dimer is associated with the risk of mortality in Coronavirus Disease 2019 patients, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (16): 8576-8579; DOI: 10.26355/eurrev_202008_22655.
24. Hanny Al-Samkari, Rebecca S Karp Leaf, Walter H Dzik, Jonathan C T Carlson, Annemarie E Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E Leaf, David J Kuter, Rachel P Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, *Blood* 2020 Jul 23;136 (4): 489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.

Primljeno: 4. VIII 2022.

Revizija: 19. X 2022.

Prihvaćeno: 8. XII 2022.

COVID 19 I GOJAZNOST

Ivona Milenković

Opšta bolnica Pančevo, Odeljenje opšte hirurgije, Pančevo, Vojvodina, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Covid-19 je ozbiljna javno-zdravstvena pretnja, pa treba voditi veliku brigu da se izbegne. Starije i osobe sa postojećim komorbiditetima, uključujući dijabetes, hipertenziju, srčane bolesti, plućne poremećaje i gojaznost sa srodnim stanjima su u većem riziku da dožive komplikaciju. Nekoliko profesionalnih organizacija za gojaznost naglašava da se poseban oprez savetuje osobama sa BMI većim od 30, a izbegavanje zaražavanja je od najvećeg značaja za osobe sa gojaznošću.

Cilj rada: Utvrditi da li stepen gojaznosti utiče na težinu oblika bolesti kovid pozitivnih bolesnika.

Materijal i metode: Primenjena je studija preseka kojom su bili obuhvaćeni bolesnici hospitalizovani u Kovid bolnici Mišeluk, Istraživanje je sprovedeno oktobra 2021. godine. Za prikupljanje podataka izdvojeni su bolesnici kod kojih je postojao podatak o BMI, CRP-u i kliničkim karakteristikama. Izračunavani su Hi-kvadrat test i Pirov koeficijent linearne korelacije. Statistička obrada podataka izvršena je u programu SPSS verzija 16.0. Razlika je smatra značajnom ako je $p < 0.05$.

Rezultati: Prikupljeni su podaci 100 bolesnika (58 muškog i 42 ženskog pola, od kojih je 60-oro njih starije od 65 godina). Ukupan broj bolesnika čiji je BMI preko 30 bio je 56, ukupan broj bolesnika čiji je BMI 25-29,9 bio je 31, dok je normalno uhranjenih bolesnika bilo 13). Kao parametar težine oblika bolesti kovid pozitivnih bolesnika uzete su vrednosti CRP-a. Broj bolesnika sa vrednošću CRP-a većom od 100 bio je 53, sa vrednošću 10-100 bio je 32, a sa normalnom vrednošću 15. Razlika je statistički značajna ($p < 0.005$), ($t=2,001$)

Zaključak: Ovi rezultati pokazuju gojazni imaju i teško povećan rizik od lošijih Covid-19 ishoda i da je rizik veći sa porastom njihovog BMI. Dakle, moraju biti svesni svog rizika i moraju stalno voditi brigu o merama predostrožnosti, nošenju maski i socijalnom distanciranju.

Ključne reči: gojaznost, Covid-19, BMI

SUMMARY

Introduction: Covid-19 is a serious public health threat, so great care should be taken to avoid it. The reason for this is that the elderly and people with existing comorbidities, including diabetes, hypertension, heart disease, lung disorders and obesity with related conditions at a higher risk of experiencing a complication and becoming seriously ill. Several professional obesity organizations emphasize that special caution is advised for people with a BMI greater than 30, and avoiding infection is of utmost importance for people with obesity.

The aim of the work: To determine whether the degree of obesity affects the severity of the disease in Covid-positive patients.

Material and methods: A cross-sectional study was applied, which included patients hospitalized in Mišeluk Kovid Hospital, University Clinical Center in Novi Sad. The research was conducted in October 2021. For data collection, patients with BMI, CRP and clinical characteristics were selected. Chi-square test and Pierce's linear correlation coefficient were calculated. Statistical data processing was performed in SPSS version 16.0. The difference is considered significant if $p < 0.05$.

Results: The data of 100 patients were collected (58 male and 42 female, of which 60 are older than 65). The total number of patients with a BMI over 30 was 56, the total number of patients with a BMI of 25-29.9 was 31, while there were 13 patients with a normal diet. The number of patients with a CRP value greater than 100 was 53, with a value of 10-100 was 32, and with a normal value was 15. The difference is statistically significant ($p < 0.005$), ($t=2,001$;

Conclusion: Most adults think they have no significant risk of Covid, but these results show that if they are obese, they have a greatly increased risk of worse Covid 19 outcomes and that the risk higher as their BMI increases. Therefore, obese people must be aware of their risk and must constantly take care of precautionary measures, wearing masks and social distancing.

Key words: obesity, Covid-19, BMI

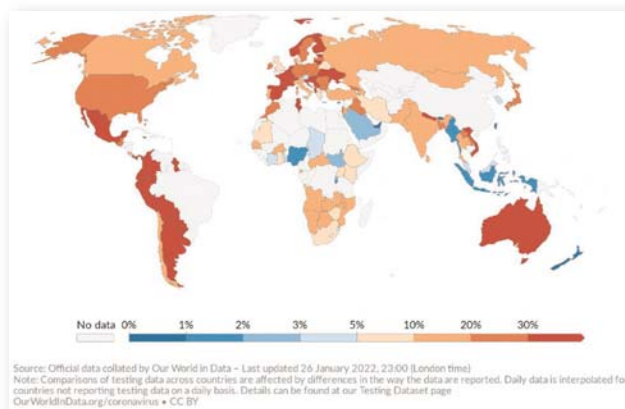
Uvod

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (Severe acute respiratory syndrome coro-

navirus 2), poznat pod akronimom SARS-CoV-2, zarazni je virus iz grupe koronavirusa koji uzrokuje oboljenje covid-19. Novi virus je prvi put identifikovan u kineskom gradu Vuhanu u decembru 2019. godine. Pokušaji da se tamo obuzda nisu uspeali, što je dovelo do pandemije.

Adresa autora: Dr Ivona Milenković, doktor medicine, specijalizantkinja opšte hirurgije, Opšta bolnica Pančevo, Odeljenje opšte hirurgije, Vojvodina, Srbija.
E-mail: ivonamilenkovic94@gmail.com

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 30. januara 2020. proglasila vanredno stanje od međunarodnog značaja za javno zdravlje i 11. marta 2020. pandemiju. Do februara 2022. pandemija je izazvala više od 366 miliona slučajeva i 5,63 miliona smrtnih slučajeva, što je čini jednom od najsmrtonosnijih u istoriji [1, 2].

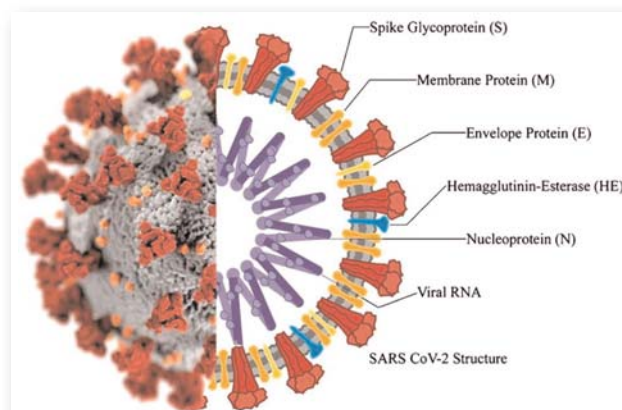


Slika 1. Epidemiološki prikaz rasprostranjenosti broja inficiranih korona virusom na svetskom nivou [3]

Pre 2003. godine, bila su poznata samo 2 humana koronavirusa: humani korona virus (HCoV)-229E i HCoV-OC43, koji su izazivali blagu bolest. Pojava korona virusa teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV) i bliskoistočnog respiratornog sindroma koronavirusa (MERS-CoV) promenila je pogled širom sveta, jer se ustanovilo da koronavirusi mogu da izazovu smrtonosne infekcije. Tekuća pandemija novog soja koronavirusa, SARS-CoV-2, predstavlja pretnju za javno zdravlje i ekonomiju širom sveta [4].

Koronavirusi su veliki pozitivni virusi koji u osnovi imaju ribonukleinsku kiselinu sa omotačem i odgovorni su za inficiranje širokog spektra vrsta sisara i ptica. Koronavirusi sadrže šiljaste nastavke glikoproteina na svojoj površini, koji se pod elektronskim mikroskopom pojavljuju kao kruna, stoga se oni nazivaju koronavirusima. Genom koronavirusa kodira nekoliko strukturnih i nestrukturnih proteina. Strukturni proteini su odgovorni za infekciju domaćina, fuziju membrane, sklapanje virusa, morfogenezu i oslobađanje virusnih čestica, a nestrukturni proteini olakšavaju replikaciju virusa i transkripciju. Membrana, omotač i šiljasti proteini čine strukturne proteine i povezani su sa omotačem.

Među strukturnim proteinima, trimerni S proteini vire iz omotača virusa i predstavljaju ključni mehanizam koji olakšava ulazak virusa u ćeliju domaćina [4].



Slika 2. Šematski prikaz strukture korona virusa [5]

Simptomi covid-19 variraju od neprimetnih do smrtonosnih, ali najčešće uključuju groznicu, suv kašalj i umor. Teža forma bolesti, potreba za hospitalnim lečenjem i letalni ishod su češći kod starijih i pacijenata sa pridruženim bolestima. Covid-19 se prenosi sa čoveka na čoveka udisanjem vazduha kontaminiranog virusnim česticama. Rizik od udisanja je najveći kada su ljudi u neposrednoj blizini, ali se mogu udahnuti na većim udaljenostima, posebno u zatvorenom prostoru. Prenos virusa može se izazvati i ako kontaminirane tečnosti dospeju u oči, nos ili usta i retko preko kontaminiranih površina. Zaražene osobe su obično zarazne 10 dana i mogu širiti virus čak i ako ne razviju simptome. Mutacije su proizvele mnoge sojeve (varijante) sa različitim stepenom infektivnosti i virulencije [4,6].

Vakcine protiv covid-19 su odobrene i široko rasprostranjene u raznim zemljama od decembra 2020 [7]. Ostale preporučene preventivne mere uključuju socijalno distanciranje, maskiranje, poboljšanje ventilacije i filtracije vazduha i stavljanje u karantin onih koji su bili izloženi ili imaju simptome. Tretmani uključuju monoklonska antitela, kortikosteroide, nove antivirusne lekove i kontrolu simptoma. Vladine intervencije uključuju ograničenja putovanja, blokade, ograničenja poslovanja i zatvaranja, kontrolu opasnosti na radnom mestu, karantin, sisteme za testiranje i praćenje kontakata zaraženih [8].

Covid-19 je ozbiljna javno-zdravstvena pretnja, pa treba voditi veliku brigu da se izbegne. Razlog tome je što su starije i osobe sa postojećim komorbiditetima, uključujući dijabetes, hipertenziju, srčane bolesti, plućne poremećaje i gojaznost sa srodnim stanjima u većem riziku da dožive komplikaciju i postanu ozbiljno bolesni. Kao što Svetska federacija gojaznosti (WOF) ističe čini se da zdravstvena stanja vezana za gojaznost pogoršavaju efekat covid-19. Nekoliko profesionalnih organizacija za gojaznost naglašava da se poseban oprez savetuje osobama sa BMI većim od 30 i više, a izbegavanje zaražavanja je od najvećeg značaja za osobe sa gojaznošću [9].

Cilj rada

Utvrđiti da li stepen gojaznosti utice na težinu oblika bolesti kovid pozitivnih bolesnika.

Materijal i metode

Primenjena je studija preseka kojom su bili obuhvaćeni bolesnici oboleli od covid-19 koji su bili hospitalizovani u kovid bolnici Mišeluk, Univerzitetskog kliničkog centra u Novom Sadu. Istraživanje je sprovedeno oktobra 2021. godine. Za prikupljanje podataka izdvojeni su bolesnici kod kojih je postojao podatak o BMI, CRP-u i kliničkim karakteristikama. Izračunavani su Hi-kvadrat test i Pearsov koeficijent linearne korelacije. Statistička obrada podataka izvršena je u programu SPSS verzija 16.0. Razlika je smatra značajnom ako je $p < 0.05$.

Prikupljeni su podaci 100 bolesnika (58 muškog i 42 ženskog pola, od kojih je 60-oro njih starije od 65 godina). Ukupan broj bolesnika čiji je BMI preko 30 bio je 56, ukupan broj bolesnika čiji je BMI 25-29,9 bio je 31, dok je normalno uhranjenih bolesnika bilo 13. Kao parametar težine oblika bolesti kovid pozitivnih bolesnika uzete su vrednosti CRP-a. Broj bolesnika sa vrednošću CRP-a većom od 100 bio je 53, sa vrednošću 10-100 bio je 32, a sa normalnom vrednošću 15. Razlika je statistički značajna $p < 0.005$, $t = 2,001$ (tabela 1).

Rezultati

Analiziran je uzorak od 100 kovid pozitivnih bolesnika. Utvrditi da li postoji korelacija između vrednosti BMI i vrednosti CRP-a kovid pozitivnih bolesnika.

H0: Vrednost BMI ne zavisi od vrednosti CRP-a kovid pozitivnih bolesnika.

H1: Vrednost BMI ne zavisi od vrednosti CRP-a kovid pozitivnih bolesnika

Tabela 1. Zavisnost stepena gojaznosti BMI i težine oblika bolesti kovid pozitivnih bolesnika

BMI	CRP	0<Y<10	10<Y<100	Y> 100	
18,5<x<24,9	3		7	5	15
25,9<x<29,9	6		10	16	32
x>30	4		14	35	53
Σ	13		31	56	100

Legenda: Obeležje X je vrednost BMI. Obeležje Y je vrednost CRP kod kovid pozitivnih bolesnika

Srednja vrednost obeležja X, Y je : $X = 1,38$; $Y = 1,43$.

$SDx = 0,7138$ $SDy = 0,7107$

$Cxy = SDx^2 + SDy^2 = 0,5356 + 0,5051 = 1,0407$

$rx = Cxy / SDxSDy = 2,001$

S.S je $n-2 = 100-2 = 98$. Za stepen slobode 98 i $p = 0,05$ granična vrednost $rx = 0,173$.

Kako je dobijena rx vrednost od 2,001 veća od granične tablične vrednosti to odbacujemo nultu i prihvatamo alternativnu hipotezu sa greškom manjom od $p = 0,05$ i sigurnošću $P > 95\%$ tvrdimo da postoji jaka pozitivna korelacija između BMI i vrednosti CRP-a.

Diskusija

Na osnovu rezultata otkriveno je da je gojaznost povećala prevalenciju infekcije i težine oblika bolesti uzrokovane virusom (procenjeno prema potrebi za hospitalizacijom, teškim slučajevima, potrebom za prijemom na intenzivnu terapiju, smrtnošću). Bolesnici sa prekomernom težinom imali su veću stopu hospitalizacije i teži oblik bolesti [10, 11].

Gojaznost je praćena povećanom ekspresijom ACE-2 koji bi se čvrsto vezao za protein S virusa i učinio masno tkivo portalom za invaziju virusa, čime bi pluća i srce učinili ranjivim na napad virusa. Gojaznost je praćena stanjem prenaplaćene inflamacije i imunološkog odgovora, kao što može izazvati preteranu zapaljenjsku reakciju i iscrpljenost imuniteta kod COVID-19.

Gojazni pacijenti imaju povećan abdominalni pritisak, ograničeno širenje i kretanje grudnog koša i nedovoljnu respiratornu kompenzatornu funkciju. U slučaju infekcije pluća, je i verovatnoća da će se razviti u respiratornu insuficijenciju [11, 12].

Gojaznost narušava imunološki sistem ograničavajući njegovu sposobnost da se nosi sa novim virusom. Bolesnici mogu imati i citokinску oluju koju karakteriše proizvodnja velike količine IL6, TNF alfa i leptina što dovodi do povećanog rizika od vaskularne hiperpermeabilnosti i multiorganske insuficijencije. Osim toga respiratorna fiziologija kod gojaznih je promenjena što dovodi do smanjenog funkcionalnog rezidualnog volumena izdisaja i do naknadnih abnormalnosti ventilacije perfuzije i hipoksemije [13]. Takođe, gojaznost je povezana sa visokim rizikom od razvoja venske tromboembolije. Dakle, statistička analiza je pokazala da je gojaznost progresivno povećavala rizik od ovih neželjenih događaja [12, 13].

Zaključak

Pacijenti sa višim BMI vrednostima imaju veći rizik obolevanja od težih oblika kovid infekcije, veću stopu smrtnosti i veću verovatnoću za pozitivnim testom na infekciju SARS-CoV-2. Takođe su gojazni pacijenti, kao i pacijenti sa višim BMI vrednostima povezani sa statističkim značajnim povećanjem rizika od prijema na intenzivnu terapiju. Gojaznost može biti marker loše prognoze, a sa dodatnim mehaničkim izazovima u ventilaciji, gojazne pacijente treba pažljivo pratiti i pažljivo ih lečiti.

Većina odraslih osoba misli da nema značajan rizik od kovida, ali ovi rezultati pokazuju da ako su gojazni imaju itekako povećan rizik od lošijih covid-19 ishoda i da je rizik veći sa porastom njihove BMI.

Dakle, gojazne osobe moraju biti svesne svog rizika i da moraju stalno voditi brigu o merama predostrožnosti, nošenju maski i socijalnom distanciranju.

Buduće studije o pacijentima pozitivnih na korona virus trebalo bi da izveštavaju o prevalenci gojaznosti i BMI vrednostima kako bi se povećalo razumevanje i interakcije između gojaznosti i infekcije SARS-CoV-2 i da bi se informisalo kliničko upravljanje o pacijentima.

Literatura

1. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part". World Health Organization. 30 March 2021. Retrieved 31 March 2021.
2. CDC (11 February 2020). "https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html" HYPERLINK "https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html"and Your Health". Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 6 January 2022.
3. https://ourworldindata.org/coronavirus/country/serbia
4. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. PLoS Pathog. 2020 Aug 21; 16(8): e1008762. doi: 10.1371/journal.ppat.1008762. PMID: 32822426; PMCID: PMC7444525.
5. https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad HYPERLINK
6. Tacconi F, Rogliani P, Leonardi F. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company's public news and information . 2020; (January).
7. I. This et al. BTS Guidance : COVID-19 Vaccination–information for health care professionals. February, pp. 1–6, 2021.
8. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, Antoniou KM, Ulrik CS, Parks H, Wang C, Vandendriessche T, Qu J, Stolz D, Brightling C, Welte T, Aliberti S, Simonds AK, Tonia T, Roche N. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. Eur Respir J. 2021 Apr 15; 57 (4): 2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021. PMID: 33692120; PMCID: PMC7947358.
9. Ong SWX et al. (2020) Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients. Clinical Infectious Diseases. Published online: 8 May 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa548.
10. Jose RJ et al. (2020) COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respiratory Medicine 8, e46–e47.
11. Van der Voort PHJ et al. (2020) Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: a cross-

- sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon* 6, e04696.
12. Bahammam AS SEA-J (2012) Managing acute respiratory decompensation in the morbidly obese. *Respirology* (Carlton, Vic.) 17, 759–771.
 13. Zammit C et al. (2010) Obesity and respiratory diseases. *International Journal of General Medicine* 3, 335–343.
- +Nakeshbandi M et al. (2020) The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *International Journal of Obesity* 44, 1832–1837.

PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 21. X 2022.

Prihvaćeno: 8. XII 2022.

DEFINITIVNI TRETMAN PSEUDOARTROZE SREDIŠNJEG DELA NADLAKTICE ILIZAROVLJEVIM APARATOM NAKON NEUSPEŠNOG LEČENJA INTRAMEDULARNIM KLINOM

Ivica Lalić¹, Vladimir Harhaji¹, Oliver Dulić², Mile Bjelobrk², Nataša Janjić²,
Nensi Lalić³, Marko Bojović⁴, Marko Mladenović⁵, Andrija Krstić⁶

¹ Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Klinički centar Vojvodine, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija

⁴ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija

⁵ Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija

⁶ Opšta bolnica Leskovac, Služba za ortopediju i traumatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Pojava lažnog zgloba nakon hiruško ortopedskog zbrinjavanja preloma središnjeg dela nadlaktice nije tako retka pojava i zavisi od više faktora: vrste i mesta preloma, primenjene hiruške tehnike, starosti pacijenta, riziko faktora koji doprinose nesrastanju kostiju kao i od umešnosti hiruškog rada. Svakako da kominutivni, kosi i spiralni prelomi imaju veću stopu nesrastanja. Primena različitih vrsta osteosintetskog materijala u zbrinjavanju ovakvih preloma daju različite rezultate srastanja. Veći biopotencijal kostiju kod mlađih osoba, konzumacija alkohola i pušenja kao i spretnost i utreniranost ortopedskog hirurga sublimiraju krajnji ishod lečenja.

Prikaz slučaja: U radu predstavljamo pacijenta muškog pola, starosti 45 godina sa prvobitno nastalim spiralnim prelomom središnjeg dela desne nadlaktice uzrokovanim prilikom pada sa visine. Prelom je prvobitno fiksiran intramedularnim klinom sa proksimalnom i distalnom transfiksacijom. Međutim, nakon dva meseca dolazi do lokalne infekcije a nakon 8 meseci bili su prisutni svi znaci postojanja pseudoartroze. Pacijent je nanovo operisan bez odstranjenja intramedularnog klina metodom monolokalne kompresivne bočno susrećuće transosealne osteosinteze aparatom po Ilizarovu. Nakon 4 meseca aparat je odstranjen sa potpunim kliničkim i radiografskim znacima srastanja. Nisu zabeleženi znaci ponovne koštane reinfekcije niti lezije nerava. Intenzivni postoperativni fizikalni tretman je doprineo veoma dobroj pokretljivosti lakatnog i ramenog zgloba. Vreme praćenja je iznosilo 2 godine.

Zaključak: Kod neuspelih primarnih hiruških intervencija na nadlaktici često se pristupa reoperativnim zahvatima uz veliki rizik od pojave infekcija, lezije nerava i krvnih sudova a sve sa neizvesnim krajnjim ishodom koji zavise od mnogobrojnih faktora. Ne izlažući se previsokim rizicima uz minimalnu koštanotkivnu denudaciju, primenom ove zatvorene metode se postigao krajnji cilj lečenja: potpuna koštana konsolidacija bez dodatnih komplikacija i vraćanja funkcije ekstremiteta u punom obimu. Mišljenja smo da primena ove tehnike kod visokorizičnih slučajeva daje novo svetlo u rešavanju ove problematike.

Ključne reči: pseudoartroza tela humerusa, intramedularni klin, transosealna osteosinteza, aparat po Ilizarovu

SUMMARY

Introduction: The occurrence of pseudoarthrosis after surgical orthopedic treatment of a fracture of the humeral shaft is not so rare and its occurrence depends on several factors: the type and location of the fracture, the applied surgical technique, the age of the patient, risk factors that contribute to non-union of the bones, as well as the skill of the surgeon. Certainly, comminuted, oblique and spiral fractures have a higher rate of non-union. The use of different types of osteosynthetic material in the treatment of such fractures gives different bone healing results. Higher biopotential of bones in younger people, consumption of alcohol and smoking, as well as the dexterity and training of the orthopedic surgeon sublimates the final outcome of the treatment.

Case report: Our case presents a 45-year-old male with a spiral fracture of the right humeral shaft caused by a fall from a height. The fracture was initially fixed with an intramedullary nail with proximal and distal transfixation. Nevertheless, after two months, a local infection occurred, and after 8 months, all the signs of pseudoarthrosis were present. The patient was again operated on without removing the intramedullary nail using monolocal compressive side-to-side transosseous osteosynthesis using the Ilizarov device. After 4 months, the device was removed with full clinical and radiographic of bone healing. No evidence of bone re-infection or nerve damage was observed. An intensive post-surgical rehabilitation treatment contributed to a very good mobility of the elbow and shoulder joints. The follow-up time was 2 years.

Conclusion: In the case of failed primary surgical interventions on the upper arm, reoperative procedures are often performed with a high risk of infection, nerve and blood vessel lesions, and all with an uncertain final outcome that depends on numerous factors. Without exposing patient to too high risks with minimal bone tissue denudation, the application of this closed method achieved the ultimate goal of treatment: complete bone consolidation without additional complications and restoration of full limb function. We are of the opinion that the application of this technique in high-risk cases sheds new light on solving this problem.

Key words: pseudarthrosis of the humeral shaft, intramedullary nail, transosseous osteosynthesis, ilizarov device

Uvod

Prelomi tela humerusa predstavljaju 3% svih operisanih preloma i javljaju se sa incidencom od 13 na 100.000 godišnje [1, 2]. Učestalost ovih preloma raste sa starenjem populacije. Bimodalna starosna distribucija je karakteristična za ove povrede jer pogađa i mlađe i starije pacijente. Dominiraju starije osobe (>65 godina), što predstavlja osteoporotične prelome (fragility-type fractures). Međutim, ove povrede se javljaju i kod mlađih pacijenata (<30 godina) kao posledica visokoenergetske traume [3].

Posmatrajući kroz istoriju, neoperativni tretman bila bi najpoželjnija metoda lečenja preloma tela humerusa s obzirom na sposobnost ramena da kompezuje ugaona i rotaciona odstupanja od osovine [4, 5]. Nauprot tome, pristalice operativnog zbrinjavanja preloma tela nadlaktice različitim tehnikama i materijalima (DCP sa višestranim pristupima mestu preloma i jednostranim ili dvostanim popločavanjem, MIPO-minimalno-invazivna metoda postavke ploče, intramedularna fiksacija-retrogradna i antero-gradna sa širenjem ili bez medularnog kanala i potpunim ili jednostranim zaključavanjem klina, primena Enderovih elastičnih klinova i najposle, primena spoljašnjih fiksatora) daju drugačije rezultate u smislu vremena srastanja, pojave infekcije, lezije nerava, odstupanja od osovine i na kraju pojavu pseudoartroze. Svakako da i riziko faktori (dob pacijenta, konzumacija alkohola i pušenja, osteoporoza, dijabetes, kominucija preloma) utiču na nastanak pseudoartroze tela humerusa bez obzira na primenjeni tretman. Neoperativna i operativna metoda imaju svoje prednosti i mane, ali i jedna i druga u određenom, višem ili manjem postotku daju kao komplikaciju lečenja pojavu nesrastanja ili pseudoartroze.

Prikaz slučaja

Muškarac starosti 45 godina povređen prilikom pada sa visine 2018. godine. Po prijemu u Urgentni centar, Kliničkog centra Vojvodine i nakon izvršene dijagnostike konstatovane su lakše povrede glave i oguljotine tela. Radiografska (Rtg), kompjuterizovana tomografija (CT) i

klinička obrada je kao vodeću povredu zabeležila dugi zatvoreni spiralni prelom desne nadlaktice (AO-OTA, 12-A1) [6].

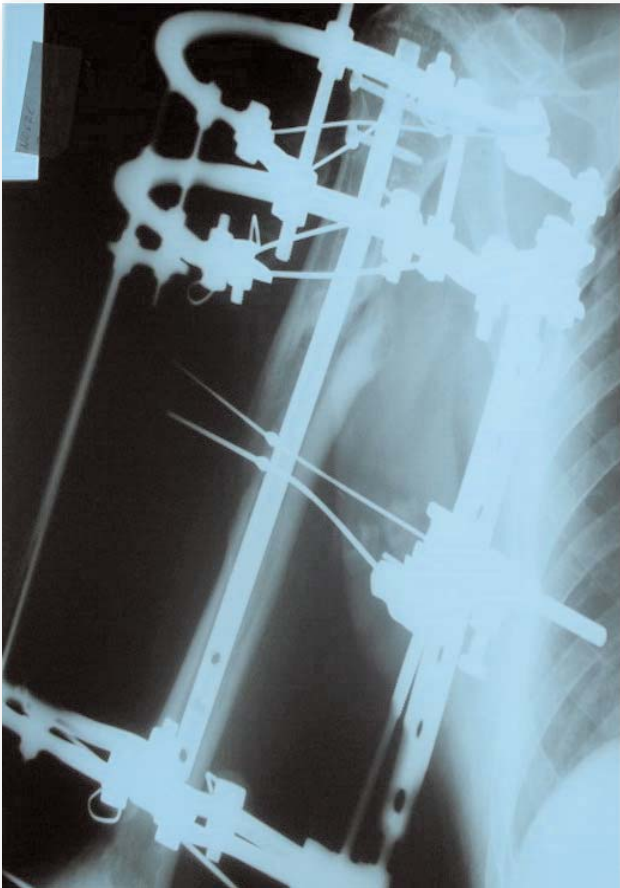
Pacijent je pušač, umereno konzumira alkohol, a desna ruka mu je dominantna. Po prijemu na Kliniku za ortopediju i neophodnim preoperativno izvršenim pripremama, nakon dva dana od prijema, odluči se za stabilizaciju preloma intramedularnim klinom u opštoj anesteziji. Anterogradnom tehnikom sa rimovanjem medularnog kanala plasiran je T2 klin sa proksimalne dve i distalnom jednom transfiksacijom. Antibiotiska profilaksa i antikoagulantna terapija su korišćene. Nakon uspešno obavljene hirurške intervencije i praćenja pacijenta od 5 dana, isti biva otpušten na kućno lečenje sa preporukom u dobrom opštem i lokalnom stanju. Kontrolisan je poliklinički na svake dve nedelje gde mu bivaju i uklonjeni konci. Nakon dva meseca od operacije, pacijent se žalio na tumefakt i pojavu crvenila na mestu distalne transfiksacije zavrtnja. Radiološkim i kliničkim ispitivanjem se ustanovila migracija distalnog zavrtnja i pojava infekta. Zbog svega ovoga se odluči radi daljeg zaustavljanja propagacije infekcije da se odstrani distalni zavrtnj i izvrši toaleta rane. To je i izvedeno u kratkotrajnoj regionalnoj anesteziji nakon čega je pacijentu plasirana nadlaktatna gipsana imobilizacija (slika 1).



Slika 1. AP projekcija preoperativne pseudoartroze humerusa sa intramedularnim klinom

Oralni antibiotici širokog sprekta prema antibiogramu brisa rane (*Staphylococcus aureus*), uvedeni su trećeg postoperativnog dana. Polikliničke kontrole su nastavljene na dvonedeljnom nivou, infekcija je sanirana, a pacijentu se nadlaktatna longeta zameni cirkularnim gipsom. U

petom postoperativnom mesecu se nadlaktatna imobilizacija zameni funkcionalnim gipsom radi otpočinjanja vežbi zgloba lakta i sprečavanja kontraktura. I pored svih primenjenih aktivnosti lekara u osmom mesecu se ne uočavaju nikakvi radiološki niti klinički znaci srastanja preloma.



Slika 2. AP projekcija Ilizarovljevog aparata četiri meseca od operacije neposredno pre odstranjenja

Pacijentu se predloži ponovni operativni zahvat i hospitalizacija što biva prihvaćeno. Nakon pažljivog preoperativnog planiranja i razmatranja svih ostalih operativnih tehnika i rizika koje nose, odluči se za primenu zatvorene Ilizarovljeve metode sa elementima bočno-susretajuće monolokalne fiksacije. Operativni zahvat je izveden u opštoj anesteziji uz radiografsku kontrolu postavke igala. Postavljen je aparat sa po dva obruča iznad i ispod pseudoartrotičnog žarišta dok je na obručima bliže fokusu postavljen i mehanizam za bočno-susretajuću kompresiju. Intramedularni klin nije odstranjen iz razloga ponovne denudacije koštano-ligamentnog sastava rotatorne manžetne ramena i dodatnog rizika od nastanka infekcije. Recimo i to da intramedular-

ni klin nije imao uticaja na kompromitaciju kompresije koštanih segmenata nadlaktice aparatom zbog nedostatka distalne transfiksacije. Izvršena je primarna kompresija distalnog i proksimalnog segmenta, a ujedno su i privučeni krajevi tzv. koštanog leptira proksimalnog dela nadlaktice sa dve igle sa olivama i montiranim mehanizmom za trakciju na središnjem delu aparata. Nakon uspešno završenog planiranog operativnog zahvata, brižljivo prateći stabilnost aparata i učinka bočne kompresije, pacijent se otpusti kući posle 5 dana. Usledile su polikliničke kontrole na nedelju dana na kojima je rađena toaleta kože ishodišta igala, sprečavajući pojavu infekcije (pin site) a ujedno je vršena dodatna kompresija razdvojenih fragmenata. Vežbe zgloba lakta i ramena su bile preporučene od strane fizijatra u kućnim uslovima. Nakon 4 meseca od operacije, radiografski znaci srastanja su bili potpuni te se i pristupi odstranjenju aparata (slika 2).



Slika 3. AP projekcija desne nadlaktice godinu dana od operacije



Slika 4. Abdukcija desne nadlaktice godinu dana posle operacije (110°)

Tabela 1. Pokazatelji mernih vrednosti pokretljivosti zglobova ramena i lakta u toku praćenja sa funkcionalnim rezultatima skraćenog Quick-DASH skora

	Preoperativno	po skidanju aparata	godinu dana postop.	dve godine postop.	normalne vrednosti
Pokreti u zglobu ramena					
1. Abductio	80	90	110	130	170°
2. Adductio	10	15	20	30	40°
3. Anteflexio	30	50	100	130	170°
4. Retroflexio	10	15	20	25	40°
5. Ext. Rotatio	0	10	25	40	60°
6. Int. Rotatio	20	30	45	50	70°
Pokreti u zglobu lakta					
1. Flexio	90	110	130	140	150°
2. Extensio	0	0	0	0	0-10
3. Int. Rotatio	30	40	55	60	75° - 90°
4. Ext. Rotatio	20	35	60	70	75° - 90°
Quick-DASH score	88,6	69,5	32,3	18,4	0 - 100 *

* 0 - bez invaliditeta; 100 - potpun invaliditet

Pre kompletnog skidanja aparata (uklanjanje samo distalnih distancera) usledila je i klinička provera srastanja rotacionim pokretima segmenata nadlaktice, koja je takođe bila evidentna. Pacijent je protektivno nakon skidanja aparata nosio funkcionalni gips mesec dana. Nismo zabeležili nikakve znakove infekcije niti lezije nerava. Primenom dugotrajnih postoperativnih kineti-procedura i ambulantno fizikalne terapije nakon odstranjenja aparata dobili smo povećanje pokretljivosti zglobova lakta i ramena u postoperativnom toku što je mereno artrometrom i hronološki beleženo u toku perioda praćenja. Potpunu radiografsku koštanu fuziju nadlaktice zabeležili smo nakon godinu dana od operacije (slika 3).

Nakon 24 meseci praćenja (follow up) brzi DACH skorovi su zabeležili značajan porast (Quick-DASH - shortened Disabilities of the

Arm, Shoulder, and Hand questionnaire) [7] od 88,6 preoperativno, pa do 18,4 nakon dve godine praćenja a pokreti ramena i lakta značajno su povećani (tabela 1, slika 4). Zadovoljstvo pacijenta uprkos dugotrajnom lečenju je bilo evidentno, jer mu je u velikoj meri vraćajući se svom profesionalnom radu i svakodnevnim životnim aktivnostima, poboljšao kvalitet života.

Diskusija

Prelomi humeralne osovine mogu se definisati kao disrupcija koštanog korteksa duž dijafiznog aspekta humerusa. Najraniji zapisi o ovoj povredi potiču iz starog Egipta oko 1600. godine pre nove ere. Novija literatura dvadesetog veka pokazuje da je ovo predstavljalo složen prelom za lečenje, a 1924. Campbell je izjavio "da se odloženo srastanje i nezarastanje dešava češće kod preloma osovine humerusa nego kod bilo koje druge duge kosti", što su kasnije, 1935. godine, potvrdili Ghormley i Mroz sa klinike Mayo koji su otkrili 65% stope nesrastanja [8]. Caldwell je 1933. preporučio upotrebu onoga što je postalo poznato kao viseći gips, kao ambulantni uređaj, tako da bi težina ekstremiteta distalno od preloma obezbedila vuču i silu za ponovno poravnanje fragmenata kostiju [9]. Lečenje ovih preloma je od tada značajno evoluiralo, ceneci i nehirurško i hirurško lečenje. U godinama nakon Campbella, korišćeno je mnoštvo nehirurških intervencija, kao što su udlage za ramena, abdukcione udlage, Velpeau (Velpo) zavoji i Thomasove udlage za ruke [10-12]. Hirurška fiksacija putem otvorene repozicije i unutrašnje fiksacije, intramedularnog uklinjavanja i minimalno invazivne osteosinteze pločom kasnije je dobila priznanje, što pomaže u postizanju zarastanja preloma i ranoj mobilizaciji susjednih zglobova [13]. Postoji bimodalna distribucija ove povrede koja dostiže vrhunac u trećoj i sedmoj deceniji, sa visokoenergetskim mehanizmima za mlađe populacije i niskoenergetskim mehanizmima za starije [14-16]. Starosna incidencija bila je 13,4-14,5 na 100 000 godišnje, postepeno se povećavajući na skoro 90 na 100 000 u devetoj deceniji [17, 18]. U kontekstu preloma humerusa, povrede osovine čine 13%, a

proksimalne povrede humerusa su najčešće sa 79% [18].

Istorijski je rad Sarmienta i saradnici u kome je objavio dobre funkcionalne rezultate sa konzervativnim tretmanom preloma distalnog humeralnog zgloba u gipsu, uprkos uključivanju pacijenata sa otvorenim prelomima i povredama perifernih nerava. Oni su registrovali prosečnih 9 stepeni varusne angulacije nakon srastanja, ali bez funkcionalnih implikacija [19]. S druge strane, nekoliko studija je otkrilo visoku stopu nesrastanja lečenih konzervativno, kao što je Hummerova studija, koja sugerise da bi trebalo pristupiti hirurškoj intervenciji ako se srastanje ne postigne u okviru od 6 meseci [20-22]. Serrano i saradnici objavili su rezultate velike multicentrične studije i pokazali da je stopa nesrastanja 29% u 9 centara za traumu u Sjedinjenim Državama. Ovi rezultati su veoma u suprotnosti sa rezultatima koje je direktno pokazao Sarmiento [23].

Hirurški tretman treba da ima za cilj postizanje stabilnosti i obnavljanje dužine, ose i rotacije, što će omogućiti ranu mobilizaciju obližnjih zglobova [13]. Upotreba hirurških tehnika u fiksaciji dijafiznih preloma humerusa je u porastu u poslednjih nekoliko godina [13]. Indikacije za fiksaciju uključuju: politraumatske pacijente sa višestrukim prelomima, plutajućim laktom (floating elbow), periprotetskim prelomom, patološkim prelomom, otvorenim prelomom, neurovaskularnom povredom, kompartment sindromom, neuspelim konzervativnim tretmanom, preferencijama pacijenata i gojaznošću [13, 24]. Hirurške tehnike obuhvataju: otvorenu redukciju i unutrašnju fiksaciju (ORIF) pomoću ploča, minimalno invazivnu osteosintezu pločama (MIPO), intramedularno klinovanje (IM klin) i spoljašnju fiksaciju (Ex-Fix) [13]. Harkin i saradnici u studiji od 126 preloma humeralne osovine sa 30 tretiranih operativnim putem, otkrili su da operativni tretman ima nisku stopu nesrastanja u poređenju sa konzervativnim tretmanom, 4% odnosno 33%. Štaviše, preporučeno je da pacijenti sa značajnom istorijom psihijatrijskih stanja imaju koristi od operativne intervencije [25]. Kao što je pomenuto, Westrick i sarad-

nici takođe su u svojoj studiji pokazali da je stopa nesrastanja u operativnoj grupi bila značajno niža sa stopom od 10,2% u poređenju sa 23,2% u konzervativnoj grupi [14].

Fiksacija pločama nakon ORIF-a smatra se zlatnim standardom kada je u pitanju hirurško lečenje dijafiznih preloma humerusa [24]. Vizuelizacija preloma je moguća a pristup višestran. Prednosti uključuju direktnu vizuelizaciju mesta preloma i veliku verovatnoću anatomske pozicije, uz apsolutnu stabilnost i direktno zarastanje kosti. Nedostaci uključuju opsežnu disekciju, jatrogene povrede, infekciju i verovatnoću naknadnih operacija. Van de Wall i saradnici u svom radu prezentovao je nisku stopu komplikacija u studiji na 102 pacijenta lečenih fiksacijom pločom [24].

MIPO tehnika je relativno nov koncept u kome je cilj postizanje relativne stabilnosti i indirektnog zarastanja kosti. Ploča se postavlja anteriorno da bi se smanjio rizik od jatrogene povrede radijalnog nerva u režimu premošćavanja koristeći minimalni hirurški pristup. Prednosti uključuju minimalnu disekciju, smanjenje uobičajenih komplikacija pri postavljanju ploča i izbegavanje bilo kakvih komplikacija na ramenu koje mogu nastati kada se koristi intramedularni klin [26]. Iako je MIPO tehnika prilično obećavajuća, činjenica da nije postignuta direktna redukcija preloma dovodi do moguće rotacione razlike između dve strane. U maloj studiji, pokazalo se da je ovo od malog kliničkog značaja, jer je utvrđeno da pacijenti imaju dobre ili odlične funkcionalne rezultate [27].

Intramedularno klinovanje (IM klin) za dijafizne prelome humerusa steklo je popularnost zbog minimalne potrebne disekcije i očuvanja hematoma preloma, koristeći relativnu stabilnost i indirektno zarastanje. Nedostaci IM klina su veća stopa bolova u ramenu i ponovne operacije, kao i povećan rizik od rotacionog odstupanja [14]. Anterogradni IM klinovi imaju ulaznu tačku na velikom tuberkulumu ili vrhu glave humerusa, dok retrogradni IM klinovi imaju svoju ulaznu tačku na srednjoj liniji zadnjeg dela tricepsa. Retrogradni pristup nije toliko popularan zbog specifičnog rizika od preloma distalnog

humerusa pri postavljanju ili ekstrakciji ovog tipa klina [13]. IM klinovanje je povezano sa jatrogenom povredom rotatorne manžetne, što može dovesti do bolova i ukočenosti ramena. Kako su dizajn i tehnika IM klinova evoluirali, gore navedeni simptomi su postali manje izraženi [28]. Posebno se preporučuje ulazna tačka blago lateralno u odnosu na osovinu humeralne osovine [28]. Fan i saradnici u studiji koja je upoređivala ORIF i IM fiksaciju kod 60 pacijenata, pokazali su da je IM fiksacija imala manji intraoperativni gubitak krvi, kraće vreme operacije, kraći boravak u bolnici i manju incidencu ozbiljnih komplikacija, dok su stope srastanja i funkcionalni rezultati bili slični u obe grupe [29].

Upotreba tehnike spoljašnje fiksacije (Ex-Fix) je prilično ograničena. Obično je privremena opcija kod politraumatizovanih pacijenata kojima je potrebna stabilnost sa minimalnim sistemskim povređivanjima i kada meka tkiva ne dozvoljavaju unutrašnju fiksaciju, ali se mogu primeniti i kod teških preloma, otvorenih preloma ili infekcija. Bikortikalne igle se ubacuju na lateralnu stranu humerusa, vodeći računa da se izbegne neurovaskularna povreda prilikom umetanja. Šipke se koriste za povezivanje pino-va jednih s drugima. Posebnu pažnju treba obratiti na postizanje dužine i izbegavanje nepravilne rotacije. Prosečno vreme srastanja sa spoljnim fiksatorom je četrnaest nedelja [13, 14].

Najčešća komplikacija preloma humeralnog tela je paraliza radijalnog nerva [30]. Primarna paraliza je uzrokovana inicijalnom povredom, dok sekundarna paraliza može biti uzrokovana prelomom kalusa ili ožiljnim tkivom koji kompromituje nerv tokom konzervativnog lečenja. Kod jatrogene povrede, sekundarna paraliza može biti rezultat zatvorenog upravljanja sa ili bez manipulacije prelomom ili hirurške intervencije [31]. Incidenca primarne paralize radijalnog nerva sa zatvorenim prelomima humeralne osovine kreće se od 2% do 19% [31, 33, 34]. Dva pregleda literature o ovoj temi sugerišu da je prosečna incidencija 11,8% ili 16,3% [35, 36]. I primarne i sekundarne paralize radijalnog nerva su povezane sa prelomima srednje trećine

ili na spoju srednje i distalne trećine [13, 32]. Operativne jatrogene povrede su uobičajene komplikacije u rasponu od 0 do 43% i češće su nakon fiksacije pločom (2-18%) nego intramedularnim klinovanjem (0-5%). Pretpostavlja se da hirurški pristup ne utiče značajno na incidencu [29, 32, 37, 38]. Srećom, stope oporavka su prilično dobre. Primarne paralize imaju stopu spontanog oporavka od 70,7%, koja se povećava na 88,1% nakon odloženog istraživanja [35]. Streufert i saradnici prijavili su slične rezultate (74%) [32].

Uvek se verovalo da zatvoreni prelomi humerusa imaju visoku stopu srastanja. Više studija je prijavilo >90% stope neoperativnog srastanja [39, 40]. Nedavno su, međutim, neke studije prijavile veće stope nesrastanja od 13-23% [14, 20, 41]. Velika multicentrična studija objavljena 2020. godine pokazala je još veću stopu nesrastanja od 29% u bolnicama Severne Amerike [23]. Osim uobičajenih sistemskih faktora povezanih sa procentom nesrastanja (npr. poodmakle godine, pušenje, alkoholizam i nesteroidni antiinflamatori), psihijatrijske patologije (psihotični/bipolarni poremećaj, demencija ili višestruki nedobrovoljni prijemi u psihijatriju), dugi kosi i spiralni prelomi, kao i prelomi proksimalne trećine i prelomi distalne trećine takođe su povezani sa nesrastanjem kada se leče konzervativno [22, 25]. Objavljena incidenca postoperativnog nezarastanja kreće se od 2-10%, bez razlike između IM klinovanja i popločavanja [14, 25, 29].

Loše strastanje sa pojavom deformiteta u svim ravnicama se kod humerusa relativno dobro toleriše. Kada su u pitanju deformiteti, do 20° anteriorni ugao ili 30° varus ugao se generalno dobro tolerišu [42]. Što se tiče rotacije, studija je otkrila da prosečna razlika od 6° unutrašnje rotacije i 9° spoljašnje rotacije nije rezultirala značajnim razlikama u funkcionalnim rezultatima [27].

Infekcija je činjenica za svaki hirurški tretman, a posebno za fiksaciju pločom. Stope infekcije kreću se od 2-4% [37, 38, 43]. Pidhorz i saradnici razvrstali su u tri ispitivane grupe metode fiksacije i prijavio infekciju u proseku 4%

za popločavanje, 1,6% za IM klinove i 4% za spoljnu fiksaciju [13]. Nasuprot tome, infekcija retko predstavlja problem u neoperativnom lečenju (0%) [14].

Vaskularne povrede su retke (0,5-3%) i uglavnom su posledica rupture brahijalne arterije. One zahtevaju hitnu podršku vaskularnih hirurga, jer bi mogao biti potreban privremeni šant, koji omogućava stabilizaciju preloma pre nego što se bilo koji krvni sud može definitivno popraviti [13].

Anterogradno uvođenje IM klina povezano je sa bolom u ramenu i lošijim opsegom pokreta [44]. U studiji Ajmala i saradnici 56% operisanih je imalo bol u ramenu ili mestu preloma, a 41% je imalo lošu funkciju ramena [44]. Oštećenje funkcije ramena može biti posledica povrede rotatorne manžetne, povrede tetiva, impingementa (17%) i adhezivnog kapsulitisa [29, 44, 46]. Muccioli i saradnici otkrili su da je incidenca lezija tetiva supraspinatusa 12,5% u svojoj studiji 40 anterogradnih uklinjavanja humerusa, pri čemu su 2 pripisana visokom pozicioniranju klina. Svi su, međutim, bili asimptomatski. Lezije tetiva supraspinatusa će verovatno biti od malog značaja s obzirom da je prevalencija kod asimptomatskih zdravih osoba bila 16% u ultrazvučnim studijama. Duga glava tendinopatije bicepsa je, međutim, bila simptomatična, a polovina toga pripisana je tehničkoj grešci u postavljanju zavrtnja za zaključavanje [28].

Veoma mali broj radova u pregledu literature opisuje reoperaciju humerusa Ilizarovljevim aparatom bez vađenja klina nakon neuspešnog sraštavanja (pseudoartroze) inicijalno tretiranu intramedularnim fiksacijom. Većina radova opisuje reoperacije sa uklanjanjem klina i ponovnom fiksacijom pločom i zavrtnjima sa ili bez graftovanja, primenu MIPO tehnike ili postavku spoljnog fiksatora u slučaju infekcije. Radovi koji su pronađeni istražuju plasiranje aparata na više segmenata dugih kostiju nakon pojave pseudoartroze i bez uklanjanja klina. Lalić i saradnici na prikazu slučaja kod pacijenta sa bilateralnim se-

gmentnim prelomom potkolenica i pojavom pseudoartroze nakon IM klinovanja na jednoj i unilateralnog spoljnog fiksatora na drugoj potkolenici, vrši konverziju spoljnog fiksatora u Ilizarovljev aparat na jednoj i plasiranje Ilizarovljevog aparata preko klina na drugoj potkolenici u istom vremenu. Autor opisuje potpuna sraštavanja i dobre funkcionalne rezultate bez komplikacija [47]. Garnavos opisuje takođe lečenje aseptičnih pseudoartroza dugih kostiju bez uklanjanja klina sa Ilizarovljevim aparatom uz elektrostimulaciju patološkog fokusa sa veoma dobrim krajnjim rezultatima [48]. Menon i saradnici u svom retrospektivnom istraživanju nad 9 pacijenata sa prisutnim znacima pseudoartroze nakon intramedularne fiksacije na različitim segmentima (dva femoralna, tri tibijalna i četiri humeralna) primenjuje Ilizarovljev aparat bez vađenja klina sa ukupnim praćenjem od 19,2 meseca, prosečnim nošenjem aparata od 6,2 meseca (3-11) i potpunim sraštanjem kod svih pacijenata. Po ASAMI koštanoj klasifikaciji imao je šest odličnih, jedan dobar i dva loša rezultata. Svi pacijenti su prijavili smanjenje bola i zadovoljstvo konačnim ishodom [49]. Karapinar i saradnici takođe u retrospektivnoj studiji nad 7 pacijenata (4 žene, 3 muškarca sa prosečnom starošću od 47 godina) sa nesraslim prelomim tela humerusa operisanih intramedularnim uklinjavanjem, primenjuje zatvorenu metodu kompresije Ilizarovljevim aparatom bez uklanjanja klina [50]. Prijavljuje reoperacije nakon 12,2 meseca (8-21), potpuno sraštavanje u svim slučajevima bez većih komplikacija (pin site infection) a za funkcionalnu procenu ramena koristio je Constant score (koji je iznosio 78) [51]. U našem prikazu slučaja rezultati su potpuno isti sa ova dva pomenuta autora (Menon, Karapinar) u smislu potpunog sraštavanja, odsustva infekcije i lezije nerava. Slični periodi mesečnog praćenja, starosti i pola pacijenata, upotreba različitih scoring sistema za prikaz funkcionalnog stanja ramena i lakta kao i vremena proteklog od prve operacije do reoperacije, u biti ne dovode u pitanje kompletan rezultat lečenja i zadovoljstvo pacijenata postignutim.

Zaključak

Prelomi dijafize humerusa su česti u kliničkoj traumatološkoj praksi i uglavnom se vide u srednjoj trećini osovine. Svakako treba reći da je neoperativno lečenje zlatni standard koji većini pacijenata pruža odlične funkcionalne rezultate. Postoji novi trend razmišljanja i provokativni radovi koji pokazuju da konzervativni menadžment ima mnogo veći rizik od nezarastanja u poređenju sa operacijom, sa bržim vremenom srastanja i bržim funkcionalnim oporavkom. Relativno niska stopa nesrastanja kod operisanih intramedularnim klinom nosi visok rizik komplikacija prilikom reoperacije. Primena Ilizarovljevog aparata ima značajnu ulogu u rešavanju rezistentnih dijafiznih nesrastanja dugih kostiju kod pažljivo odabranih pacijenata. Ova metoda postiže visoke stope srastanja sa minimalnim komplikacijama tamo gde druge metode lečenja nisu uspele.

Literatura

1. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review. *Injury*. 2006; 37: 691–7
2. Ekholm R, Adami J, Tidermark J, et al. Fractures of the shaft of the humerus. An epidemiological study of 401 fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 1469–73
3. Kim SH, Szabo RM, Marder RA. Epidemiology of humerus fractures in the United States: nationwide emergency department sample, 2008. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 407–14
4. Holm CL. Management of humeral shaft fractures. Fundamental nonoperative technics. *Clin Orthop*. 1970; 71: 132–39
5. Klenerman L. Fractures of the shaft of the humerus. *J Bone Joint Surg Br*. 1966; 48: 105–11
6. Muller M, Allgower M, Schneider R, Willenegger H. Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO group. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1979.
7. Gummeson C, Ward MM, Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 1-7.
8. Wright AM, Koenig GA, Shafiroff B. The extension hanging cast for fractures of the humerus. *Mil Med* 1941; 88 (5): 542-6.
9. Caldwell JA. Treatment of fractures in the cincinnati general hospital. *Ann Surg* 1933; 97 (2): 161-76.
10. Hall MC. The velpeau bandage. *Can Med Assoc J* 1963; 88 (2): 92-3.
11. Klenerman L. Fractures of the shaft of the humerus. *J Bone Jt Surg - Ser B* 1966; 48 (1): 105-1.
12. Jepson PN. A splint for abduction, traction and suspension in fracture of the humerus. *J Am Med Assoc* 1925; 84 (9): 674-5.
13. Pidhorz L. Acute and chronic humeral shaft fractures in adults. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015; 101 (1) (Suppl.): S41-9.
14. Westrick E, Hamilton B, Toogood P, Henley B, Firoozabadi R. Humeral shaft fractures: results of operative and non-operative treatment. *Int Orthop* 2017; 41 (2): 385-95.
15. Biber R, Bail HJ, Geßlein M. Humeral shaft fractures. *Unfallchirurg* 2018; 121 (9): 747-58.
16. Tytherleigh-Strong G, Walls N, McQueen MM. The epidemiology of humeral shaft fractures. *J Bone Jt Surg - Ser B* 1998; 80 (2): 249-53.
17. Ekholm R, Adami J, Tidermark J, Hansson K, Törnkvist H, Ponzer S. Fractures of the shaft of the humerus. An epidemiological study of 401 fractures. *J Bone Jt Surg - Ser B* 2006; 88 (11): 1469-73.
18. Bergdahl C, Ekholm C, Wennergren D, Nilsson F, Möller M. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17 (1): 159.
19. Sarmiento A, Horowitch A, Aboulafia A, Vangsness CT Jr. Functional bracing for comminuted extra-articular fractures of the distal third of the humerus. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72 (2): 283-7.
20. Mahabier KC, Van Lieshout EM, Bolhuis HW, et al. Humeral shaft fractures: Measuring recovery after operative versus non-operative treatment (HUMMER): A multicenter comparative observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15 (1): 39.
21. Denard A Jr, Richards JE, Obremskey WT, Tucker MC, Floyd M, Herzog GA. Outcome of nonoperative vs operative treatment of humeral shaft fractures: A retrospective study of 213 patients. *Orthopedics* 2010; 33 (8)
22. Ali E, Griffiths D, Obi N, Tytherleigh-Strong G, Van Rensburg L. Nonoperative treatment of humeral shaft fractures revisited. *J Shoulder Elbow Surg* 2015; 24 (2): 210-4.
23. Serrano R, Mir HR, Sagi HC, et al. Modern results of functional bracing of humeral shaft fractures: A multicenter retrospective analysis. *J Orthop Trauma* 2020; 34 (4): 206-9
24. Van de Wall BJM, Ganzert C, Theus C, et al. Results of plate fixation for humerus fractures in a large single-center cohort. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 140 (10): 1311-8.
25. Harkin FE, Large RJ. Humeral shaft fractures: Union outcomes in a large cohort. *J Shoulder Elbow Surg* 2017; 26 (11): 1881-8.
26. Tetworth K, Hohmann E, Glatt V. Minimally invasive plate osteosynthesis of humeral shaft fractures: Current state of the art. *J Am Acad Orthop Surg* 2018; 26 (18): 652-61.
27. Zamboni C, Durigan JR, Pimentel FD, Hungria JOS, Mercadante MT, de Moraes Barros Fucs PM. Rotational evaluation of humeral shaft fractures with proximal extension fixed using the MIPO technique. *Injury* 2018; 49 (8): 1558-61.
28. Schwarz AM, Hohenberger GM, Euler S, et al. Straight proximal humeral nailing: Risk of iatrogenic

- tendon injuries with respect to different entry points in anatomical specimens. *Injury* 2018; 49 (10): 1750-7.
29. Fan Y, Li Y-W, Zhang H-B, et al. Management of humeral shaft fractures with intramedullary interlocking nail versus locking compression plate. *Orthopedics* 2015; 38 (9): e825-9.
30. Ekholm R, Tidermark J, Tömkvist H, Adami J, Ponzer S. Outcome after closed functional treatment of humeral shaft fractures. *J Orthop Trauma* 2006; 20 (9): 591-6.
31. Shah JJ, Bhatti NA. Radial nerve paralysis associated with fractures of the humerus. A review of 62 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (172): 171-6.
32. Streufert BD, Eaford I, Sellers TR, et al. Iatrogenic nerve palsy occurs with anterior and posterior approaches for humeral shaft fixation. *J Orthop Trauma* 2020; 34 (3): 163-8.
33. Pollock FH, Drake D, Bovill eg, Day L, Trafton PG. Treatment of radial neuropathy associated with fractures of the humerus. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63 (2): 239-43.
34. Garcia A Jr, Maeck BH. Radial nerve injuries in fractures of the shaft of the humerus. *Am J Surg* 1960; 99: 625-7.
35. Shao YC, Harwood P, Grotz MRW, Limb D, Giannoudis PV. Radial nerve palsy associated with fractures of the shaft of the humerus: A systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87 (12): 1647-52.
36. Li Y, Ning G, Wu Q, Wu Q, Li Y, Feng S. Review of literature of radial nerve injuries associated with humeral fractures—an integrated management strategy. *PLOS ONE* 2013; 8 (11): e78576.
37. Bell MJ, Beauchamp CG, Kellam JK, McMurtry RY. The results of plating humeral shaft fractures in patients with multiple injuries. The Sunnybrook experience. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67 (2): 293-6.
38. Dabezies EJ, Banta CJ II, Murphy CP, d'Ambrosia RD. Plate fixation of the humeral shaft for acute fractures, with and without radial nerve injuries. *J Orthop Trauma* 1992; 6 (1): 10-3.
39. Hunter SG. The closed treatment of fractures of the humeral shaft. *Clin Orthop Relat Res* 1982; (164): 192-8.
40. Kapil Mani KC, Gopal Sagar DC, Rijal L, Govinda KC, Shrestha BL. Study on outcome of fracture shaft of the humerus treated non-operatively with a functional brace. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23 (3): 323-8.
41. Toivanen JA, Nieminen J, Laine HJ, Honkonen SE, Järvinen MJ. Functional treatment of closed humeral shaft fractures. *Int Orthop* 2005; 29 (1): 10-3.
42. Pehlivan O. Functional treatment of the distal third humeral shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122 (7): 390-5.
43. Heim D, Herkert F, Hess P, Regazzoni P. Surgical treatment of humeral shaft fractures the basel experience. *J Trauma* 1993; 35 (2): 226-32.
44. Chapman JR, Henley MB, Agel J, Benca PJ. Randomized prospective study of humeral shaft fracture fixation: Intramedullary nails versus plates. *J Orthop Trauma* 2000; 14 (3): 162-6.
45. Ajmal M, O'Sullivan M, McCabe J, Curtin W. Antegrade locked intramedullary nailing in humeral shaft fractures. *Injury* 2001; 32 (9): 692-4.
46. Changulani M, Jain UK, Keswani T. Comparison of the use of the humerus intramedullary nail and dynamic compression plate for the management of diaphyseal fractures of the humerus. A randomised controlled study. *Int Orthop* 2007; 31 (3): 391-5.
47. Lalić I, Obradović M, Lukić-Šarkanović M, Đan V. Definite management of bilateral lower leg nonunion fractures by Ilizarov apparatus in polytraumatized patient-case report. *Med Pregl.* 2015; 68 (3-4): 130-5.
48. Garnavos C. Treatment of aseptic non-union after intramedullary nailing without removal of the nail. *Injury* 2017; 48 (Suppl 1): 76-81.
49. Menon D, Dougall T, Pool R, Simonis R. Augmentative Ilizarov External Fixation After Failure of Diaphyseal Union With Intramedullary Nailing. *J Orthop Trauma* 2002; 16 (7): 491-7.
50. Karapınar H, Akgün U, Kazımoğlu C, Bulut T, Sener M. Başarısız intramedüller çivi uygulaması sonrası gelişen humerus cisim kaynamalarında İlizarov güçlendirme tedavisi [Ilizarov augmentation in the treatment of humeral shaft nonunions developing after failed intramedullary nailing]. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2010 Dec; 21 (3): 142-6. Turkish. PMID: 21067495.
51. Vrotsou K, Ávila M, Machón M, Mateo-Abad M, Pardo Y, Garin O, Zaror C, González N, Escobar A, Cuéllar R. Constant-Murley Score: systematic review and standardized evaluation in different shoulder pathologies. *Qual Life Res.* 2018 Sep; 27 (9): 2217-26.

EDUKACIONI RADovi

Primljeno: 24. XI 2022.

Prihvaćeno: 8. XII 2022.

PRIMARNA PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI: ULOGA NEFARMAKOLOŠKOG TRETMANA U KONTROLI DISLIPIDEMIJE

Anita Prokić¹, Đorđe Dimitrijević¹, Danijela Tončić²¹ Dom zdravlja Vlasotince, Vlasotince, Srbija² Dom zdravlja Žitorađa, Žitorađa, Srbija

SAŽETAK

Termin dislipidemija se odnosi na odstupanje lipidnih parametara u krvi od njihovih referentnih vrednosti. Predstavlja važan faktor rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja, koja su vodeći uzrok umiranja u svetu. Rana detekcija i tretman ovih premećaja su od velikog značaja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. LDL ima najveći aterogeni potencijal, a za HDL se smatra da ima protektivnu ulogu. Promena životnog stila je ekonomski najpovoljniji tretman dislipidemija u početnoj fazi, ima niže rizike u odnosu na terapiju lekovima, i lako je promenljiv na veliki deo populacije. Funkcionalna hrana i suplemeti su i dalje predmet velikog broja istraživanja, ali sve je više podataka o njihovoj efikasnosti, kako u poređenju sa placebo, tako i u poređenju sa lekovima za snižavanje holesterola. U ovom skromnom pregledu dostupne literature, osvrnuli smo se na sam proces nastanka ateroskleroze, na preporuke evropskog kardiološkog društva o održavanju normalnih vrednosti lipida u serumu, i preporuke za intervenciju u grupama sa niskim i srednjim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja. Takođe smo pregledali i podatke o uticaju fizičke aktivnosti, mediteranske ishrane, pojedinih dijetetskih proizvoda i dodataka ishrani na nivoe lipida u serumu.

Gljučne reči: prevencija kardiovaskularnih bolesti; ateroskleroza; nefarmakološki tretman dislipidemija.

SUMMARY

The term dyslipidemia stands for deviation of blood lipid parameters from their referent values. It is very important risk factor for development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in the world. Early detection and treatment are of big importance in prevention of cardiovascular diseases. LDL particles have the greatest potential to cause atherosclerosis, while HDL particles have protective properties. The lifestyle changes are economically the most favorable choice of treatment for dyslipidemias in early stages, have lesser risks in regards to pharmacological treatment and they are easily applicable on the part of the population. Functional food and supplements are still the subject of numerous researches, with more evidence of their efficiency, compared to placebo and other lipid-lowering drugs. In this modest review of available literature, we looked back on pathophysiology of atherosclerosis, European society of cardiology's recommendations on maintenance of normal blood lipid levels and recommendations for intervention in low and moderate risk groups for the onset of cardiovascular events. We also reviewed the effects of physical activity, a few dietary products and food supplements on blood lipid levels.

Key words: prevention of cardiovascular diseases; atherosclerosis; non-pharmacological treatment of dyslipidemia.

Uvod

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta širom sveta. U Evropi na godišnjem nivou od kardiovaskularnih bolesti umire preko 4 miliona ljudi. Od kardiovaskularnih bolesti češće umiru žene (2,2 miliona) u odnosu na muškarce (1,8 miliona) u populaciji starijih od 75 godina. Iako tri četvrtine

smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti odlazi na starije, u Evropi 1,4 miliona ljudi mlađih od 75 godina umire od kardiovaskularnih bolesti na godišnjem nivou, a u populaciji mlađih od 65 godišnje umre 700.000 osoba. Kod mlađih od 75 godina odnos između žena i muškaraca se menja, te se beleži kod žena 0,5 miliona smrti godišnje, a kod muškaraca 0,9 miliona, dok je broj umrlih muškaraca skoro duplo veći u odnosu na broj umrlih žena u populaciji mlađoj od 65 godina [1].

Adresa autora: Dr Anita N. Prokić, Dom zdravlja Vlasotince, Vlasotince, Srbija.

E-mail: anitaprokic77@gmail.com

Prema podacima iz 2021. kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok umiranja u Srbiji (41,4%) u grupi hroničnih nezaraznih bolesti. Smrtnost žena je veća (53,5%) u odnosu na smrtnost muškaraca (46,5%). Za period od 2012. do 2021. godine, primećen je porast stope smrtnosti sa 763,6/100.000 stanovnika, na 828,3/100.000 stanovnika (8,5%). U ovom periodu zabeležen je nešto veći porast stope smrtnosti kod osoba muškog pola (9,5%) u odnosu na ženski pol (7,6%) [2].

Istraživanja pokazuju da socijalne i ekonomske tranzicije dovode do velikih demografskih promena, promena u industrijskoj strukturi, stepenu prihoda, nivou edukacije, strukturi porodice, navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti. Ove promene su značajno povećale kardiovaskularne rizike, na šta ukazuje broj kardiovaskularnih bolesti koji većinski opterećuje zemlje u razvoju [3]. U evropskim populacijama ovaj trend se može pripisati klasičnim faktorima rizika kao što su visoka zastupljenost zasićenih masti u ishrani, pušenje, povišene vrednosti holesterola u serumu, visok krvni pritisak i dijabetes [3]. Niska cena namirnica visoke kalorijske vrednosti, povećan unos svih vrsta masti, smanjenje unosa dijetetskih vlakana i više cene namirnica manje energijske gustine, kao i smanjena fizička aktivnost i sedentarni način života koji prate procese urbanizacije povezuju se sa kardiovaskularnim bolestima [4]. Promene u ishrani imaju uticaj i na individualno i na zdravlje celokupne populacije, te se smatra da važnost prevencije aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti ostaje neprikosnoven. Na nivou opšte populacije trebalo bi promovisati zdrave životne stilove, dok se na individualnom nivou mogu pratiti nezdrave navike i koncentracije lipida u krvi. S obzirom na to da se supklinička ateroskleroza može javiti u ranom detinjstvu, faktore rizika treba pratiti od ranih godina, kroz odraslo doba i u starosti [3].

U ovom radu osvrnuli smo se na značaj ranog tretmana dislipidemija u smanjenju kardiovaskularnog rizika. Cilj je bio pregled savremeno dostupnih podataka o uticaju promene životnog stila i suplemenata na nivoe lipida u krvi u cilju

primarne prevencije kardiovaskularnih oboljenja.

Metodologija

Istraživanje je vršeno elektronskom pretragom naučnih radova u PubMed bazi podataka. Pretraga je sprovedena korišćenjem elementarnih fraza na engleskom jeziku uključujući “vođači za tretman hiperholesterolemija”, “nefarmakološke metode za tretman dislipidemija”, “faktori rizika za dislipidemije”, “faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti”, “prevencija kardiovaskularnih bolesti”.

Kriterijumi za izbor naučnih radova su bili sledeći: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatra informacije o dislipidemijama kao faktoru rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i informacije o uticaju životnog stila, načina ishrane i suplementacije na koncentraciju lipida u krvi.

Ateroskleroza

Ateroskleroza je patološki proces koji može da pogodi vaskularni sistem i dovede do ishemičnih sindroma različite težine i kliničkih manifestacija. Predstavlja hronično inflamatorno stanje nastalo interakcijom brojnih patofizioloških procesa koji u krajnjem stadijumu dovode do formiranja i rupture ateromatoznog plaka [5]. Smatra se glavnim uzrokom kardiovaskularnih bolesti. Uglavnom zahvata intimu srednjih i velikih krvnih sudova, naročito na račvanjima, koja se smatraju predilekcionim mestima zbog prirode toka krvi i posledičnog stresa koji trpi endotel [6]. Ključni događaj u inicijaciji aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti jeste retencija i akumulacija holesterolom bogatih apoB-lipoproteina [7]. Pri fiziološkim koncentracijama LDL-a (low density lipoprotein-lipoprotein niske gustine), verovatnoća nastanka ateroskleroze je vrlo niska. Postoje jaki dokazi da su LDL čestice direktan uzrok nastanka aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, i da je proces njenog nastanka dozno i vremenski zavisan [7].

Dislipidemija predstavlja povećanje nivoa serumskih lipida-holesterola i triglicerida koje

može pratiti smanjenje nivoa HDL (high density lipoprotein-lipoprotein visoke gustine) čestica. Povećani nivoi lipida u krvi se mogu naći kao posledica genetičkih faktora, ishrane bogate ugljenim hidratima, prekomernog unosa alkohola, gojaznosti, insulinske rezistencije i nefrotskog sindroma. U krvi pacijenata najčešće određujemo koncentracije ukupnog holesterola, triglicerida, HDL i LDL čestica. Hiperholesterolemija je uglavnom asimptomatsko stanje, ali je veliki rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti. S obzirom na to da su LDL i HDL lipidni transporteri endogenih holesterolskih estara, oni nose i manje količine triglicerida, fosfolipida i vitamina rastvorljivih u mastima [8]. HDL ima ulogu u prenosu holesterola iz perifernih tkiva u jetru, gde se vezuje za receptore i biva iskorišćen za sintezu žuči i steroidnih hormona. U organizmu ispoljava protektivne efekte i to putem otklanjanja čestica LDL-a iz zidova krvnih sudova, sprečavanja oksidacije LDL čestica, očuvanja endotelne funkcije i promocije antiinflamatornih i antitrombotskih efekata [5], te otuda i naziv “dobar holesterol”. LDL vrši dopremanje holesterola u tkiva, a fiziološka kontrola njegovih koncentracija vrši se preko receptora u jetri koji vezuju ove čestice i limitiraju sintezu lipoproteina [5]. Vrlo visoke koncentracije holesterola u krvi mogu da dovedu do stvaranja ksantoma na koži, što se često sreće u familijarnoj hiperholesterolemiji, a komplikacije neadekvatno tretiranih povišenih vrednosti obuhvataju infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult, perifernu vaskularnu bolest i hipertenziju [8].

U početnim fazama aterosklerotskog procesa dolazi do penetracije LDL čestica u intimu krvnih sudova i njihovog vezivanja za proteoglikane ekstracelularnog matriksa, što dalje omogućava modifikaciju i oksidaciju ovih čestica [6]. Dolazi do pokretanja bioloških odgovora na njihovo prisustvo, koji se s vremenom razvija u maladaptivni inflamatorni odgovor. Javlja se povećana ekspresija adhezionih molekula i privlačenje monocita koji prelaze u subendotelni prostor i diferenciraju se u makrofage [5, 9]. Makrofazi zatim fagocituju i zadržavaju oksidovane LDL čestice. Tako ispunjeni dobijaju naziv “penušave ćelije” [5]. Zajedno sa mastocitima u

subendotel ulaze i druge inflamatorne ćelije što doprinosi razvoju maladaptivnog odgovora. Nakupljanje ovih ćelija u intimu krvnih sudova, dovodi do nastajanja masnih pruga [5, 9], što predstavlja početnu promenu u nastanku aterosklerotnog plaka. Pod dejstvom citokina i drugih aktivnih materija koje sekretuju aktivirane inflamatorne ćelije, glatke mišićne ćelije putuju u intimu i promovisu formaciju fibrozne kape [9]. U ovom stadijumu aterosklerotna promena je uznapredovala, ali stabilna. Kako proces dalje napreduje, ispod fibrozne kape dolazi do umiranja makrofaga i nastajanja žarišta nekroze, koja su ispunjena ekstracelularnim debrisom, kristalima holesterola i trombotičnim materijalom [9]. S napredovanjem promena dolazi do istanjenja fibrozne kape i erozije ili rupture plaka, kada dolazi do izlaganja protrombotskog materijala i nastanka akutnih trombotičnih događaja [6, 9].

Procena rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti

Prema preporukama Evropskog kardiološkog društva za procenu individualnog kardiovaskularnog rizika mogu se koristiti SCORE tablice (Systematic coronary risk estimation Sistematiska procena koronarnog rizika). Uz pomoć ovih tablica određuje se desetogodišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti na osnovu: godina, pola, pušenja, sistolnog arterijskog pritiska i ukupnog holesterola. Postoje tablice za države sa visokim i niskim rizikom, a Srbija spada u države sa visokim rizikom [10]. Ove tablice se ne koriste za osobe sa komorbiditetima, odnosno dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, hroničnom bubrežnom slabošću i familijarnom hiperholesterolemijom, jer oni već spadaju u kategoriju visokog rizika. Za osobe mlađe od 40 godina postoje posebne tablice [10].

Evropsko društvo kardiologa je predložilo četiri kategorije rizika, od niskog do veoma visokog. Mi ćemo se osvrnuti na grupe sa niskim i srednjim rizikom. Osobe sa niskim rizikom su one sa preračunatim SCORE <1% za desetogodišnji rizik od nastanka fatalnih kardiovaskularnih događaja; u srednjem riziku se nalaze osobe sa SCORE ≥ 1% i <5% za desetogodišnji rizik

od fatalnog kardiovaskularnog događaja, kao i osobe sa dijabetesom tip 1 mlađe od 35 godina, i osobe sa dijabetesom tip 2 mlađe od 50 godina sa trajanjem bolesti ispod 10 godina i bez drugih faktora rizika [10]. Ove tablice su tu da posluže samo kao vodič, donošenje odluka bi ipak trebalo bazirati na konkretnom slučaju u ordinaciji prilikom pregleda.

Ciljne vrednosti holesterolu za grupu sa niskim rizikom su $<3,0$ mmol/l, a za grupu u srednjem riziku $<2,6$ mmol/l. Vrednosti triglicerida nemaju definisane ciljne vrednosti, ali se smatra da vrednosti $<1,7$ mmol/l ukazuju na niži rizik, i da povećanje njihovih vrednosti treba posmatrati kao indikaciju za otkrivanje drugih faktora rizika [10]. Za ove dve grupe pacijenata ne postoje preporuke za terapiju, ali su razvijene strategije za intervencije da bi se vrednosti LDL-a održale u granicama ciljanih vrednosti. Kod osoba sa niskim rizikom i nivoom holesterolu $>4,9$ mmol/l bi trebalo savetovati promene životnog stila, uz razmatranje uvođenja terapije, dok bi kod pacijenata u srednjem riziku savete i predlog terapije trebalo razmotriti već na vrednostima od 2,6 mmol/l do 3,0 mmol/l [10]. U ovim grupama bi trebalo savetovati održavanje tog statusa, a intenzitet preventivnih akcija usmeriti prema ukupnom kardiovaskularnom riziku. S obzirom na to da najjači uticaj na ukupni kardiovaskularni rizik imaju godine, mogu se posmatrati kao "vreme ekspozicije" faktorima rizika, te je u skladu sa tim potrebno i donositi odluke o tretmanu i prevenciji [10].

Nefarmakološki tretman u kontroli dislipidemija

Prema dostupnoj literaturi nefarmakološki tretman se smatra primarnom intervencijom kod osoba u niskom i srednjem riziku. Savetuje se izbegavanje sedentarnog načina života i aerobni treninzi u trajanju od 30-40 minuta, 3-4 puta nedeljno [10]. Takođe je potrebno ograničiti unos slatkiša, slatkih napitaka i crvenog mesa, a favorizuje se unos povrća, voća, celih žitarica, leguma i netropskih biljnih ulja. Ishrana treba biti prilagođena kalorijskim zahtevima pojedinca i nutritivnoj terapiji drugih stanja [10].

Istraživanja pokazuju da promena životnog stila, u smislu povećanja fizičke aktivnosti i poboljšanja kvaliteta ishrane, tokom jednogodišnjeg praćenja, daje pozitivne efekte na nekoliko kardiometaboličkih faktora rizika kod gojaznih muškaraca. Konkretno, primećeni su pozitivni efekti na kvantitet i kvalitet HDL čestica [11].

a) Fizička aktivnost

Fizička aktivnost poboljšava kardiovaskularne parametre, deluje na smanjenje simptoma kod kardiovaskularnih bolesnika, smanjenje pritiska, smanjenje rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, povećava osetljivost na insulin i poboljšava lipidni profil [12].

Istraživanja pokazuju da je mortalitet u grupi ljudi koji dugo sede veći za 12-59%, a da kod osoba koje imaju neki oblik fizičke aktivnosti, smrtnost ostaje nepromenjena, te se smatra da fizička aktivnost poništava efekte sedentarnog stila života [13]. Podaci o uticaju fizičke aktivnosti na serumske lipide uglavnom su nekonzistentni. Istraživanja pokazuju da redovna fizička aktivnost povećava koncentracije VLDL-a, HDL-a [14] i triglicerida [15], a da je dejstvo na LDL manje izraženo [14]. Neki istraživači smatraju da promene u HDL-u nisu prisutne samo zbog aerobne fizičke aktivnosti, već nastaju u kombinaciji sa promenama u ishrani [13], dok istraživanja koja su obuhvatila vežbe snage ukazuju na smanjenje triglicerida i LDL-a, bez efekta na HDL [15]. Smatra se da i u slučaju promena koncentracije LDL-a, fizička aktivnost, bez drugih promena u načinu života ne igra značajnu ulogu, dok fizička aktivnost praćena smanjenjem telesne težine dovodi do pada njegove koncentracije za 0.8 mg/dl [13]. Promene nakon nekoliko meseci vežbanja dovode do promene veličine LDL čestica, odnosno njihovog povećanja i smanjenja koncentracije malih LDL čestica [13] koje imaju veći aterogeni potencijal. Primećene su veće promene u koncentracijama lipida kod osoba sa dislipidemijom, u odnosu na osobe sa normalnom koncentracijom lipida u krvi [13, 15]. Aerobna fizička aktivnost sa utroškom energije oko 1500 kcal/nedeljno (odgovara brzom hodaњу ili džogiraњу 20-30 km), može povećati vrednosti HDL-a za 3-6 mg/dl [10,16]. Podaci

dobijeni upoređivanjem po polovima su slični, ali pokazuju veće promene kod osoba muškog pola [15]. Smatra se da vreme provedeno bavljenjem fizičkom aktivnošću ima veći uticaj od vrste fizičke aktivnosti, a da se najbolji rezultati dobijaju u kombinaciji sa dijetom [14]. Mehanizmi koji dovode do ovih promena su nepoznati, ali postoje pretpostavke da fizička aktivnost utiče na aktivnost enzima koji učestvuju u metabolizmu lipida [14, 15].

b) Način ishrane, funkcionalna hrana i suplementacija

Ciljevi promene načina ishrane jesu smanjenje telesne težine, smanjenje unosa zasićenih i transmasnih kiselina i poboljšanje lipidnog profila [14].

Mediterranska dijeta ima dokazane kardioprotektivne efekte kroz brojne epidemiološke studije i klinička ispitivanja. Sastoji se od visoke konzumacije mononezasićenih masnih kiselina, primarno iz maslina i maslinovog ulja, podržava unos voća i povrća, celih zrna žitarica i niskomasnih proizvoda na dnevnom nivou; konzumaciju ribe, živine, koštuničavog voća i leguma na nedeljnom nivou i konzumaciju crvenog mesa do dva puta mesečno [17]. Od velikog je značaja za javno zdravlje zbog mogućnosti lakog usvajanja u svim populacijama i različitim kulturama. Daje pozitivne efekte na abdominalnu gojaznost, komponente metaboličkog sindroma, insulinsku rezistenciju i dijabetes, hipertenziju i nivo serumske lipida [17]. Antioksidativni i antiinflamatorni efekti mediteranske dijetе nude moguće objašnjenje za gorepomenute nalaze. Ima dokazane efekte na povećanje nivoa HDL-a i smanjenje koncentracije triglicerida [17].

Istraživanja pokazuju da je dijeta bogata biljnim i polinezasićenim masnim kiselinama povezana sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika, a da ishrana bogata životinjskim mastima dovodi do blagog povećanja rizika [18]. Kod osoba koje su bile na niskomasnoj dijeti primećen je pad ukupnog holesterola i LDL-a, dok je ishrana sa smanjenim unosom ugljenih hidrata dala pozitivne efekte na HDL i trigliceride [19].

Ugljeni hidrati i dijetetska vlakna. Preporučeni unos ugljenih hidrata kreće se od 40-55%.

Unos prostih šećera ne bi trebao da bude veći od 10% [10]. Visok unos ugljenih hidrata povezuje se sa smanjenjem HDL-a, povećanjem triglicerida i povećanjem koncentracije malih LDL čestica, koje imaju veći aterogeni potencijal [16]. Prilikom odabira ugljenih hidrata, posebno je važno obratiti pažnju na glikemijski indeks namirnica. Glikemijski indeks podrazumeva relativno povećanje glukoze u krvi nakon unosa određene vrste hrane. Namirnice sa niskim glikemijskim indeksom smanjuju sintezu triglicerida u jetri, što vodi smanjenju koncentracija trigliceridima bogatih lipoproteina i povećanju nivoa HDL-a [16].

Dijetetska vlakna predstavljaju nesvarljive komponente biljaka. Dele se na solubilna i nesusolubilna, a većina dostupnih istraživanja bavi se uticajem solubilnih vlakana na lipidni profil. Zastupljenost solubilnih vlakana od 7% do 13% se dobro toleriše, efikasno je i preporučeno za kontrolu lipida [10]. Njihova konzumacija daje povoljan uticaj na vrednosti ukupnog holesterola i LDL čestica, u smislu njihovog smanjenja [16, 20], dok se njihov uticaj na koncentracije triglicerida i HDL-a smatra neznatnim [16]. Pretpostavljeni mehanizam njihovog delovanja jeste vezivanje žučnih kiselina i holesterola tokom intestinalne faze varenja, što smanjuje dopremanje holesterola u ćelije jetre [20], jer se izbacuju digestivnim putem. Ovo dovodi do ushodne regulacije LDL receptora i povećanog klirensa LDL čestica iz plazme [20]. Produktima fermentacije se smanjuje hepatična sinteza masnih kiselina, a promene u crevnom motilitetu i smanjena apsorpcija makronutrijenata povećavaju osetljivost na insulin i daju osećaj sitosti, što vodi smanjenom unosu hrane [20]. Da bi se postiglo klinički značajno smanjenje LDL-a 3-5%, potreban je dnevni unos 3-10% ukupne energetske vrednosti [10], što neki istraživači ne smatraju praktičnim i glavni efekat pripisuju promenama navika u ishrani koje se odnose na smanjen unos saturisanih i trans masnih kiselina [20].

Masne kiseline. Masne kiseline se nalaze i u namirnicama biljnog i u namirnicama životinjskog porekla. Preporučeni dnevni unos masti je 20-30%. Generalizovano je mišljenje da je prili-

kom izbora namirnica, bitniji sastav masnih kiselina od njihove količine. Razlikujemo zasićene i nezasićene masne kiseline. Zasićene masne kiseline se nalaze u masnim mesima, puteru, punomasnim namirnicama i tropskim uljima (kokosovo i palmino ulje-laurična kiselina). Što se tiče nezasićenih masnih kiselina, razlikujemo mononezasićene (oleična masna kiselina) i polinezasićene masne kiseline, koje mogu biti n-3 (eikosapentaenoična i dokosaheksaenoična kiselina koje su poreklom iz morskih proizvoda i α -linoleična koja je biljnog porekla) i n-6 polinezasićene masne kiseline (linoleinska kiselina), kod nas poznatije kao omega-3 i omega-6 masne kiseline. Transmasne kiseline se mogu naći u mesima preživara, parcijalno hidrogenizovanim biljnim uljima, punomasnim životinjskim produktima, pekarskim i prženim proizvodima [21]. Preporuka za unos zasićenih masnih kiselina kod osoba sa hiperholesterolemijom je <7% ukupnog energetskeg unosa [21]. Ishrana bogata mononezasićenim masnim kiselinama, sa smanjenim unosom zasićenih, smanjuje koncentracije LDL-a [16]. Optimalni unos mononezasićenih masnih kiselina u kontroli kardiovaskularnog rizika kreće se 5-10% [16].

Omega-6 masne kiseline imaju opisan hipoholesterolemijski efekat, a 1% unosa smanjuje koncentracije ukupnog holesterola za 1 mg/dl [16]. Smanjuju i koncentraciju LDL-a i poboljšavaju odnos HDL:LDL i daju skromni benefit u smanjenju kardiovaskularnog rizika [22]. Preporučene vrednosti u populaciji od 19 do 50 godina za muškarce su 17 g dnevno, a za žene 12 g dnevno [22]. U organizmu linoleinska kiselina se konvertuje u arahidonsku kiselinu, koja učestvuje u sintezi proinflamatornih citokina, što je kod nekih istraživača izazvalo zabrinutost zbog mogućeg podsticanja inflamatornog odgovora. Međutim, zbog stroge regulacije metabolizma arahidonske kiseline, dijetarni unos linoleinske ne bi trebalo da utiče na tkivne koncentracije arahidonske kiseline, a unos omega-6 masnih kiselina nije bio povezan sa porastom koncentracija inflamatornih markera [22].

Omega-3 masne kiseline ribljeg porekla pokazuju povoljan uticaj na endotelnu funkciju,

oksidativni stres i proces ateroskleroze. Eikosapentaenoična kiselina pokazuje antiinflamatorna svojstva [23]. I eikosapentaenoična i dokosaheksaenoična kiselina smanjuju koncentraciju triglicerida [24, 25], a dokosaheksaenoična kiselina povećava koncentracije LDL-a i HDL-a [24], ali je efekat varijabilan i pokazuje dozne i rasne razlike [25]. Pretpostavlja se da svoje dejstvo ostvaruju smanjenjem dostupnosti masnih kiselina inhibicijom de novo lipogeneze, povećanjem beta-oksidacije masnih kiselina, i nivoa neesterifikovanih masnih kiselina u krvi, smanjenjem aktivnosti jetrinih enzima za sintezu triglicerida, povećanjem sinteze fosfolipida i degradaciju apoB-lipoproteina, smanjenjem sekrecije VLDL-a i povećanjem klirensa triglicerida [25]. N-3 masne kiseline u količini od 2-3 g dnevno, smanjuju vrednosti triglicerida za 30%, ali treba biti oprezan pri unosu većih količina, jer može doći do povećanja nivoa triglicerida [10]. Alfa-linoleinska kiselina ima manje izražen efekat na nivoe triglicerida [10].

U jednoj metaanalizi [26] dobijeni su rezultati koji ukazuju da najpovoljniji efekat na odnos ukupnog i HDL holesterola (marker kardiovaskularnog rizika) imaju ulja koja su bogata cisenazasićenim masnim kiselinama, odnosno sojino, suncokretovo i maslinovo ulje. U grupi nezasićenih masnih kiselina, povoljniji efekti su dobijeni primenom polinezasićenih u odnosu na mononezasićene masne kiseline, ali je razlika u efektima diskretna. Najefikasnije smanjenje kardiovaskularnog rizika dobijeno je zamenom transmasnih kiselina i zasićenih masnih kiselina, cis-polinezasićenim masnim kiselinama [26].

Fitosteroli. Fitosteroli spadaju u grupu takozvane funkcionalne hrane, a po strukturi i funkciji su slični holesterolu. Mogu se naći u voću, povrću, biljnim uljima, žitaricama i koštuničavom voću. U obliku estara biljnih stanola se dodaju hrani i suplementima. Istraživanja pokazuju da smanjuju totalni i LDL holesterol, parcijalnom inhibicijom apsorpcije holesterola [27]. Unos od 2 g dnevno smanjuje apsorpciju holesterola za 50%, a vrednosti LDL-a u proseku za 10%. Ovaj efekat se može postići samo konzumacijom hrane koja je obogaćena ovim sastojcima [21].

Pokazuju aditivan efekat sa ostalim nefarmakološkim tretmanima [27].

Fermentisani crveni pirinač. Fermentacijom belog pirinča, u prisustvu gljivice *Monascus purpureus*, dobija se crveni pirinač, koji se u narodnoj kineskoj medicini koristi kao suplement i biljni lek. U zapadnoj medicini koristi se kao alternativa u tretmanu blage i srednje izražene hiperholesterolemije. Aktivni sastojak, monakolin K, ima skoro identičnu strukturu kao lovastatin, a svoje dejstvo ostvaruje inhibicijom hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze [28].

Istraživanja na različitim populacijama su pokazala da je efekat ograničen na smanjenje LDL-a i triglicerida [29-31], ali su u jednoj meta analizi dobijeni podaci o statistički značajnom povećanju koncentracije HDL-a u Evropi, dok su efekti na američku i azijsku populaciju bili statistički neznajni [32]. Efikasnost u snižavanju koncentracije LDL-a se kreće od 22-30%, u zavisnosti od doze monakolina i sastava preparata [30]. Sigurnosna ispitivanja preparata crvenog pirinča nisu pokazala značajno povećanje kreatinina, aspartat-transaminaze (AST), alanin-transaminaze (ALT) i kreatin fosfokinaze (CK) u odnosu na bazalne vrednosti [29], dok je u drugom istraživanju pronađeno da povećanje ovih u odnosu na prvobitno izmerene koncentracije ipak ima statistički značaj za AST i ALT, ali da vrednosti ostaju u referentnim granicama [32]. U poređenju sa statinima, pacijenti koji su bili tretirani preparatima crvenog pirinča nisu pokazivali umor i smanjenje fizičke aktivnosti [29].

Barberin. Prisutan je u korenju, stablu i plovima različitih biljaka, takođe poznat iz tradicionalne kineske medicine. Postoje dokazi o efikasnosti u snižavanju triglicerida, ukupnog holesterola, LDL-a i blagog povećanja HDL-a [31, 33]. Pretpostavljeni mehanizam dejstva je povećanje broja hepatičnih LDL receptora i smanjenje njihove lizozomalne degradacije, adeluje i direktno na njihovu ekspresiju. Smanjuje apsorpciju holesterola iz digestivnog trakta i povećava njegovo izbacivanje digestivnim putem [34].

c) Pušenje

Negativni efekti pušenja na zdravlje su dobro poznati. Duvanski proizvodi povećavaju koncentracije ukupnog holesterola i LDL-a, i negativno utiču na koncentraciju HDL-a. Inicijalno niske koncentracije lipida, ne deluju protektivno ukoliko se počne sa pušenjem, posebno kod mladih osoba starosti od 8 do 19 godina [14]. Prestanak pušenja ima pozitivne efekte na ukupni kardiovaskularni rizik, a posebno je izražen povoljan efekat na koncentracije HDL-a i smanjenje koncentracije LDL-a u krvi [10, 14].

Zaključak

Dislipidemije bi trebalo tretirati zajedno sa drugim faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Saveti za zdravo ponašanje mogu biti od pomoći pre nastanka poremećaja lipida, eventualno za njihovu minimalnu korekciju kod osoba u niskom i srednjem riziku za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti, te je potrebno fokusirati se na mlade u zdravstvenovaspitnom i preventivnom radu. Za ostale kategorije, statini su lekovi prvog izbora za tretman dislipidemija, a nefarmakološki tretman može koristiti kao pomoćno sredstvo u održavanju njihovih koncentracija u referentnim vrednostima.

Na osnovu pregledane literature, zaključili smo da je potrebno povećati fizičku aktivnost kod osoba sa sedentarnim načinom života, zatim smanjiti unos trans- i zasićenih masnih kiselina, a povećati unos mono- i polinezasićenih masnih kiselina i dijetalnih vlakana, te smanjiti telesnu težinu i pušenje. Što se tiče preparata sa monakolinom K i barberinom, oni mogu biti od posebne važnosti kod pacijenata koji ne podnose statine, ali treba biti oprezan pri njihovom uvođenju i individualno pristupiti svakom pacijentu, s obzirom na slične mehanizme dejstva, i potencijalno ista neželjena dejstva. Postoji nedostatak precizno dizajniranih studija za adekvatnu evaluaciju preventivnih mera, te smatramo da su u ovom polju potrebna dalja i detaljnija istraživanja.

Literatura

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* [Internet]. 2016; 37 (42): 3232–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
2. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Zdravstveno-statistički godišnjak Srbije 2021, Narodna biblioteka Srbije, Beograd (2022).
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies: Part II: Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* [Internet]. 2001; 104 (23): 2855–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/hc4701.099488>
4. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular risk factors and prevention: A perspective from developing countries. *Can J Cardiol* [Internet]. 2021; 37 (5): 733–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>
5. McCane KL, Huether SE. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 8th Edition. Norveška: Elsevier Science; 2018.
6. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* [Internet]. 2013; 11 (1): 117. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* [Internet]. 2017; 38(32): 2459–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
8. Su L, Mittal R, Ramgobin D, Jain R, Jain R. Current management guidelines on hyperlipidemia: The silent killer. *J Lipids* [Internet]. 2021; 2021: 9883352. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9883352>
9. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications: Update and therapeutic implications. *Circulation* [Internet]. 2007; 116 (16): 1832–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 2020; 41 (1): 111–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
11. Boyer M, Mitchell PL, Poirier P, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Impact of a one-year lifestyle modification program on cholesterol efflux capacities in men with abdominal obesity and dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2018; 315 (4): E460–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00127.2018>
12. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021; 19 (1): 207. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19010207>
13. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017; 16 (1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>
14. S. Mannu G, J.S. Zaman M, Gupta A, U. Rehman H, K. Myint P. Evidence of lifestyle modification in the management of hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2013; 9 (1): 2–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1573403x11309010002>
15. Barone Gibbs B, Hivert M-F, Jerome GJ, Kraus WE, Rosenkranz SK, Schorr EN, et al. Physical activity as a critical component of first-line treatment for elevated blood pressure or cholesterol: Who, what, and how?: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2021; 78 (2): e26–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000196>
16. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008; 18 (2): S1-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2007.10.004>
17. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011; 57 (11): 1299–313. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
18. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016; 104 (5): 1209–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.134460>
19. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006; 166 (3): 285. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.3.285>
20. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999; 69 (1): 30–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/69.1.30>
21. Trautwein EA, McKay S. The role of specific components of a plant-based diet in management of dyslipidemia and the impact on cardiovascular risk. *Nutrients* [Internet]. 2020; 12 (9): 2671. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12092671>
22. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: A science advisory from the American heart association nutrition subcommittee of the council on nutrition, physical activity,

- and metabolism; Council on cardiovascular nursing; And council on epidemiology and prevention. *Circulation* [Internet]. 2009; 119 (6): 902–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.191627>
23. Toth PP, Shah PK, Lepor NE. Targeting hypertriglyceridemia to mitigate cardiovascular risk: A review. *Am J Prev Cardiol* [Internet]. 2020; 3 (100086):100086. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100086>
24. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013; 230 (2): 381–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.041>
25. Chiesa G, Busnelli M, Manzini S, Parolini C. Nutraceuticals and bioactive components from fish for dyslipidemia and cardiovascular risk reduction. *Mar Drugs* [Internet]. 2016; 14 (6): 113. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/md14060113>
26. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003; 77 (5): 1146–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>
27. Rosin S, Ojansivu I, Kopu A, Keto-Tokoi M, Gylling H. Optimal use of plant stanol ester in the management of hypercholesterolemia. *Cholesterol* [Internet]. 2015; 2015: 706970. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/706970>
28. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015; 240 (2): 415–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004>
29. Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, et al. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017; 17 (1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0560-z>
30. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2015; 17 (4): 495. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-015-0495-8>
31. Dolzhenko MM, Barnett OY, Grassos C, Dragomiretska NV, Goloborodko BI, Ilashchuk TO, et al. Management of dyslipidemia in individuals with low-to-moderate cardiovascular risk: Role of nutraceuticals. *Adv Ther* [Internet]. 2020; 37 (11): 4549–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01490-z>
32. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* [Internet]. 2014; 9 (6): e98611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098611>
33. Bertuccioli A, Moricoli S, Amatori S, Rocchi MBL, Vici G, Sisti D. Berberine and dyslipidemia: Different applications and biopharmaceutical formulations without statin-like molecules-A meta-analysis. *J Med Food* [Internet]. 2020; 23 (2): 101–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2019.0088>
34. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, et al. Nutraceuticals in the management of dyslipidemia: Which, when, and for whom? Could nutraceuticals help low-risk individuals with non-optimal lipid levels? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2021; 23 (10): 57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-021-00955-y>

IN MEMORIAM

Dr MIODRAG PETKOVIĆ**(1980-2022)**

U 42. godini prerano se završio životni i radni put lekara specijaliste internističke onkologije dr Miodraga Miše Petkovića. U naponu snage teška bolest ga je za nekoliko meseci odnela i tako sprečila da pokaže sve svoje stručne i etičke kvalitete kao lekar edukovan za rad sa najtežim bolesnicima. I sam je postao bolesnik, ali je svoju bolest hrabro i dostojanstveno nosio. Rođen je u Leskovcu 16. februara 1980. godine gde je završio osnovnu školu i gimnaziju sa Vukovom diplomom, a Medicinski fakultet u Nišu 2006. godine sa prosekom 9 i ocenom na diplomskom radu 10. Pripravnički staž je obavio u Kliničkom centru Niš, da bi od 2008. do 2011. godine radio u Opštoj bolnici „Visoki Stefan“ u Smederevskoj Palanci u Dispanzeru za onkologiju. Potom se vraća u Leskovac i 2015. godine dobija specijalizaciju iz internističke onkologije koju završava 6. oktobra 2021. godine u Nišu.

Umro je 8. marta 2022. godine u Leskovcu.

U sećanju kolega i pacijenata ostaće upamćen kao vredan, stručan i posvećen svome poslu.

Neka mu je večna slava i hvala!

Dr JOVAN RAĐENOVIĆ**(1961-2022)**

U petak, 11. novembra, Dom zdravlja Leskovac ostao je bez jednog od najboljih i najposvećenijih lekara opšte medicine Jablaničkog okruga dr Jovana Rađenovića. Pružajući značajan doprinos razvoju leskovačkog zdravstva i unapređenju zdravstvenih usluga pacijentima, predanim i požrtvovanim radom, humanošću i dugogodišnjim iskustvom uspešno je lečio svoje sugrađane.

Osnovnu i srednju medicinsku školu završio je u Leskovcu, dok je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu diplomirao 1988. godine. Lekarski poziv, uz poštovanje svih principa Hipokratove zakletve, obavljao je časno i stručno do poslednjeg radnog dana u svojoj dugogodišnjoj karijeri.

Kao član Lekarske komore Srbije, ostvario je značajno učešće na domaćim i međunarodnim kongresima lekara opšte medicine u cilju sticanja novih znanja i njihove primene u svakodnevnoj praksi radi efikasnijeg dijagnostikovanja bolesti i lečenja pacijenata, pružajući bezrezervnu pomoć. Poseban doprinos ostvario je za vreme pandemije kovida 19 ukazujući lekarsku pomoć u kovid ambulanti, vakcinalnim punktovima, nesebično izlažući sebe opasnostima i rizicima koje ova globalna pandemijska kriza nosi, bez dana odsustva sa radnog mesta u takvim veoma kompleksnim epidemiološkim uslovima.

Odlazak doktora Jovana ostavlja za grad Leskovac, kolege, pacijente i sugrađane nenadoknadiv gubitak kao i za čitav zdravstveni sistem Republike Srbije.

Neka mu je večna slava i hvala!

Dr TOMISLAV PETKOVIĆ PINGA**(1935-2022)**

Doktor Tomislav Petković Pinga bio je specijalista otorinolaringolog koji je pokazao izuzetan doprinos u razvoju zdravstvene službe u Jablaničkom okrugu. Rođen je 28. februara 1935. godine u selu Kumarevu. Osnovnu školu završio je u Manojlovcu, a gimnaziju u Leskovcu 1955. godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Beogradu 1962. godine. Posle obavljenog lekarskog staža i odsluženja vojnog roka zaposlio se u Domu zdravlja u Leskovcu na radno mesto lekara opšte prakse gde je radio do 1969. godine. Na odeljenje za uho, nos i grlo došao je 1969. godine, a specijalistički ispit iz otorinolaringologije položio je decembra 1974. godine u Beogradu.

U toku svog rada bio je šef ORL odeljenja, načelnik ORL službe, direktor OOUR hirurških delatnosti Medicinskog centra u Leskovcu u 1982. i 1983. godini kao i direktor leskovačke bolnice od 1989. do 1991. godine. Sem ovih funkcija kao aktivan društveno-politički radnik. Bio je predsednik Radničkog saveta Medicinskog centra od 1977. do 1979. godine, odbornik i potpredsednik Veća udruženog rada SO Leskovac i u više navrata odbornik Skupštine opštine Leskovac. Pored ovih dužnosti bio je član Saveta za narodnu odbranu SO Leskovac, član Odbora za zdravstvenu i socijalnu zaštitu Republičkog veća Saveza sindikata.

U toku četvrogodišnjeg mandata bio je predsednik FK "Dubočica". Aktivno se bavio fudbalom i kao student medicine igrao za fudbalski klub "Medicinar" iz Beograda. Bio je predsednik Stručnog saveta "Dubočice" i sportski lekar u klubu više od 10 godina. Aktivnost je iskazivao u Srpskom lekarskom drustvu u Podružnici i u Sekciji za ORL. Bio je član Predsedništva Podružnice Srpskog lekarskog drustva u Leskovcu i organizator više stručnih sastanaka u zajednici sa ORL sekcijom. Dobitnik je Ordena rada sa srebrnim vencem, Zlatne značke Narodne odbrane Republike Srbije i velikog broja povelja, plaketa, diploma i zahvalnica. Kao direktor bolnice izvršio je renoviranje većeg broja odeljenja, laboratorije, transfuzije, hirurgije, internog odeljenja i ulagao u razvoj zdravstva i službi. Uveo dežurstva u službama koje nisu imale taj vid rada. Kupio bronhoskop za grudno odeljenje i vršio edukaciju kadrova.

Sem rada u Zdravstvenoj stanici u Manojlovcu, dr Toma Petković je radio kao prvi specijalista u Zdravstvenoj stanici Fabrike vunjenih tkanina u Vučju od 1975. godine do pensionisanja i to dva puta nedeljno. Sa otvaranjem Doma zdravlja u Vučju nastavio je svoj rad kao specijalista. Do kraja života bio je izuzetno poštovan i cenjen u Leskovcu i kao čovek i kao lekar.

Umro je juna 2022. godine u Leskovcu.

Pamtićemo ga kao dobrog i tolerantnog čoveka spremnog da svakome pomogne.

Neka mu je večna slava i hvala!

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

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

Priprema rada

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

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

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

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

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

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

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

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

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

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

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

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

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

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

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

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, pu-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

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

Organizacija kao autor:

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

Nijedan autor nije dat:

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

Volumen sa suplementom:

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

Knjiga:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Disertacija:

Borkowsky NM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].

Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:

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

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

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

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

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

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

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

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

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

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za 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 dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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

Radove slati na adresu:

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

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

Saopštenje ili rad iz istorije medicine
(do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

SLANJE RADA

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

AUTORSKA IZJAVA

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

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

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

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

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

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



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