

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



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

Vol 22, sveska 3, jul-septembar 2024.

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

Redakcijski odbor:

Akademik Jovan Hadži-Đokić (Beograd),
Akademik Goran Stanković, (Beograd),
Prof. dr Gordana Kocić (Niš),
Prof. dr Desimir Mladenović (Niš),
Prof. dr Aleksandar Nagorni (Niš),
Prof. dr Dragan Krasić (Niš),
Prof. dr Ivan Micić (Niš),
Prof. dr Dragan Stojanov (Niš),
Prof. dr Biljana Radovanović Dinić (Niš),
Prof. dr Saša Milenković (Niš),
Dr sc. Goran Cvetanović (Leskovac),
Prof. 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),
Prof. dr Ivica Lalić (Novi Sad),
Ass. dr sc. Marko Jevrić (Beograd),
Prim. dr sc. Mirjana Miljković (Leskovac),
Prim. mr sc. dr Stevan Glogovac (Niš),
Mr sc. dr Dejan Janjić (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: M53

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

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

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

Štampa:

SVEN - Niš

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:
www.sld-leskovac.com

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

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

Naslovna strana: **Gastrologija**

SADRŽAJ CONTENTS

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

121. Celijačna bolest

Celiac disease

**Saša Grgov, B. Radovanović Dinić, D. Benedeto
Stojanov, T. Tasić, I. Grgov, M. Sretenović**

127. Terapija tečnostima - pregled najnovijih podataka

Fluid therapy

Marija Jović, R. Mitić, S. Gavrilović, N. Pejčić

STRUČNI RADOVI

PROFESSIONAL ARTICLES

133. Procena detekcije covid-19 pneumonije kompjuterizovanom tomografijom (CT) kod pacijenata sa covid-19 intersticijske pneu- monije u odnosu na druge uzroke interstici- jumskih pneumonija

Evaluation of the detection of covid-19 pneumonia by computed tomography (CT) in patients with covid-19 interstitial pneumonia in relation to other causes of interstitial pneumonia

Lendita Kamberi, A. Kamberi, E. Antić

144. Komplikacije nakon implantacije osteosin- tetskog materijala i koštanih implantanata - rendgenološka prezentacija

Complication after implantation of osteosynthetic material and bone implants - x-ray presentation

**Rade R. Babić, M. Mladenović, S. Babić, K. Babić, N.
Babić, A. Jevremović**

149. Istraživanje efekata akupkture u kontroli bola u donjem delu leđa

Investigating the effects of acupuncture in the control of low back pain

Ljiljana Ilijev Vošić, R. Milutinović, E. Stojanović

PRIKAZ SLUČAJA

CASE REPORT

157. Hipoventilacioni sindrom gojaznih (Pickwиков sindrom)

Hypoventilation syndrome of the obese
(Pickwick's syndrome)

**Emilija Stanković, S. Mihajlović,
J. Petrović Kandić, M. Tikić**

EDUKACIONI RADOVI

EDUCATION WORK

165. Ciljno kontrolisana infuzija - TCI

Target controlled infusion - TCI

Slobodan Gavrilović, N. Pejčić, M. Jović

169. Kardinalni rendgenološki znaci preloma kosti

Cardinal X-ray signs of bone fracture

**Rade R. Babić, G. Stanković Babić, S. Babić,
K. Babić, N. Babić, A. Jevremović, M. Mladenović**

173. Upotreba D-manoze u lečenju i prevenciji infekcija urinarnog trakta

The use of D-mannose in the treatment and prevention of urinary tract infections

**Irena Ignjatović, A. Golubović,
S. Janković, M. Petković, A. Janković**

Uputstvo autorima

Instructions to authors

PREGLEDNI RADOVI

Primljeno: 16. VIII 2024
Prihvaćeno: 26. VIII 2024.

CELIJAČNA BOLEST

Saša Grgov¹, Biljana Radovanović Dinić², Daniela Benedeto Stojanov²,
Tomislav Tasić³, Ivan Grgov⁴, Milica Sretenović⁵

¹. VIP Medical, Leskovac

². Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

³. Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje gastroenterologije i hepatologije, Leskovac, Srbija

⁴. Opšta bolnica Leskovac, Služba hirurgije i traumatologije, Leskovac, Srbija

⁵. Klinički centar Niš, Klinika za pulmologiju, Niš, Srbija

SAŽETAK

Celijačna bolest (CB) ili netropska spru ili gluten senzitivna enteropatija (GSE) je hronična bolest koja se karakteriše netolerancijom glijadina kao frakcije glutena koji se obično nalazi u pšenici, raži i ječmu. Prevalencija bolesti iznosi 1%. Kod žena je nešto češća nego kod muškaraca. Etiologija CB se zasniva na imunološkom odgovoru na glijadin i na genetičkim faktorima. CB može biti simptomatska (klasična), atipična, asimptomatska, latentna i potencijalna. Simptomi mogu biti gastrointestinalni i ekstraintestinalni. Gastrointestinalni simptomi nastaju zbog malapsorpcije ili poremećaja motiliteta. Ekstraintestinalni simptomi su različiti: hematološki, neurološki, ginekološki, reumatološki. Za serološku dijagnozu koriste se antitela imunoglobulina A (IgA) na endomizijum glatkih mišića i transglutaminazu tkiva (najčešće korišćeni test). Međutim, 3-5% svih pacijenata sa CB ima nedostatak IgA. Stoga je određivanje ukupnog IgA pre testiranja na antitela poželjno kod pacijenata sa celijakijom. U slučaju IgA deficijencije treba primeniti IgG-DGPs (deamidirani glijadin peptidi). Genetička ispitivanja pokazuju da u CB najčešće se nađu HLA-DQ2 i HLA DQ-8 antigen. Gornja endoskopija sa najmanje 4 biopsije iz duodenuma smatra se standardnim kriterijumom za postavljenja dijagnoze CB. Kad se uzima 4 ili više biopsija iz duodenuma kod sumnje na CB detekcija ove bolesti se povećava sa 3,5% na 7,6%. Za histološku dijagnozu CB koristi se Marsh klasifikacija. Korelacija serologije i patohistologije je važna u pravilnoj dijagnostici CB. S obzirom na to da se dijagnoza CB postavlja dosta kasno, trebalo bi misliti na ovu bolest i na vreme je dijagnostikovati, što će uticati na njeno pravilno lečenje.

Ključne reči: celijačna bolest, etiologija, dijagnostika, lečenje

SUMMARY

Celiac disease (CD) or nontropical sprue or gluten sensitive enteropathy (GSE) is a chronic disease characterized by intolerance to gliadin, a fraction of gluten commonly found in wheat, rye and barley. The prevalence of the disease is 1%. It is somewhat more common in women than in men. The etiology of CD is based on the immune response to gliadin and on genetic factors. CD can be symptomatic (classic), atypical, asymptomatic, latent and potential. Symptoms can be gastrointestinal and extraintestinal. Gastrointestinal symptoms are due to malabsorption or motility disorders. Extraintestinal symptoms are different: hematological, neurological, gynecological, rheumatological ... For serological diagnosis, immunoglobulin A (IgA) antibodies to smooth muscle endomysium and tissue transglutaminase (the most commonly used test) are used. However, 3-5% of all CD patients have IgA deficiency. Therefore, determination of total IgA prior to antibody testing is desirable in patients with CD. In case of IgA deficiency, IgG-DGPs (deamidated gliadin peptides) should be used. Genetic tests show that HLA-DQ2 and HLA DQ-8 antigens are most often found in CD. Upper endoscopy with at least 4 biopsies from the duodenum is considered standard criteria for the diagnosis of CD. When 4 or more biopsies are taken from the duodenum in suspected CD, the detection of this disease increases from 3.5% to 7.6%. The Marsh classification is used for the histological diagnosis of CD. Correlation of serology and pathohistology is important in the correct diagnosis of CD. Given that the diagnosis of CD is made quite late, one should think about this disease and diagnose it in time, which will affect its proper treatment.

Key words: celiac disease, etiology, diagnosis, treatment

Uvod

Celijačna bolest (CB) ili netropska spru ili gluten senzitivna enteropatija (GSE) je hronična bolest digestivnog trakta koja se karakteriše ne-

tolerancijom glijadina, frakcije glutena rastvorljive u alkoholu. Gluten je protein koji se obično nalazi u pšenici, raži i ječmu. Kada pacijenti sa CB, koji imaju trajnu nepodnošljivost glutena, unose ove namirnice, javlja se imunološki posredovani inflamatorni odgovor koji oštećuje sluzokožu creva, što rezultira maldigestijom i

malapsorpcijom hranljivih materija i različitim spektrom kliničkih simptoma. U Evropi CB se javlja u jednog na 100-300 stanovnika, prevalencija bolesti iznosi 1%. Kod žena je nešto češća nego kod muškaraca. Može početi u periodu dojenja, perzistirati tokom čitavog detinjstva ako se ne leči, potom smanjiti u intenzitetu da bi se ponovo javili simptomi između treće i četvrte decenije života. Oko 20% pacijenata sa CB su stariji od 60 godina. Bolest se uglavnom kasno dijagnostikuje. Vreme od nastanka simptoma do postavljanja dijagnoze iznosi prosečno 11 godina. Na jednog dijagnostikovanog pacijenta dolazi 7 neprepoznatih (»fenomen ledenog brega«) [1].

Etiologija

CB nastaje kao rezultat kombinacije imunološkog odgovora na spoljne faktore (glijadin) i genetičkih faktora [2, 3].

Imunološki mehanizmi

Interakcija glijadina (rastvorljivog u alkoholu) u pšenici, ječmu i raži sa sluzokožom tankog creva je ključna za patogenezu celijakije. Transglutaminaza endogenog tkiva deamidira glutamin u glijadin, pretvarajući ga iz neutralnog u negativno naelektrisani protein. Pokazalo se da negativno naelektrisani glijadin indukuje interleukin 15 u ćelijama crevnog epitela, stimulišući proliferaciju prirodnih ćelija ubica i intraepitelnih limfocita da eksprimiraju NK-G2D, marker za prirodne T limfocite ubice.

Glijadin (kompleksna mešavina polipeptida bogatih prolinom i glutaminom dobijenih ekstrakcijom pšeničnog glutena alkoholom) može da izazove simptome i histološke promene u tankom crevu kada se daje pacijentima sa asimptomatskom CB. Antiglijadin antitela se često mogu identifikovati kod nelečenih pacijenata.

Za serološku dijagnozu CB koriste se antitela imunoglobulina A (IgA) na endomizijum glatkih mišića i transglutaminazu tkiva (najčešće korišćeni test). Međutim, 3-5% svih pacijenata sa celijakijom ima nedostatak IgA. Stoga je određivanje ukupnog IgA pre testiranja na antitela poželjno kod pacijenata sa CB.

Ćelijski posredovani imuni odgovori su takođe važni za patogenezu CB, što se vidi u prisustvu velikog broja CD8+ T limfocita u crevnom epitelu [4].

Genetički faktori

Genetika igra važnu ulogu u CB. Incidencija CB kod rođaka pacijenata sa ovom bolešću je značajno veća nego u opštoj populaciji. Prevalencija kod prvostepenih srodnika pacijenata sa CB je oko 10%. Konkordancija za bolest kod monozigotnih blizanaca približava se 75%, a oko 30% za srodnike u prvom stepenu.

Glijadin se vezuje za HLA-DQ2 heterodimere ili HLA-DQ8 heterodimere koji se nalaze kod 90-95% i 5-10% pacijenata sa CB, respektivno. HLA-DQ2 i HLA-DQ8 su prisutni na površini ćelija koje predstavljaju antigen u lamini propriji, a vezivanje gliadina dovodi do ekspresije proinflatornog citokina interferona gama i aktivacije CD4+ T limfocita.

Patofiziološki postoji jaka povezanost između CB i dva haplotipa humanog leukocitnog antigena (HLA) (DQ2 i DQ8). Oštećenje sluzokože tankog creva nastaje prezentacijom peptidnog glijadina koji se sastoji od 33 aminokiseline, od strane HLA molekula pomoćnim T ćelijama. Pomoćne T ćelije posreduju u inflamatornom odgovoru. Transglutaminaza endogenog tkiva deamidira glijadin u negativno naelektrisani protein, povećavajući njegovu imunogenost. Autoantitela na transglutaminazu tipa 2 (TG2) su obeležje CB. Odsustvo crevnih resica i produženje crevnih kripti karakterišu lezije sluzokože kod nelečene CB. Veliki broj limfocita infiltrišu epitel (intraepitelni limfociti). Uništavanje apsorpcione površine creva dovodi do maldigestivnog i malapsorpcionog sindroma [5].

Simptomi i znaci bolesti

CB može biti simptomatska (klasična), atipična, asimptomatska, latentna i potencijalna. Simptomi mogu biti gastrointestinalni i ekstraintestinalni.

Gastrointestinalni simptomi nastaju zbog malapsorpcije ili poremećaja motiliteta. Gastrointestinalni simptomi zbog malapsorpcije su:

simptomi nalik sindromu iritabilnog creva (IBS), dijareja (u 45-85% slučajeva), steatoreja, grčevi u trbuhu, pretakanje creva, pojačani gasovi, gubitak telesne mase. Gastrointestinalni simptomi zbog poremećaja motiliteta su: gorušica, regurgitacija, povraćanje, otežano gutanje hrane, bol u gornjem delu trbuha, zatvor.

Ekstraintestinalni simptomi su raznoliki. Hematološki poremećaji nastaju zbog nedostatka gvožđa, B12 i folne kiseline. Anemija je prisutna u 10-15% pacijenata. Mogu postojati biokemijski parametri poremećaja funkcije jetre, obično povišene vrednosti AST i ALT. Promene na koži i sluznicama se manifestuju pojavom dermatitis herpetiformisa, alopecije, aftoznih ulceracija usne duplje. Reumatološki poremećaji se javljaju u vidu artralgijsa i artritis. Ginekološki poremećaji se manifestuju kasnom menarhom, ranom menopauzom, infertilitetom i ponavljanim pobačajima. Neurološki poremećaji (u 8-14% slučajeva) se manifestuju ataksijom, parcijalnim konvulzijama, migrenom i perifernom neuropatijom. Drugi poremećaji su nizak rast, hroničan zamor, depresija [6].

Fizičkim pregledom se može naći timpanizam trbuha zbog distenzije intestinalnih vijuga ispunjenih tečnošću i gasom. Ascites se detektuje kod teže hipoproteinemije. Evidentan je gubitak u težini, smanjenje mišićne mase, ortostatska hipotenzija, periferni edemi, ekhimoze, hiperekatoza ili dermatitis herpetiformis, glositis, periferna neuropatija, pozitivan Chvostekov ili Trousseauov znak [1].

Dijagnoza CB

Laboratorijska ispitivanja

Kod CB može postojati elektrolitski disbalans: hipokalijemija, hipokalcijemija, hipomagnezija i metabolička acidoza. Malnutricija se manifestuje hipoalbuminemijom, hipoproteinemijom, hipoholesterolrijom i niskim nivoom karotena.

Anemija zbog nedostatka gvožđa, folata i vitamina B 12 može biti prisutna. Nizak nivo serumskog gvožđa je uobičajen. Sideropenijska

anemija je veliki izazov tokom ispitivanja etiologije. Verovatnoća da je sideropenijska anemija nastala kao posledica CB je 3%, što treba imati u vidu [7].

Serološka ispitivanja. Najosetljivija i najspecifičnija antitela za potvrdu CB su tkivna transglutaminaza IgA (tIgA), endomizijski IgA i retikulin IgA i korelišu sa stepenom oštećenja sluzokože. Kako je učestalost selektivnog nedostatka IgA veća kod pacijenata sa CB, potrebno je odrediti ukupne koncentracije IgA u serumu. Ako pacijent ima nedostatak IgA, može se izmeriti IgG tkivne transglutaminaze. IgA transglutaminazna antitela se preferiraju kao single test za detekciju CB u bilo kom dobu. U slučaju IgA deficijencije treba primeniti IgG-DGPs (deamidirani gliadin peptidi).

Prisustvo serumskog IgA antitela na endomizijum kod nelečene CB ima veću osetljivost i veću specifičnost od antitela na gliadin. Međutim, serumski IgA antiendomizijska antitela često postaju neotkrivena nakon 6-12 meseci povlačenja glutena. Perzistentno povišena IgA endomizijalna i antitela na transglutaminazu tkiva tokom 12 meseci obično ukazuju na lošu usklađenost sa ishranom bez gliadina.

Kod pacijenata na konstantnoj dijeti bez glutena savetuje se upotreba svih seroloških testova pri testiranju.

Seronegativna CB je prijavljena kod 6,4-9,1% pacijenata sa normalnom koncentracijom IgA u serumu. Međutim, ovi pacijenti su ili stariji ili imaju tešku bolest [8].

Genetička ispitivanja pokazuju da u CB najčešće se nađu HLA-DQ2 i HLA DQ-8 antigen. Promena strukture glutena (gliadina) i vezivanje na DQ 2 molekule antigen prezentujućih T limfocita dovodi do oslobađanja proinflammatoryh citokina, aktivacije autoreaktivnih B limfocita i stvaranje antitela na kompleks tkivne transglutaminaze i deaminiranog glutena [9, 10].

Radiološka ispitivanja tankog creva barijumom pomoći će u dijagnozi netretirane CB. Abnormalan radiografski nalaz uključuje dilataciju tankog creva, fragmentaciju ili flokulaciju barijuma u crevnom lumenu.

Endoskopija i biopsija. Endoskopski nalaz može biti redukcija mukoznih nabora tankog creva i mozaični prikaz mukoze. Gornja endoskopija sa najmanje 4 biopsije iz duodenuma smatra se standardnim kriterijumom za postavljenja dijagnoze CB. Kad se uzima 4 ili više biopsija iz duodenuma kod sumnje na CB detekcija ove bolesti se povećava sa 3,5% na 7,6%. Razlog za to je različita distribucija mukoznih promena u CB [11]. Za histološku dijagnozu CB koristi se Marsh klasifikacija [12, 13]:

0: odsustvo promena (normalna sluznica)

I: limfocitni enteritis – arhitektura sluznice deluje normalno, povećan je broj intraepitelih limfocita (> 30 na 100 enterocita)

II: limfocitni enteritis s hiperplazijom kripti - povećan broj intraepitelih limfocita plus povećana dubina kripti (hyperplasia kripti)

III: povećan broj intraepitelih limfocita, hiperplazija kripti plus vilusna atrofija (klasična promena u CB).

III. A - resice su skraćene i zdepaste;

III. B - resice su jasno atrofične ali se mogu prepoznati;

III. C - resice su odsutne ili rudimentarne, a sluznica nalikuje sluznici kolona

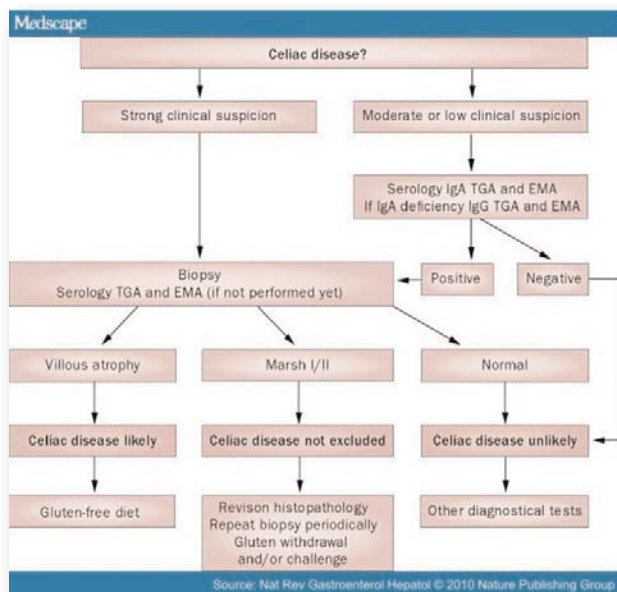
IV: Vilusna atrofija uz odsustvo limfocita: retko se sreće i tipično označava slabo reagovanje na dijetu.

Povećanje intraepitelnih limfocita u odsustvu vilusne atrofije na duodenalnim biopsijama (Marsh 1 histološki nalaz) nije specifično za CB, treba isključiti druge uzroke, pre svega *Helicobacter pylori* infekciju. Eradikacijom ove infekcije može se normalizovati broj intraepitelih limfocita u duodenumu. Stoga, treba uzeti istovremeno i biopsije želuca u cilju dokazivanja *Helicobacter pylori*.

Korelacija serologije i patohistologije u dijagnostici CB (slika 1)

- Ukoliko postoji vilusna atrofija (Marsh 3 A, B, C) i pozitivna serologija IgA TG2 ili IgG DGP (deaminovana glijadin peptidna) antitela, postavlja se definitivna dijagnoza CB

- Kod vilusne atrofije (Marsh 3 A,B,C) i negativne serologije, najverovatnije je CB
- Kod blage enteropatije (Marsh 1) i pozitivne serologije, potencijalna je CB
- Kod blage enteropatije (Marsh 1) i negativne serologije, najverovatnije nije CB
- U slučaju normalne mukoze i negativne serologije isključuje se CB.



Slika 1. Algoritam dijagnoze nekomplikovane CB (EMA, endomizijalna antitela; TGA, antitela tkivne transglutaminaze) [14].

Koga bi trebalo testirati na CB?

- Odraslim pacijentima sa simptomima, značima i laboratorijskim nalazima koji upućuju na malapsorpciju trebalo bi uraditi serologiju na CB
- Pacijentima sa neobjašnjivim povišenjem aminotransferaza treba isključiti CB
- Regularni skrining za CB kod tipa I dijabetesa

Diferencijalna dijagnoza

Mnogobrojna stanja moraju se diferencijalno dijagnostički isključiti, kao što je sindrom bakterijskog »overgrowth«, mikroskopski kolitis, Crohnova bolest, citomegalovirusna (CMV) infekcija, eozinofilni gastroenteritis, lamblijaza, IgA deficijencija, Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), enteropatija sa gubitkom proteina i drugo.

Seronegativna vilusna atrofija (SNVA) je često povezana sa CB. Uzroci mogu biti infekcije, imunološki posredovane bolesti, kao i neki lekovi (blokatori angiotenzin-2 receptora). U 18% slučajeva SNVA uzrok je nepoznat pri čemu je 72% pacijenata spontano normalizovalo duodenalnu histologiju i pored konzumiranja hrane sa glutenom. Stoga, kod SNVA se ne preporučuje empirijsko uvođenje dijeta bez glutena bez prethodnog detaljnog ispitivanja [15].

Tretman CB

Primarni tretman CB je dijeta [16]. Potpuna eliminacija proizvoda od žitarica koji sadrže gluten (uključujući pšenicu, raž i ječam) je od suštinskog značaja za lečenje [17]. Iako će većina pacijenata sa CB reagovati na ishranu bez glutena, uporni/ponavljajući simptomi postoje u najviše 20% pacijenata [18]. Relativno je teško postići potpuno izbegavanje proizvoda od žitarica koji sadrže gluten jer su određeni proizvodi, kao što je pšenično brašno, prisutni široko u ishrani. Da bi olakšala eliminaciju glutena iz ishrane, američka Uprava za hranu i lekove (FDA) objavila je pravila koja obezbeđuju jedinstvene definicije na etiketi hrane „bez glutena“ [18, 19]. Prema ovim pravilima, tako označena hrana mora da sadrži manje od 20 delova glutena na milion. Evropska unija i Kanada su primenile iste standarde [20].

Nakon početnog perioda izbegavanja, ovas se može ponovo uvesti u ishranu pacijenata sa CB. Ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog ponavljanja simptoma. Stalno je potrebno savetovanje pacijenata od strane lekara i dijetetičara kako bi se postigao uspeh u lečenju [1].

Mali procenat pacijenata sa CB ne reaguje na ishranu bez glutena. Kod nekih pacijenata koji ne reaguju na dijetu, kortikosteroidi mogu biti od pomoći. Kod pacijenata koji ne reaguju na kortikosteroide, moraju se isključiti druga komorbidna stanja, kao što su limfomi tankog creva [1].

Pažljivo treba proceniti pacijente koji pokazuju spor odgovor na dijetu bez glutena da bi se isključile nedoslednosti u ishrani i identifikovale druge specifične etiologije. Evaluacija obuh-

vata analizu ishrane, ponovnu serologiju i naknadne biopsije duodenuma.

Komplikacije CB

Rizik od maligne bolesti je povećan kod pacijenata sa CB. Ovi maligni tumori uključuju adenokarcinom orofarinksa, jednjaka, pankreasa, tankog i debelog creva i hepatobilijarnog trakta. Ostali maligniteti sa povećanom incidencijom kod pacijenata sa CB su T-ćelijski limfom povezan sa enteropatijom, koji ima lošu prognozu, i T- i B-ćelijski ne-Hodgkin limfom. Na nastanak limfoma može upućivati pojava bola u truhu, febrilnosti, opstrukcije creva, anemija, gastrointestinalno krvarenje i neobjašnjivi gubitak u telesnoj težini.

Studija u Švedskoj izvestila je o povećanom riziku od katarakte (odnos rizika = 1,28) kod pacijenata sa CB u poređenju sa kontrolnom populacijom odgovarajućeg uzrasta i pola [21].

Refraktorna CB se javlja kod otprilike 5% pacijenata uprkos strogom pridržavanju dijeta bez glijadina. Refraktornu celijakiju karakterišu simptomi malapsorpcije, gubitak težine, dijareja, nadutost u truhu i anemija. Refraktorna celijakija se deli na dva tipa: Tip 1 karakteriše normalan fenotip intraepitelnih limfocita, a tip 2 se karakteriše povećanim brojem intraepitelnih limfocita, verovatno zbog povećanja ekspresije epitelnog interleukina 15. Najpouzdanija metoda za razlikovanje ova dva tipa refraktarne celijakije je protočna citometrija T ćelija.

Zaključak

CB se odlikuje trajnim nepodnošenjem glutena, belančevine pšenice, ječma i raži i ima različiti spektar simptoma (»kameleonska bolest«). Po pravilu se kasno dijagnostikuje te na jednog dijagnostikovanog dolazi 3-7 neprepoznatih pacijenata (»fenomen ledenog brega«). Od pojave prvih simptoma do prve endoskopije prođe obično oko 5 godina i tada se najčešće ne uzmu biopsije iz duodenuma, koje bi bile od značaja u dijagnozi CB. Stoga, trebalo bi misliti na ovu bolest i na vreme je dijagnostikovati. To će uticati na pravilno lečenje CB jer se sada manji procenat pacijenata ispravno i na vreme leči.

Literatura

1. Goebel SU, Anand BS. Celiac disease (Sprue). Medscape reference 2019.
2. Green PH, Ledwohi B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (5): 1099-106.
3. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148 (6): 1175-86.
4. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36 (3): 219-21.
5. Martucciello S, Paoletta G, Esposito C, Lepretti M, Caputo I. Anti-type 2 transglutaminase antibodies as modulators of type 2 transglutaminase function: a possible pathological role in celiac disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75 (22): 4107-24.
6. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekblom A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease. A population based cohort study. *Neurology* 2012; 78 (8): 1401-7.
7. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia - A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 155(2):374-82.
8. Konopka E, Grzywnowicz M, Oralska B, Cielecka-Kuszyk J, Trojanowska I, Cukrowska B. Clinical utility of quantitative multi-antibody Polychrome immunoassays in the diagnosis of coeliac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(2):254-60.
9. Boggs W. Genetic testing might improve diagnosis of celiac disease. *Medscape Medical News*. September 10, 2013.
10. Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med* 2013; 11(1): 188.
11. Husnood N, Ahmed W, Shiwani MH. Duodenal biopsies for the diagnosis of coeliac disease: are we adhering to current guidance? *BMJ Open Gastro* 2017; 4: e000140. doi:10.1136/bmjgast-2017-000140.
12. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11: 1185-94. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.
13. Gruver AM, Lu H, Zhao X, Fulford AD, Soper MD, Ballard D, et al. Pathologist-trained machine learning classifiers developed to quantitate celiac disease features differentiate endoscopic biopsies according to modified marsh score and dietary intervention response. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 122. doi: 10.1186/s13000-023-01412-x. PMID: 37951937; PMCID: PMC10638821.
14. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The Spectrum of Celiac Disease: Epidemiology, Clinical Aspects and Treatment - Medscape - Apr 01, 2010.
15. Aziz I, Peerally MF, Barnes S-H, Kandasamy V, Whiteley JC, Partridge DG, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut* 66 (9): gutjnl-2016-312271.
16. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1175-86.
17. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health* 2019; 39(1):23-31.
18. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: practical guide for clinicians. *Can Fam Physician* 2018; 64 (6):433-8.
19. Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, Camarca ME, Natale C, Limongelli MG, et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1):54-60.
20. Benelli E, Zin A, Martellosi S. Celiac disease in children. *Minerva Pediatr* 2019; 71(1):39-46.
21. Mollazadegan K, Kugelberg M, Lindblad BE, Ludvigsson JF. Increased risk of cataract among 28,000 patients with celiac disease. *Am J Epidemiol* 2011; 174(2):195-202.

Primljeno: 27. VIII 2024.
Prihvaćeno: 28. VIII 2024.

TERAPIJA TEČNOSTIMA - PREGLED NAJNOVIJIH PODATAKA

Marija Jović, Radomir Mitić, Slobodan Gavrilović, Nada Pejčić

Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Intravenska terapija tečnostima osnovni je i često životno značajan pristup u lečenju bolesnika jedinice intenzivne nege (JIL) kao i u bolesnika kod kojih su indikovane velike hirurške intervencije. Stopa distribucije i eliminacije unete tečnosti zavisi od faktora kao što su: opšta anestezija, stres, dehidratacija bolesnika, starost bolesnika i vrednost arterijskog krvnog pritiska. Noviji radovi ističu ulogu i značaj endotelnog glikokaliksnog sloja mikrovaskularne cirkulacije (EGL) čiji integritet može biti narušen u mnogim patološkim stanjima. Neadekvatan izbor i količina tečnosti dovodi do dalje progresije već postojeće disfunkcije organa i pogoršanja opšteg stanja bolesnika.

Ključne reči: koloidi, kristaloidi, intravenske tečnosti

SUMMARY

Intravenous fluid therapy is a basic and often vital approach in the treatment of patients in the intensive care unit (ICU) as well as in patients from whom major surgical interventions are indicated. The rate of distribution and elimination of the ingested fluid depends on factors such as general anesthesia, stress, dehydration of the patient, age of the patient and the value of arterial blood pressure. Newer works highlight the role and importance of the endothelial glycocalyx layer of the microvascular circulation (EGL), whose integrity can be impaired in many pathological conditions. Inadequate choice and amount of fluid leads to further progression of already existing organ dysfunction and worsening of the patient's general condition.

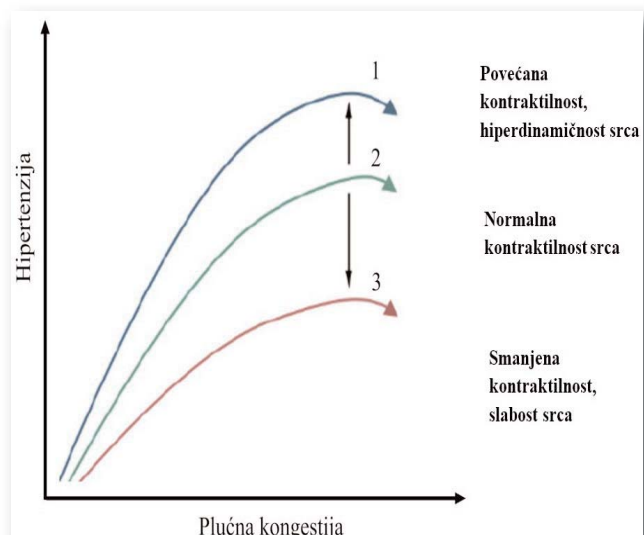
Key words: colloids, crystalloids, intravenous fluids

Fiziologija i patofiziologija telesnih tečnosti

Frank-Starlingov zakon cirkulacije ističe da fiziološki zdravo srce kompenzatorno povećanju dotoka krvi, povećava stopu srčanog rada i količinu tečnosti koju ispumpava (slika 1). Rezultat te srčane aktivnosti je adekvatna isporuka kiseonika do svih delova tela [1].

EGL (endotelni glikokaliksni sloj) može biti oštećen usled patoloških stanja organizma poput: sepse, stanja koja remete odnos reperfuzije tkiva, hemoragičnog šoka, traume, velikih abdominalnih hirurških intervencija ili jatrogeno usled rapidne infuzije tečnosti (naročito slanah rastvora). Pod ovim okolnostima, transkapilarni protok raste omogućavajući proteinima krvne plazme da napuste vaskularno korito. U kliničkoj slici razvija se hipovolemija, intersticijalni edem i disfunkcija organa. Cilj terapije tečnostima je obezbeđivanje perfuzije tkiva povećanjem

intravaskularnog volumena istovremeno sa otklanjanjem etiološkog faktora koji je doveo do tog oštećenja. Hitna nadoknada tečnosti je od vitalnog značaja za bolesnike u hipovolemičnom šoku koji je posledica hemoragije izazvane traumom ili velikom hirurškom intervencijom kao i za bolesnike sa velikim ekstravaskularnim gubitkom tečnosti usled sistemske inflamatorne reakcije, sepse ili opekotina [2].



Slika 1. Frank-Starlingov zakon cirkulacije

Adresa autora: Dr sc. Marija Jović, anesteziolog, Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija.

E-mail: mladenovicmarija@yahoo.com

Gubitak tečnosti lako može da se predvidi. Gubici preko urina, stolice, rane ili gastrične sukcije su merljivi. Gubici uzrokovani febrilnim stanjima, znojenjem, tahipnejom ili mehaničkom ventilacijom nisu merljivi a mogu relativno dugo da traju [3].

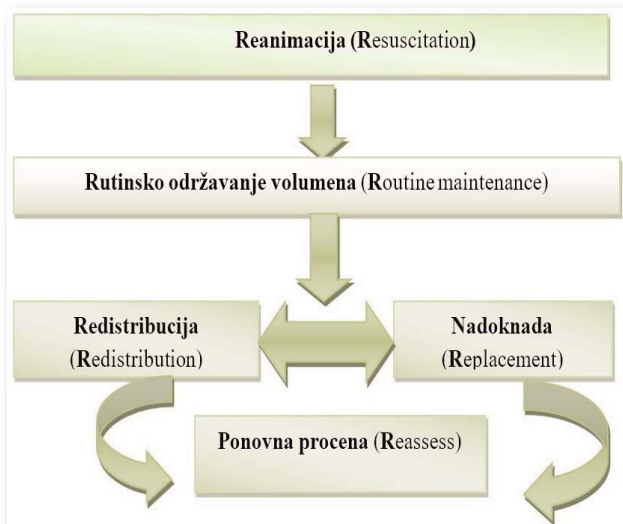
Pristup lečenju tečnostima nije univerzalan za sve bolesnike. Odluku o vrsti tečnosti koja se daje, volumenu, stopi infuzije i dužini lečenja potrebno je doneti u skladu sa trenutnim stanjem bolesnika, osnovnom bolešću i pratećim oboljenjima [3].

Odgovor organizma na unetu količinu tečnosti zavisiće od stanja kardiovaskularnog sistema, vremenskog perioda proteklog od nadoknade tečnosti do porasta intravaskularnog volumena i od periferne arterijske rezistencija organizma.

Ovaj rad je evaluacija novih podataka o kinetici telesne tečnosti i sastavu rastvora koji se kao intravenska infuzija koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a sve u cilju lakšeg izbora adekvatne vrste i količine tečnosti tokom nadoknade u bolesnika perioperativno i u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL).

„R” algoritam nadoknade

Novi stavovi [3] u terapiji tečnostima baziraju se na 5 „R” algoritmu nadoknade (slika 2) : reanimacija (Resuscitation), rutinsko održavanje (Routin maintenance), redistribucija tečnosti (Redistribution), nadoknada (Replacement) i procena stanja pacijenta (Reasses).



Slika 2. 5 „R” algoritam

Reanimacija. Klinički pokazatelji uspešne restitucije jesu vrednost srednjeg arterijskog pritiska ≥ 65 mmHg, diureza $\geq 0,5$ ml/kg/h i normalizacija nivoa laktata [3].

Racionalizacija unosa tečnosti. Dehidratacija bolesnika pre i nakon hirurške intervencije je česta i udružena je sa gladovanjem i pražnjenjem creva. Dugotrajno izgladnjivanje pogoršava opšte stanje dehidriranog bolesnika. Terapija tečnostima za cilj ima održavanje normovolemije i prevenciju preoperativne i postoperativne dehidracije čime se smanjuje rizik od novonastalog bubrežnog oštećenja. Otuda je indikovana u stanjima koja prethode oštećenju tkivne perfuzije ili slabljenju srčane kontraktilnosti kao i u bolesnika kod kojih unos tečnosti enteralnim putem iz nekog razloga nije moguć [4].

Zamena. Najčešća indikacija su stanja u kojima je bolesnicima neophodna nadoknada tečnosti kako bi se ispravio deficit vode ili elektrolita ili sprečio njegov nastanak usled visoke telesne temperature, mučnine, povraćanja i većih gubitaka preko ileostome [4].

Redistribucija. Unos veće količine tečnosti zahteva redistribuciju intravaskularnog volumena zbog rapidnog porasta priliva tečnosti u srce i cirkulaciju. Prekomerni unos tečnosti za posledicu može da ima razvoj intersticijalnog edema, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, zarastanja rane, koagulacije i razvoj kardiopulmonalnih komplikacija. Neke od studija nalaze vezu između prekomernog i nedovoljnog intraoperativnog unosa tečnosti u porastu stope morbiditeta i dužini lečenja bolesnika [3].

Sepsa je najčešći uzrok ovog stanja, ali i disfunkcija jetre, srčana ili bubrežna insuficijencija. Lečenje podrazumeva optimizaciju unosa i akumulacije tečnosti kao i mobilizaciju intersticijalne tečnosti [3].

Efikasnost terapije tečnostima (odnos količine unete tečnosti i tečnosti koja ispunjava krvne sudove) je 50-75% u bolesnika koji primaju infuziju. Zavisno od etiologije gubitka i kliničkog stanja bolesnika, ovaj odnos može imati vrednost i do 100 %. Pri padu arterijskog krvnog pritiska, kod početnih stanja akutnog krvavljenja ili pri uvodu u opštu anesteziju stopa

efikasnosti je 20-30%. Cilj nadoknade je održavanje euvolemije i izbegavanje hiper ili hipovolemije. Neophodno je praćenje volumenskog, hemodinamskog i elektrolitnog statusa kao i gubitaka [3].

Prava mera količine tečnosti u terapiji je i dalje predmet diskusije [1]. Ultrazvučni (Point of Care Ultrasound, POCUS) tzv. POKUS pregled, ima sve veću primenu [4].

Vrste intravenskih tečnosti

U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se rastvori kristaloida i koloida [1, 2].

Kristaloidi

Kristaloidi su rastvori koji procesom difuzije prelaze u intersticijum ubrzo nakon intravenske aplikacije [3] (tabela 1).

Vrsta tečnosti	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	HCO ₃ ⁻	laktat	Glukoza g/l	kalcijum	mosm/l	pH
plasma	135-145	100-110	3.5-5.0	22-26	-	4-7	2.2-2.6	280-295	7.35
0,9% natrijum hlorid	154	154	-	-	-	-	-	380	5
0,45% natrijum hlorid	77	77	-	-	-	-	-	154	-
5% glukoza	-	-	-	-	-	50	-	278	4.0
Hartmanov rastvor	131	112	5.4	29	29	-	1.8	279.2	6.5
Ringerov rastvor	147	156	4.2	-	-	-	2.2	309.4	-

Tabela 1. Rastvori kristaloida za nadoknadu tečnosti i elektrolita

Izotonični kristaloidi dele se na balansirane i nebalansirane rastvore. Balansirani rastvori imaju sastav približan sastavu krvne plazme ljudi (oko 300 mOsm/L) [5, 6].

Najširu primenu ima rastvor 0,9% natrijum hlorida. Novija ispitivanja pokazala su da ovaj rastvor sadrži hloride u koncentraciji većoj nego što je njihova koncentracija u plazmi (154 mEq/L naspram 100 mEq/l) a od nje se razlikuje i po koncentraciji natrijuma (154 mEq/L naspram 140 mEq/L). Smatra se blagim hiperto-

ničnim rastvorom ili nebalansiranim kristaloidnim rastvorom [5, 6].

Infuzija velike količine ovog rastvora može izazvati hiperhloremičnu metaboličku acidozu i oštećenje bubrega. Infuzija dva litra ovog rastvora tokom 1-2 sata u zdrave dobrovoljce izaziva pad glomerularne filtracije i renalnog protoka [7]. Noviji stavovi su da primena rastvora 0,9% natrijum hlorida obično ide sa postoperativnim komplikacijama nakon otvorene abdominalne hirurške intervencije. Koherentna studija [8] kojom je obuhvaćeno više od 20.000 bolesnika podvrgnutih nekardiološkim operacijama opisuje hiperhloremiju i porast stope smrtnosti u petini ispitanika. Druga studija kojom je obuhvaćeno više od 30.000 bolesnika [9] podvrgnuti velikoj abdominalnoj hirurgiji ističe nižu stopu mortaliteta usled primene balansiranih kristaloi-

da nego 0,9% rastvorom natrijum hlorida. Suprotno ovome, velika studija kojom se upoređivala primena balansiranih rastvora kristaloida i 0,9% rastvor natrijum hlorida u 13.347 bolesnika koji nisu bili kritičnog stanja, nije pokazala statistički značajne rezultate [10].

Mehanizam oštećenja bubrega započinje hiperhloremijom. Usled vazokonstrikcije afe-

rentnih krvnih sudova, inflamacije i edema dolazi do pada renalnog protoka i pada diureze [1]. Opisuje se da je pad renalnog klirensa za 35-40% viši nego pri primeni iste količine rastvora Ringer laktata ili Hartmanovog rastvora koji se kategorišu kao balansirani kristaloidni rastvori. Rezultati studije koja je obuhvatila 15.802 ispitanika kritičnog stanja potvrđuju da primena rastvora balansiranih kristaloida ima nižu incidencu većih bubrežnih oštećenja u poređenju sa primenom 0,9% rastvora natrijum hlorida [11]. Shaw i saradnici [9, 10] proučavali su terapijsku vezu između 0,9% rastvora natrijum hlorida i

drugih kristaloidnih rastvora. Bolesnici koji su primali 0,9% rastvor natrijum hlorida imali su veću incidencu metaboličke acidoze i akutne bubrežne insuficijencije (AKI). Semler i saradnici [12] objavljuju rezultate studije u kojoj su bolesnici tokom 30 dana lečenja primali isključivo kristaloidne rastvore ili 0,9% rastvor natrijum hlorida. Tridesetog dana je stopa smrtnosti i dijalize bila u porastu u grupi ispitanika koji su primali infuziju rastvora 0,9% natrijum hlorida.

Primena 0,9% rastvora natrijum hlorida svedena je na stanja hiponatremije ili hipohloremične metaboličke acidoze uzrokovane povraćanjem ili kao rastvarača pri intravenskoj aplikaciji leka [12, 13].

Novi stavovi su da su balansirani kristaloidni rastvori indikovani u stanjima sepse i tokom nadoknade volumena pri dehidrataciji. Imaju prednost u stanjima kod kojih je potrebno održavati intravaskularni volumen i elektrolite (opekotine, fistule, gastrointestinalne sonde, traume ili operacije). Nedostaci su razvoj perifernih edema i hemodilucija [13, 14].

Natrijum laktat iz rastvora Ringer laktata metaboliše se u jetri u bikarbonate. Bolesnici sa disfunkcijom jetre već imaju poremećen metabolizam laktata pa infuzija ovog rastvora dodatno akumulira natrijum laktat i tako povećava nivo laktata u krvi. Laktati se glukoneogenezom metabolišu u glukozu. Pošto metabolizam laktata u potpunosti zavisi od očuvanosti jetrine funkcije ovaj rastvor nije rastvor izbora u bolesnika sa hipoperfuzijom jetre ili insuficijencijom jetre [15].

Rastvor Ringer laktata je blago hipotoničan u odnosu na krvnu plazmu i može dovesti do stanja kao što su edem mozga ili povišeni intrakranijalni pritisak u bolesnika sa povredom mozga. Sadrži kalcijum, koji utiče na anti-koagulantni citrat važan u bolesnike sa dijaliznim kateterom, kao i na krvne produkte kada se daju preko istog venskog katetera dovodeći ih u rizik od pojave koagulacionih promena [16]. Kalijum, iako zastupljen u minimalnim količinama u ovim rastvorima kontraindikovani je u bolesnike sa već posto-

jećom hiperkalijemijom i u bolesnika sa transplantiranim bubregom i AKI [17]. Metabolička acidoza opisana u bolesnika koji su primili 0,9% rastvor natrijum hlorida posledica je hiperkalijemije nastale usled promene koncentracije ekstracelularnog kalijuma [18].

Hipotonični rastvori obuhvataju rastvor 5% glukoze, rastvor 0,45% natrijum hlorida i kombinaciju ovih rastvora. Glukoza utiče na osmolarnost, ali ne na tonicitet rastvora. Ona prolazi ćelijsku membranu pa ovi rastvori popunjavaju intracelularne deficite. Indikacije su stanja velikih intracelularnih gubitaka: dijabetična ketoacidoza, hiperosmolarni hiperglikemični sindrom ili korekcija hipernatremije. Hipotonični rastvori imaju kratko intravaskularno zadržavanje. Ne treba ih koristiti kao sredstvo nadoknade u stanjima hipovolemije. Redistribucija u centralni nervni sistem (CNS) može dovesti do porasta intrakranijalnog pritiska i cerebralnog edema pa su kontraindikovani u bolesnika sa traumatskim povredama mozga ili drugim poremećajima CNS-a. Prekomerna infuzija ili dugotrajna aplikacija ove grupe rastvora može razviti hiponatremiju.

Hipertonične rastvore 3% natrijum hlorida i 7,5% natrijum hlorida potrebno je davati kroz centralni venski kateter jer njihova osmolalnost izaziva hemolizu na mestu aplikacije. Zbog brze ekspanzije volumena, smanjenja edema, smanjenja intrakranijalnog pritiska i poboljšanja moždanog protoka indikovani su pri povredama mozga, opekotinama i u stanjima izražene hiponatremije [19].

Koloidi

Koloidi su rastvori koji se često u kliničkoj praksi smatraju bliski rastvorima hipertoničnih kristaloida [19, 20] (tabela 2).

Koloidni rastvor	Sastav	MM	pH	mOsmol/L
Haemaccel	Na, Ca, K, Cl	35.000	7.4	312
Hatastrach 6%	0,9% NaCl	450.000	5.5	310
Humani albumin 5%	NaCl (140-150 mmol/L)		7.4	Izotoni
Humani albumin 20%	NaCl (140-150)		5.5	Hipertoni

Tabela 2. Koloidni rastvori

Intravaskularno kontinuirano davanje rastvora koloida u periodu od 12 do 24 sata ima istu efikasnost kao i davanja rastvora kristaloida u trajanju 1 do 4 sata [20]. Administracija jednog litra rastvora koloida ima isti efekat na porast volumena telesne tečnosti kao i 3-4 litra rastvora kristaloida za isto vreme. Novije studije ističu da je odnos rastvora koloida naspram kristaloida 1: 1,4 [21].

Rastvor albumin A (67 kDa) je najčešći koloidni rastvor koji se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, za korekciju hipoalbuminemije, hipovolemije i u ranoj fazi lečenja septičnih bolesnika. Rastvori albumina mogu da sačuvaju EGL i renalnu funkciju u kritično obbolele bolesnike. Vodič savremenog lečenja sepse preporučuje primenu albumina kao dopunu terapiji kristaloidima u inicijalnoj nadoknadi tečnosti kada je bolesnicima potrebna velika količina kristaloida [22]. Koriste se često tokom velikih operacija, kao što su intervencije na jetri. Omogućavaju održavanje osmotskog koloidnog pritiska, očuvanje renalne funkcije i brži oporavak bolesnika [22, 23]. Retrospektivnom analizom [23] oko 20.000 bolesnika opisana je niža stopa mortaliteta u bolesnika koji su dobili albumine od onih koji nisu. Rastvor albumina kontraindikovao je u bolesnike sa cerebralnim povredama gde je opisan povećani rizik od smrtnog ishoda. Metaanaliza 14 studija (18.916 bolesnika) opisuje uspešnije rezultate lečenja albuminima u septičnih bolesnika [24]. Studija koja je upoređivala uspešnost tretmana bolesnika rastvorom natrijum hlorida i albumina tokom perioda od 28 dana opisala je da nema statistički značajnih razlika između grupa. Ovi rezultati objašnjeni su propustljivošću moždane barijere za albumine usled njihovog nedostatka u cerebralnom prostoru [25, 26]. Nasuprot trendu da se primenom albumina u septičnih bolesnika smanjuje mortalitet postoje kliničke studije i metaanalize koje nisu imale pozitivne rezultate [27, 28]. Većina autora saglasna je da su indikacije za primenu albumina: spontani bakterijski peritonitis, paracenteza velikog volumena, hepatorenalni sindrom i terapijska plazmaforeza. Ne treba ih da-

vati u cilju normalizacije plazma hipoalbuminemije u neuhranjenih teških bolesnika. Treba imati u vidu da albumini kao produkti krvne plazme nose potencijalni rizik za prenos infekcija. Retke su anafilaktičke reakcije pri primeni rastvora albumina [29].

Hidroksietilni skrob (HES) je rastvor široke kliničke primene. To je polusintetički koloid baziran na karbohidrate koji omogućava nepredvidljivu dužinu trajanja ekspanzije volumena, ali je praćen brojnim neželjenim efektima kao što su AKI, hepatotoksičnost, koagulopatije. Noliko studija ističu štetno dejstvo u bolesnika sa sepsom. Često se njegova primena dovodi u vezu sa koagulopatijom i AKI [28]. Treća generacija HES-a (tetraskračed) ima manju koncentraciju (6%) i molekularnu težinu 130 kDa. Koristi se u hemodinamski nestabilnih bolesnika i u bolesnika koji se podvrgavaju velikoj hirurgiji. Primena ovog preparata u savremenoj kliničkoj praksi je limitirana [30].

Monitoring tečnosti

Prekomerna količina tečnosti povećava stopu mortaliteta izazivajući srčane slabosti, plućni edem i poremećaj razmene gasova, crevnu disfunkciju, periferni edem koji otežava zarastanje rana i infekcije rane. Znaci i simptomi hipervolemije su: slab palpatoran periferni puls, plućna slabost, kratak dah, periferni edemi, distenzija vene jugularis i pojava patoloških srčanih tonova (S3) [31].

Potrebno je pratiti vrednosti centralnog venskog pritiska, pritiska u pulmonalnoj arteriji, varijacije udarnog volumena, pulsog pritiska, rizika od kolapsa donje šuplje vene [32].

Uspešnost lečenja često se definiše porastom krvnog pritiska ili srčanog rada, izmerene diureze $\geq 0,5$ mL/kg/h ili smanjenje nivoa laktata do graničnih vrednosti [31].

Dijabetes, hiperglikemija, prekomerna diureza doprinose hipovolemiji. Vrednosti natrijuma, kreatinina, laktata potrebno je meriti jednom dnevno u bolesnika nestabilnog stanja. Kalijum, hlor, magnezijum od velikog su značaja [32].

Zaključak

Odluku o vrsti tečnosti, volumenu, stopi infuzije i dužini lečenja donosi se u skladu sa trenutnim stanjem bolesnika, osnovnom bolešću i pratećim oboljenjima. POKUS pregled značajan je u titriranju doze infuzionih rastvora.

Literatura:

1. Timo M, Shaw DA, Joannidis MW. Fluids in the ICU: which is the right one?. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1603-12.
2. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous Fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:541-57.
3. Barlow A, Barlow B, Tang N, Shas MB, King EA. Intravenous Fluid Management in Critically ill Adults: a review. *Critical Care Nurse* 2020;40(6):17-26.
4. Ramsingh D, Bronshteyn YS, Haskins S, Zimmerman J. Perioperative Point-of-Care Ultrasound: From Concept to Application. *Anesthesiology*. 2020;132(4):908-16.
5. Heming N, Moine P, Coscas R, Annane D. Perioperative fluid management for major elective surgery. *BJS* 2020;107:56-62.
6. Zhou FH, Lin C, Mao Z, Ma PL. Normal saline for intravenous fluid therapy in critically ill patients. *Clin J Traumatol* 2018;21(1):11-5.
7. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST. A randomized, controlled double-blind crossover study on the effects of 2-L infusion of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18-24.
8. McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperhloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;117:412-21.
9. Shwan AD, Bagshaw SM, Goldstein SL. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.
10. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive care Med* 2014;40:1897-905.
11. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults: N Engl J Med 2018;378:819-28.
12. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-72.
13. Blumberg N, Cholette JM, Pietropaoli AP. 0.9% NaCl (normal-saline)-perhaps not so normal after all? *Transfus Apher Sci* 2018;57(1):127-131.
14. Messina A, Chiara R, Calabrò L, Zambelli L, Iannuzzi F, Molinari E et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care* 2021;25(43):1-14.
15. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous Fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(9):541-57.
16. Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth* 2018;120:384-96.
17. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care* 2016;20:59.
18. Weinberg L, Collins N, Van Mourik K, Tan C, Bellomo R. Plasma-lyte 148: a clinical review. *World J Crit Care Med* 2016;5(4):235-50.
19. Stanojević SS, Jukić M. Raspodjela tekućina i elektrolita u tijelu, acido-bazni status, održavanje homeostaze. U: Jukić M, Husedzinović I, Kvolik S, Kogler V, Perić M, Zuć J, autori. *Klinička anesteziologija* Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 290-311.
20. Gross W, Samarin M, Kimmons LA. Choice of fluids for resuscitation of the critically ill: what nurses need to know. *Crit Care Nurse* 2017;40(4):309-22.
21. Myles SP, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med* 2018;378:2263-74.
22. Frazee EN, Leedahl DD, Kashani KB. Key controversies in colloid and crystalloid fluid utilization. *Hosp Pharm* 2015;50(6):446-53.
23. Joannidis M, Weidemann CJ, Ostermann M. Ten myths about albumin. *Intensive Care Med* 2022;48:602-5.
24. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A et al. Fluids in sepsis and septic shock group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-55.
25. China L, Freemantle N, Forrest E. A randomized trial of albumin infusion in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384:808-17.
26. Finfer S, Bellomo R, Boyce N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive-care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
27. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 2013;30(7):512-18.
28. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 2018;46(6):997-1000.
29. Bolt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth* 2010;194(3):276-84.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901-11.
31. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int* 2019;96:52-7.
32. Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: a review of literature and guide for the clinician. *Am J Emerg Med* 2018;36:2093-102.

STRUČNI RADOVI

Primljeno: 12. II 2024.

Prihvaćeno: 27. VIII 2024.

PROCENA DETEKCIJE COVID-19 PNEUMONIJE KOMPJUTERIZOVANOM TOMOGRAGIJOM (CT) KOD PACIJENATA SA COVID-19 INTERSTICIJUMSKE PNEUMONIJE U ODNOSU NA DRUGE UZROKE INTERSTICIJUMSKIH PNEUMONIJA

Lendita Kamberi¹, Arta Kamberi², Eržika Antić³¹. American Hospital-Priština, KiM, Srbija². Univerzitetski klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM, Srbija³. Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni Fakultet, Travnik, Federacija Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Detekcija inflamatornih promena u plućima kod pacijenata sa oboljenjem COVID-19 se najčešće sprovodi kompjuterizovanom tomografijom visoke senzitivnosti. Tipična CT prezentacija COVID-19 pneumonije se karakteriše obostranim, multiplim, kružnim ili slivenim zonama denziteta „mlečnog stakla“. Ove promene su najčešće predilekcione lokalizovane subpleuralno, periferno i posteriorno, obično najobimnije u donjim režnjevima. Ponavljanim niskodoznim CT pregledima može se pratiti dinamika evolucije inersticijske pneumonije u kvalitativnom i kvantitativnom smislu.

Ciljevi ovog istraživanja su da utvrde inflamatorne promene u plućima kod pacijenata sa oboljenjem COVID-19 kompjuterizovanom tomografijom visoke senzitivnosti.

Metodologija istraživanja: U radu su prikazani najčešći nalazi na radiografijama pluća i kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša kod 125 pacijenata sa potvrđenim COVID-19.

Rezultati: Tipičan izgled CT nalaza ustanovljen je kod 31 (72%), indikovanih pacijenata na CT pregled. Neodređen izgled CT nalaza ustanovljen je kod 7 (17%), indikovanih pacijenata na CT pregled. Atipičan izgled CT nalaza ustanovljen je kod 3 (6%), indikovana pacijenta na CT pregled. Nalaz koji ne odgovara COVID-19 pneumoniji ustanovljen je kod 2 (5%) indikovanih pacijenata.

Zaključuje se da je CT je indikovao kod pacijenata sa respiratornim simptomima i znakovima kod COVID-19 potvrđenih pacijenata, sa normalnom ili pogoršanom radiografijom pluća i za praćenje promena kod pacijenata sa sporim oporavkom bolesti i regresijom nalaza na radiografiji. Skrining test kod asimptomatskih pacijenata za dijagnozu ili isključenje COVID-19 nije indikacija za kompjuterizovanu tomografiju kod COVID-19.

Ključne reči: COVID-19 intersticijska pneumonija, kompjuterizovana tomografija, tipičan izgled.

SUMMARY

The detection of inflammatory changes in the lungs in patients with the disease of COVID-19 is most often carried out by high-sensitivity computed tomography. The typical CT presentation of COVID-19 pneumonia is characterized by bilateral, multiple, circular, or confluent areas of "milk-glass" density. These changes are most often preferentially localized subpleural, peripheral and posterior, usually the most extensive in the lower lobes. Repeated low-dose CT examinations can monitor the dynamics of the evolution of inertial pneumonia in a qualitative and quantitative sense.

The goals of this research are to determine inflammatory changes in the lungs in patients with the disease of COVID-19 by high-sensitivity computed tomography.

Research methodology: The paper presents the most common findings on radiographs of the lungs and computed tomography (CT) of the chest in 125 patients.

Results: A typical appearance of CT findings was established in 31 (72%) patients indicated for CT examination. Indeterminate appearance of CT findings was established in 7 (17%) patients indicated for CT examination. An atypical appearance of CT findings was found in 3 (6%) patients indicated for CT examination. Findings that do not correspond to COVID-19 pneumonia were found in 2 (5%) patients indicated for CT examination.

It is concluded that CT is indicated in patients with respiratory symptoms and signs in confirmed COVID-19 patients, with normal or worsening lung radiography, and for monitoring changes in patients with slow disease recovery and regression of radiographic findings. A screening test in asymptomatic patients to diagnose or rule out COVID-19 is not an indication for computed tomography in COVID-19.

Key words: COVID-19 interstitial pneumonia, computed tomography, typical appearance.

Uvod

Prema zvaničnim podacima Svetske zdravstvene organizacije, od decembra 2019. godine, kada je epidemija izbila u gradu Vuhanu, u Kini, i ubrzo se proširila po celom svetu, tokom pandemije oboljenja COVID-19 (engl. Corona Virus Disease 2019), koja je zvanično proglašena 11. marta 2020. godine, umrlo je skoro 15 miliona ljudi, što je za 13 odsto više od uobičajenog broja umrlih u svetu za dve godine. Mišljenje SZO je da su mnoge države registrovale manji broj umrlih nego što je to zaista bio slučaj. Prema zvaničnim podacima SZO-a, ukupan prijavljeni broj preminulih u svetu je 5,4 miliona ljudi.

Dominantna manifestacija oboljenja COVID-19 je intrersticijumska pneumonija jako slična sa njegovim „prethodnikom“ iz iste grupe izazivača: SARS (engl. severe acute respiratory syndrome) i MERS (engl. Middle East respiratory syndrome). Povišena temperatura, malaksalost i kašalj su glavni simptomi COVID-19 infekcije. Prisutna je glavobolja, bolovi u mišićima, gušobolja, gubitak osećaja mirisa i ukusa, proliv, a u krvnoj slici leukopenija sa limfopenijom. Nekoliko dana od početka bolesti, javlja se otežano disanje, tj. osećaj „kratkog daha“, kao simptom koji ukazuje na respiratornu insuficijenciju uzrokovanu COVID-19 pneumonijom [9], [4].

Svaka respiratorna infekcija nastaje u kontaktu sa inficiranom osobom bez obzira na to da li ona ima simptome ili ne, pri čemu su za transmisiju najvažnije respiratorne kapljice dijametra većeg od 5-10 µm. Kapljice nastaju pri kihanju, kašljanju, govoru i pevanju, bez direktnog kontakta sa inficiranom osobom. Prenos aerolosom (najsitnijim česticama koje lebde u vazduhu), najčešći je način zaraze, naročito u uslovima dužeg eksponiranja osobe visokoj dozi aerosola u zatvorenom prostoru. Transmisija zaraze može biti i preko prljavih ruku koje su bile u kontaktu sa različitim čvrstim materijama kao što su metal, plastika, hartija, što je od velikog značaja za prenos infekcije u zdravstvenim ustanovama.

Dva do tri dana pre početka prvih tegoba, počinje infektivnost inficirane osobe, da bi već početkom sedmog dana bila najveća. Infektivnost postepeno opada narednih sedam do deset dana, pa se može desiti da PCR RNK test iz brisa nazo ili orofaringealne sluznice bude pozitivan mnogo duže, čak i do šest nedelja. Taj nalaz ne znači da je pacijent infektivan. Inkubacija traje od četiri do šest dana, ali se može desiti da bude od dva do 14 dana, ili nešto duže. Najčešće se od četvrtog do šestog dana razvija infekcija, asimptomatska ili simptomatska.

U najvećem broju slučajeva (oko 80%), u kliničkoj slici se javlja ceo dijapazon simptoma od asimptomatskih oblika i blagih formi oboljenja, do težih kliničkih slika, ponekad životno ugrožavajućih, najčešće kod starijih, i kod osoba sa nekim hroničnim obolenjima, komorbiditetima. Mogu se javiti teške respiratorne insuficijencije praćene sepsom, septičkim šokom i multiorgan-skom disfunkcijom.

U kontaktu sa čovekom ovaj virus dovodi do celog spektra raznovrsnih kliničkih manifestacija odnosno multisistemske prirode bolesti, što govori o njegovoj specifičnosti.

Vezujući se svojim spajk glikoproteinom (S) za metalopeptidazu angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE-2), SARS-CoV-2 napada ćelije domaćina. Ovaj funkcionalni receptor je ubikvitiran i prisutan u različitim tkivima ljudskog organizma. Prisutan je najčešće u oralnoj i nazalnoj mukozi, nazofarinksu, plućima, ali se može javiti i u bubrezima, mozgu, srcu, slezini, jetri, želucu, tankom crevu, kolonu, limfnim čvorovima, timusu, koštanoj srži.

U alveolarnim epitelnim ćelijama pluća, COVID -19 se najviše vezuje. Može se vezivati i za receptore u endotelnim i mišićnim ćelijama arterija i vena u svim organima. Nakon toga dolazi do hiperkoagulabilnosti, sistemske koagulopatije sa najčešćim (multisistemskim) tromboembolijskim komplikacijama. Inficirani domaćin daje imuni odgovor, dovodeći do hiperinflatornog sindroma, koje nazivamo citokinske „oluje“. Javlja se ekstremna koncentracija proinflatornih citokina, slične faktoru tumorske nekroze-alfa (TNF-α), nekih interleukina (pose-

bito IL-6) i hemokina, koje uzorkuju mnoga organska oštećenja.

Klinička slika COVID-19 se ispoljava kombinacijom udruženih, raznovrsnih, konstitucionalnih (opštih) simptoma, uz simptome i znake obojelelog respiratornog trakta, ali i drugih organa. Javljaju se oštećenja srca i krvnih sudova, koagulacijskog statusa (hiperkoagulabilnost), bubrega, jetre, digestivnog trakta, očiju, mnoge kožne promene, pa se zato ova bolest označava kao multisistemska bolest različitih organskih sistema.

Kompjuterizovana tomografija (CT)

Kompjuterizovanom tomografijom (CT) se uočavaju promene u parenhimu pluća koje su karakteristične za intersticijsku pneumoniju virusne etiologije i to kod velikog broja pacijenata [13]. Obostrane, multiple, kružne ili slivene zone denziteta „mlečnog stakla“, dominantno lokalizovane subpleuralno/periferno i posteriorno, koje su najobimnije u donjim režnjevima, predstavljaju tipičnu CT prezentaciju COVID-19 pneumonije. [24]. U kasnijem stadijumu se mogu razviti i konsolidacije.

Kompjuterizovana tomografija je senzitivnija od PCR testa u detekciji COVID-19 infekcije [17], [2], jer u velikom procentu detektuje promene u plućima i kod asimptomatskih pacijenata [10], pa se prema dostupnim vodičima kliničke prakse, ne preporučuje rutinska primena CT-a kod svih pacijenata [15].

Radiografija pluća, je jako zastupljena u trijaži i praćenju i opservaciji pacijenata sa COVID-19 oboljenjem, bez obzira što je manje senzitivna od CT-a, naročito u ranom stadijumu i kod lakših kliničkih oblika bolesti.

Međutim, CT je metoda prvog izbora u praćenju teških i slabo pokretnih pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege. CT metoda je jako dostupna, jednostavnog, kratkotrajnog i bezbednog izvođenja, male ekspanencijalne doze zračenja za pacijenta [9]. Intenzivna retikularna šara je najranija radiološka manifestacija, koja se na rendgenskom snimku pluća može videti.

Tehnika CT pregleda

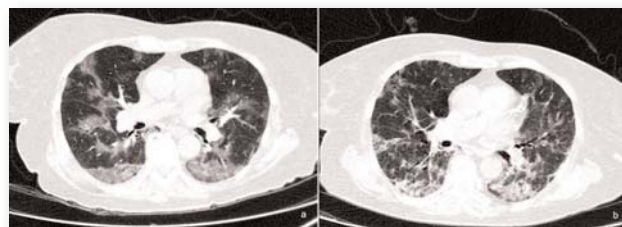
Standardni protokol pregleda kao nativni CT pregled grudnog koša, još od početka epidemije u Kini, se zbog brže, jednostavnije i bezbednije primene za osoblje i pacijente primenjivao na osnovu prethodnih iskustava sa epidemijama SARS-a i MERS-a.

CT pregled bez intravenskog davanja jednog kontrasta, kao metoda korišćena je u celom svetu [18]. Ova tehnika snimanja je postala široko zastupljena u radiološkoj praksi tokom pandemije COVID-19 oboljenja. Niskodoznom tehnikom ekspanencijalna doza zračenja se smanjuje na manje od 1 mSv, u poređenju sa 5-10 mSv. To je doza koju pacijent primi prilikom standardnog CT pregleda grudnog koša [11].

CT pregled sa intravenskim davanjem jednog kontrasta, po protokolu za pulmoangiografiju se radi u slučajevima kliničke sumnje na plućnu emboliju, koja se sa značajnom učestalošću javlja kod obolelih od COVID-19 pneumonije [12].

Inflamatorne promene su najrasprostranjenije u proseku oko 10. dana od pojave simptoma, a posle 14. dana se javlja postepena regresija u broju inflamatornih promena i rasprostranjenosti [22].

Kod nekih pacijenata sa nepovoljnim kliničkim tokom, radiološka slika se pogoršava posle 14. dana, zbog pojave novih slivenih zona denziteta „mlečnog stakla“. Nakon toga javlja se akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), kao posledica najverovatnije generalizovanog pulmonalnog mikrovaskularnog opstruktivnog trombo-inflamatornog sindroma [21].



Slika 1. Evolucija COVID-19 pneumonije

Na slici 1. prikazana je evolucija COVID 19 i uporedni prikaz CT nalaza, 11. dana („pik“) (a), i 29. dana od pojave simptoma (organizujuća pneumonija) (b).

Tokom CT praćenja mogu da se vide samo promene denziteta „mlečnog stakla“, dok izostaje konsolidacija kod asimptomatskih pacijenata i pacijenata sa blažom kliničkom slikom.

Nakon šest meseci kontrolnim CT pregledom više od trećine bolesnika koji su bili hospitalizovani zbog COVID-19 pneumonije se detektuju fibrozne promene u plućima, kao kasne sekvele [8].

Procena verovatnoće Covid-19 pneumonije u odnosu na druge uzroke intersticijskih pneumonija

Kod intersticijskog pneumonitisa, se javljaju obostrane, multifokalne, kružne i slivene zone denziteta „mlečnog stakla“. Konsolidacije se javljaju nešto kasnije i one su periferne/subpleuralne lokalizacije, najviše posteriorno u donjim režnjevima. Kod COVID-19 pneumonije CT-om sve ove promene se tipično vizualizuju. Ove promene u plućima mogu biti lobularne (kružne zone), subpleuralne (slivene zone), ili difuzne.

Kod COVID-19 pneumonije ne očekujemo prisustvo ekskavacije/kavitacije i nodularne lezije u parenhimu pluća. Samim tim nema ni uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova, ni pleuralnog izliva [14].

Da bi se dijagnostikovala COVID-19 pneumonija koriste se određeni kriterijumi tipičnog i atipičnog CT nalaza. U odnosu na intersticijske pneumonije druge etiologije, postoje tri sistema gradiranja u postavljanje prave diferencijalne dijagnoze:

- RSNA (engl. Radiological Society of North America) [18],
- CO-RADS [14] i
- COVID-RADS [17],

od kojih su prva dva najčešća u kliničkoj praksi. [1]

U diferencijalnoj dijagnozi COVID-19 pneumonije mogu se javiti i druge intersticijske pneumonije različite etiologije, manifestujući se promenama denziteta „mlečnog stakla“, kao što su:

- virusne (influenca tip A, adenovirus, respiratorni sincicijalni virus, SARS, MERS),

- atipične bakterijske pneumonije (mikoplazma, hlamidija),
- retka oportunistička gljivična *Pneumocystis jiroveci* pneumonija,
- hipersenzitivne, eozinofilne i lipoidne pneumonije,
- oštećenja pluća prouzrokovana upotrebom nekih lekova i narkotika, i dr. [7].

Za postavljanje prave dijagnoze važno je znati razlike u kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i tipičnoj radiološkoj prezentaciji kod COVID-19 i drugih intersticijskih pneumonija. One su različite zbog predilekciono subpleuralne i periferne distribucije inflamatornih promena u plućima.

Sistemi bodovanja (scoring) obima i težine kovid-19 pneumonije na osnovu CT nalaza i radiografije

Postoje različiti sistemi bodovanja (engl. scoring) koji se koriste za procenu obima i težine pneumonije CT-om i radiografijom predloženi od strane mnogih autora [20].

Pan i saradnici, su u studiji CT Severity Scoring System opisali sistema bodovanja kod rasprostranjenosti promena u plućima kod ARDS-a. Sistem bodovanja se zasniva na vizuelnoj, semikvantitativnoj proceni procentualne zahvaćenosti parenhima pluća zapaljenskim promenama. Na osnovu ovog sistema bodovanja procenjuje se obuhvat svakog od pet lobusa pluća na skali od 0 do 5 i to:

- 1 bod podrazumeva da je inflamatornim promenama obuhvaćeno manje od 5% parenhima lobusa;
- 2 boda, da je inflamatornim promenama obuhvaćeno između 5% i 25% parenhima lobusa;
- 3 boda, da je inflamatornim promenama obuhvaćeno između 26% i 49% parenhima lobusa;
- 4 boda, da je inflamatornim promenama obuhvaćeno između 50% i 75% parenhima lobusa;
- 5 bodova da je inflamatornim promenama obuhvaćeno više od 75% parenhima lobusa.

Ukupan broj bodova, CT skor, može se kretati od 0 do 25 [13].

Postoji druga grupa autora koja je predložila drugačiji, ali ipak sličan i vrlo jednostavan način bodovanja, sa skalom od 0 do 4.

Ona se razlikuje od prethodnog po tome što ne postoji kategorija obuhvaćenosti do 5%, već:

- 1 bod podrazumeva obuhvaćenost do 25% parenhima lobusa;
- 2 boda podrazumevaju obuhvaćenost između 26% i 50%;
- 3 boda ukazuju na obuhvaćenost između 50% i 75%; dok
- 4 boda podrazumeva obuhvaćenost veću od 75% [5].

Ukoliko se pomnože bodovi sa pet (ukupan broj lobusa pluća) dobiće se mogući raspon skora od 0 do 20. Kombinacijom procene procentualne obuhvaćenosti parenhima pluća, u segmentima ili lobusima, sa tipom zapaljenjskih promena, jesu složeniji sistemi bodovanja. Ukoliko jenu pitanju konsolidacija ona nosi dvostruko veći broj bodova u odnosu na promene denziteta „mlečnog stakla“. U odnosu na dva prethodno navedena sistema bodovanja, množenjem broja bodova za svaki plućni lobus i sabiranjem tih bodova dobijaju se veće vrednosti ukupnog, kao i maksimalnog skora [23].

Verovatnoća COVID-19 pneumonije prema CT prezentaciji (RSNA) kriterijumi:

Tipična kategorija za visoko specifičnu COVID-19 pneumoniju, daje CT sliku (RSNA):

- periferne, bilateralne promene, denziteta „mlečnog stakla“, sa ili bez konsolidacije ili vidljivih lobularnih septi (znak „popločavanja“),
- multifokalne kružne promene denziteta „mlečnog stakla“, sa ili bez konsolidacije ili vidljivih lobularnih septi (znak „popločavanja“),
- „obrnuti halo“ znak ili drugi znaci organizujuće pneumonije (vidljivi u kasnijem stadijumu bolesti).

Neodređena kategorija za nespecifičnu COVID-19 pneumoniju, daje CT sliku odsustva CT znakova i prisustvo:

- perifernih, difuznih, perihilarnih, ili unilateralnih promena, denziteta „mlečnog stakla“, sa ili bez konsolidacije nespecifičnih oblika i distribucije;
- nekoliko vrlo malih zona denziteta „mlečnog stakla“ koje nisu kružnog oblika niti periferne distribucije.

Atipična neuobičajena ili neobjavljena za COVID-19 pneumoniju, daje CT sliku:

- odsustvo tipičnih ili neodređenih znaka i prisustvo izolovanih lobarnih ili segmentnih konsolidacija, bez promena denziteta „mlečnog stakla“,
- diskretni, sitni nodusi (centrolobularni),
- kavitacije,
- zadebljnje intralobularnih septi sa pleuralnim izlivom.

Verovatnoća COVID-19 pneumonije prema CT prezentaciji (CO-RADS) kriterijumi:

- Kategorija 0 - nije za interpretaciju CT pregled je insuficijentan za interpretaciju CO-RADS;
- Kategorija 1 - vrlo niska, normalan nalaz ili odsustvo CT znaka infekcije;
- Kategorija 2 - niska, tipičan CT nalaz za druge infekcije, a ne za COVID-19 pneumoniju;
- Kategorija 3 - nesigurna, promene kompatibilne sa oboljenjem od COVID-19 pneumonije ali takođe prisutne i kod ostalih oboljenja;
- Kategorija 4 - visoka, suspektna na COVID-19;
- Kategorija 5 - vrlo visoka, tipična za COVID-19, promene denziteta „mlečnog stakla“, sa ili bez konsolidacije u subpleuralnim delovima pluća, i multifokalna bilateralna distribucija;
- Kategorija 6 - dokazana, pozitivan PCR test, na SARS - CoV-2.

Aksijalni presek na slici (2a) pokazuje da je u svim lobusima zahvaćeno >25% parenhima (3 boda), stoga ukupan CT severity score je procenjen na 15/25.

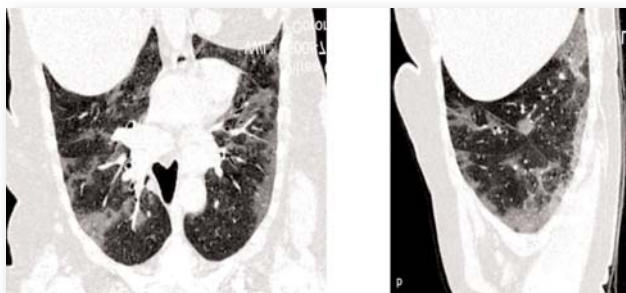
Da bi se utvrdio stepen zahvaćenosti COVID-19 pneumonije na rendgenografiji

mogu se koristiti različiti načini bodovanja. Vizuelno procenjivanje stepena zahvaćenosti svakog plućnog krila zapaljenskim promenama je najjednostavniji i prikazuje se na skali od 1 do 4:

- 1: <25%;
- 2: 25-50%;
- 3: 26-75%; i
- 4: >75%),

Zbir bodova za oba plućna krila kreće se u rasponu od 0 do 8 [20].

Često se navodi i sistem bodovanja kojim se tumači i objašnjava glavni tip zapaljenskih promena, a ne samo njihovo prisustvo, prema italijanskim naučnicima iz Breše koji su publikovali CXR takvo istraživanje (engl. Chest X-Ray) ili Brixia [3]. Po klasifikaciji ovih autora, oba plućna krila se dele na po tri plućna polja (gornje, srednje i donje), što čini ukupno 6 plućnih polja.



Slika 2. Koronarni (a) i sagitalni (b) presek CT pregleda pacijenta

U svakom plućnom polju se razmatra, tumači i analizira prisustvo tri tipa zapaljenskih promena:

- intersticijsko zapaljenje (1 bod),
- mešovito intersticijsko zapaljenje i konsolidacija (2 boda), i
- dominantno prisustvo konsolidacija (3 boda).

Na osnovu svega toga dolazi se do ukupnog broja bodova koji se najčešće kreće u rasponu od 0 do 18 [3]. Američki autori su predložili jedan praktičniji, jednostavniji sistem koji se primenjuje u Chest Severity Score sistemu. U ovom sistemu tumači se prisustvo zapaljenskih promena u svakom od tri plućna polja (gornje, srednje i donje), u oba plućna krila, pa raspon skora može ići od 0 do 6 [19].

CT volumetrija kao kvantitativna metoda se može koristiti za precizniju procenu procentualnog obima plućnog parenhima zahvaćenog pneumonijom. Ona na taj način egzaktno pokazuje volumen parenhima pluća zahvaćen zapaljenskim promenama, i volumen očuvanog parenhima. Ova metoda može se izvesti manuelno, poluautomatski ili automatski. Brojni algoritmi ovih metoda zasnovani su na principu veštačke inteligencije koji se kao testirani i primenjuju. [29], [30]. Ukoliko je 25% ili više od tog procenta volumena parenhima pluća zahvaćen zapaljenskim promenama, vizualizovan CT-om, najčešće najčešće se radi o respiratornoj insuficijenciji, pa je neophodna terapijska primena kiseonika [6]. Praksa je pokazala da su pacijenti sa težom kliničkom slikom i nepovoljnim ishodom imali multilobularnu i difuznu distribuciju zapaljenskih promena. Zapaljenske promene su bile sa prosečno većim CT skorom, koji je nastavljao naglo da raste sledećih nekoliko dana, prelazeći u ARDS [13].

Skrining test kod asimptomatskih pacijenata za dijagnozu ili isključenje COVID-19 nije bila indikacija za kompjuterizovanu tomografiju kod COVID-19.

Kod pacijenata u ovom istraživanju CT je bio indikovao:

- kod pojave respiratornih simptoma i znakova kod COVID-19 potvrđenih pacijenata ali sa normalnom radiografijom pluća;
- kod pogoršanja kliničke slike i radiografskog nalaza kod pacijenata koji su bili pod terapijom;
- kod mogućih potencijalnih komplikacija kao što su plućna tromboembolija, edem pluća, bakterijska superinfekcija, pneumotoraks;
- za praćenje promena kod pacijenata sa sporim oporavkom bolesti i regresijom nalaza na radiografiji;
- kod pacijenata oporavljenih od COVID-19 sa poremećenom plućnom funkcijom.

Cilj ovog istraživanja je procena detekcije COVID-19 neumonije kompjuterizovanom tomografijom (CT) kod pacijenata sa covid-19 intersticijske pneumonije u odnosu na druge uzroke intersticijskih pneumonija

Metodologija istraživanja

U radu su prikazani najčešći nalazi na radiografijama pluća i kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša kod 125 pacijenata sa potvrđenim COVID-19, lečenih u Američkoj bolnici, Priština KiM u period od pojave COVID-19 2020. do jula 2023. godine. Korišćeni su svi dostupni podaci iz ovog perioda. Podaci su razvrstavani u zavisnosti od spektra promena koje su detektovane tokom epidemije.

Nalazi su razvrstani u odnosu na imaging metode u dijagnostici promena kod COVID-19 nađene radiografijom i kompjuterizovanoj tomografijom (CT).

Statistička analiza

Statistička analiza je uključivala deskriptivne podatke i procenu rezultata. Statistički značaj i intervali poverenja su izračunati korišćenjem kompjuterizovanog statističkog softvera (SPSS, verzija 12; SPSS, Čikago, Illinois, SAD). P-vrednost manja od 0,05 ukazuje na statističku značajnost. Dijagnostička efikasnost UZ je procenjena korišćenjem intervala poverenja od 95%

Rezultati

Kod 43 pacijenata (34,00%) od svih ispitanika (125) koliko ih je bilo u ovom istraživanju, indikovano je CT grudnog koša.

CT pregled grudnog koša je rađen nativno na presecima od 1 do 2,5mm sa istim rastojanjem. Pregled je kod svih rađen na presecima od 1mm.

U načinu opisivanja CT nalaza kod pacijenata Covid-19 pneumonije u Američkoj bolnici, Priština, KiM, date su preporuke za njihovu radiološki klasifikaciju.

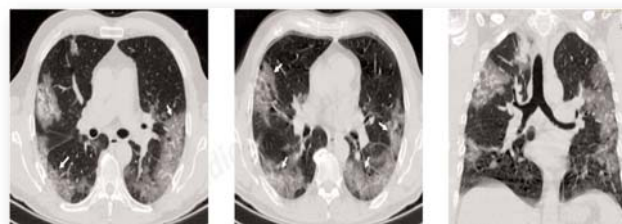
Tipičan izgled CT nalaza ustanovljen je kod 31 (72%), indikovanih pacijenata na CT pregled.

CT nalaz opisuje:

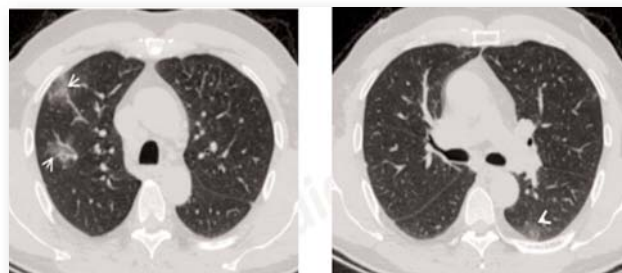
- Periferni bilateralni GGO sa vidljivim intra lobularnim linijama “kaldrma”
- Multifokalni, kružni GGO sa ili bez konsolidacijama ili vidljivih intralobularnih linija
- Inverzni halo znak ili nalazi organizujuće pneumonije (viđaju se u kasnijoj fazi bolesti).

Na osnovu CT nalaza zaključak izveštaja je da: “Prisutne su radiološke karakteristike uobičajene za COVID-19 pneumoniju. Drugi procesi kao što su influenza ili organizujuća pneumonija, kao i toksični efekat lekova ili bolesti vezivnog tkiva mogu dati sličan radiološki nalaz (Cov19 Tip.)

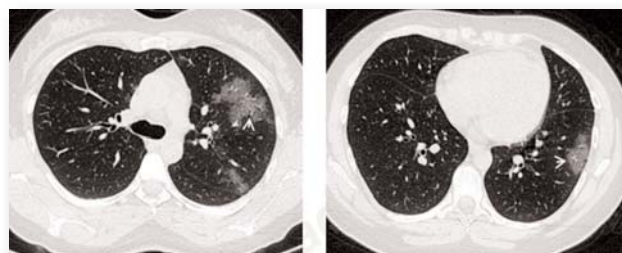
Kod većeg broja pacijenata CT nalaz u početku bolesti je najčešće normalan. Međutim, ovi nalazi u ranoj fazi bolesti ne isključuju mogućnost COVID-19, jer pojava simptoma Mlečno staklo (“ground glass” - GGO) dostiže maksimum između 6. i 13. dana. Sa napredovanjem simptoma i bolesti povećava se učestalost konsolidacija, inverznog halo znaka ili nalaza organizujuće pneumonije, koji se viđaju u kasnijoj fazi bolesti. Većina (90%) naših pacijenata su imali tipičan CT nalaz sa perifernim ground glass (GGO) promenama i/ili konsolidacijama.



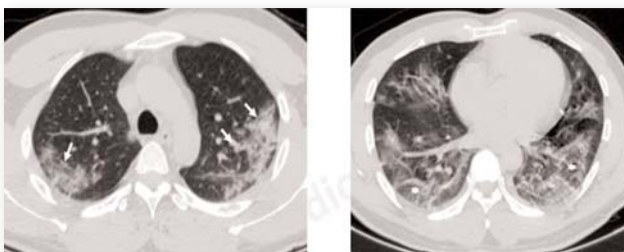
Slika 3 (a,b,c) Tipičan CT nalaz – Periferni bilateralni ground glass promene (GGO) (Cov19Tip)



Slika 4 (a, b) Tipičan CT nalaz: Multifokalni, kružni GGO (Cov19Tip)

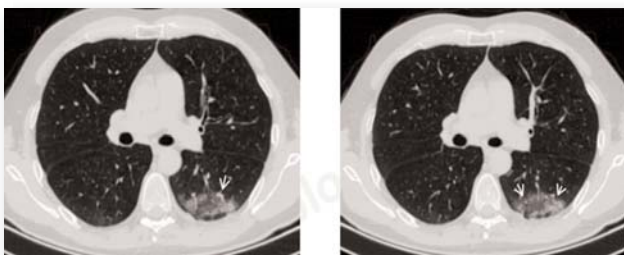


Slika 5 (a, b) Tipičan CT nalaz: Obostrane GGO promene sa izgledom “crazy paving” sa vidljivim intralobularnim linijama “kaldrma” (Cov19Tip)

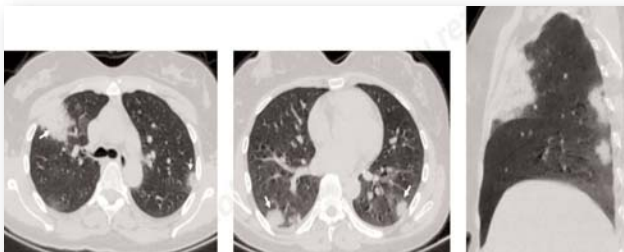


Slika 6 (a,b) Tipičan CT nalaz: Subpleuralne konsolidacije (Cov19Tip.)

Na slici 6. dat je prikaz tipičnog CT nalaza obostrane subpleuralne konsolidacije uz diskretnan ground glass - organizujuća pneumonija dve nedelje nakon prvih simptoma.



Slika 7(a,b) Tipičan CT nalaz: Inverzni halo znak u levom donjem režnju (Cov19Tip.)



Slika 8(a,b,c) Tipičan CT nalaz: Segmentna konsolidacija sa znakom bronhograma u desnom gornjem režnju i kružne promene obostrano (Cov19Tip.)

Neodređen izgled CT nalaza ustanovljen je kod 7 (17%), indikovanih pacijenata na CT pregled.

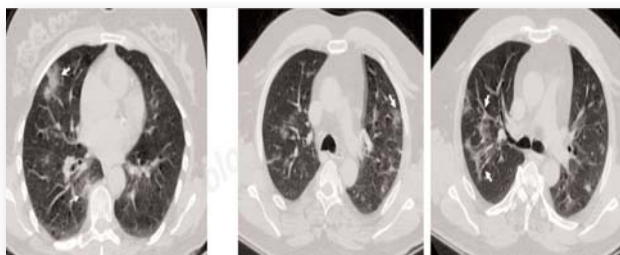
CT nalaz opisuje:

Primećeno je odsustvo tipičnih karakteristika CT nalaza ali su prisutni:

- Multifokalni, difuzni, perihilarni ili jednos-trani GGO sa ili bez konsolidacije, bez kružnog GGO i periferne distribucije.
- Difuzni GGO se viđa kod COVID-19, ali može da se vidi i u drugim brojnim oboljenjima (Hipersenzitivni pneumonitis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, difuzno alveo-

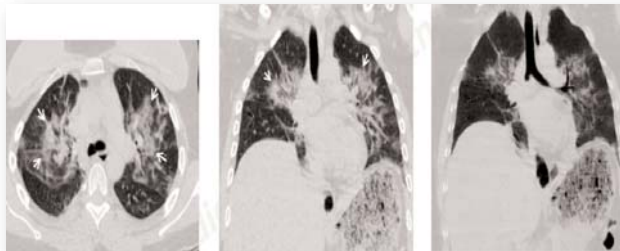
larno oštećenje, Amiodaronsko pluće). Nije dovoljno specifičan za pouzdanu potvrdu Covida19.

- Kada se ovaj nalaz koji je tipičan ili neodređen za COVID-19 slučajno nađe u endemskom području moguće je da se radi o virusnoj pneumoniji. Ove radiološke karakteristike koje se vide kod COVID-19 pneumonije vide se i kod mnogobrojnih infektivnih i neinfektivnih zapaljenja.



Slika 9 (a ,b ,c) Neodređen CT nalaz (Cov19Neod.)

Slika 9 (a) Pokazuje neodređen CT nalaz zbog manjih nepravilnih ground glass promena u desnom donjem režnju, dok su na slici 9 (b, c) prikazane multifokalne nepravilne ground glass promene obostrano.



Slika 10 (a, b, c) Neodređen CT nalaz (Cov19 Neod.)

Obostrano perihilarno su prisutne konsolidacije i ground glass promene kod neodređenog CT nalaza, što je prikazano na slici 10 (a, b, c).

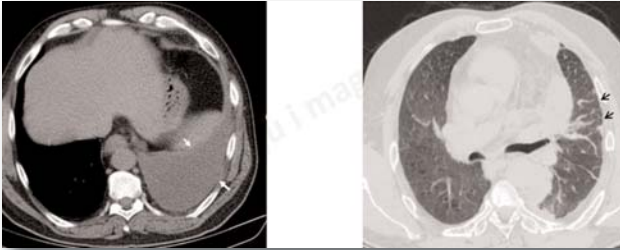
Atipičan izgled CT nalaza ustanovljen je kod 3 (6%), indikovana pacijenta na CT pregled.

CT nalaz opisuje:

Odsustvo tipičnih i neodređenih karakteristika i prisustvo:

- Izolovanih lobarnih ili segmentnih konsolidacija bez GGO mlečnog stakla;
- Diskretni mali nodusi izgleda pupoljka na drvetu "Tree in bud";
- Kavitacije u plućima;
- Ravnomerna zadebljanja interlobularnih septa i pleuralni izliv.

Radiološke karakteristike su atipične ili neuobičajene za (COVID-19) pneumoniju, pa zbog toga treba razmotriti alternativne dijagnoze (Cov19 Atip.)



Slika 11 (a ,b) Atipičan nalaz - pleuralni izliv (Cov19Atip.)

Slika 11 (a) prikazuje pleuralni izliv sa leve strane kod COVID-19 pozitivnog pacijenta.

Slika 11 (b) prikazuje zadebljanje interlobularnih septi u levom gornjem režnju kod istog pacijenta

Postoje CT nalazi koji mogu ukazivati na neku drugu dijagnozu.

Najčešće je to:

- Centralno/perihilarno mlečno staklo;
- Nodularne i mikronodularne promene različite distribucije;
- Ekskavirane promene;
- Pleuralni izliv;
- Limfadenopatija.

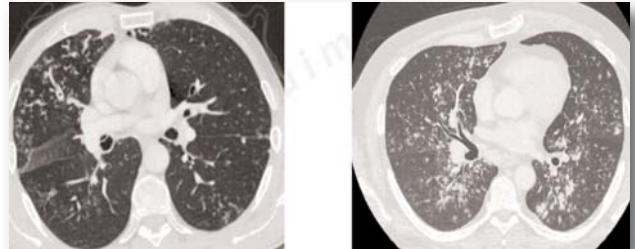


Slika 12 (a ,b) CT nalazi koji ukazuju na verovatnu drugu dijagnozu

Uočavaju se bilateralne ground glass promene u centralnim i perifernim delovima pluća, koje su dominantno u gornjim režnjevima (Hipersenzitivni pneumonitis) Slika 12 (a, b).

Nalaz koji ne odgovara COVID-19 pneumoniji ustanovljen je kod 2 (5%), indikovanih pacijenata na CT pregled.

CT nalaz opisuje da nema parenhimskih promena koje bi ukazivale na pneumoniju kod COVID-19 (specifični GGO i konsolidacije), CT nalaz može biti negativan u ranoj fazi COVID-19 pneumonije.



Slika 13 (a, b) Negativan nalaz za COVID-19 pneumoniju

Mikronodularne promene izgleda drveta u pupoljcima (viđa se kod mikoze i TBC) Slika 13 (a).

Nasumično, bez ikakvog reda raspoređene su promene različite veličine kod virusne pneumonije (Cytomegalovirus) slika 13 (b).

Dakle, u ovom slučaju ne postoji nalaz koji ukazuje na pneumoniju, jer nema CT karakteristika koje sugerišu da se radi o COVID-19 pneumoniji.

Zaključak

CT je indikovao kod pacijenata sa respiratornim simptomima i znakovima kod COVID-19 potvrđenih pacijenata, sa normalnom ili pogoršanom radiografijom pluća i za praćenje promena kod pacijenata sa sporim oporavkom bolesti i regresijom nalaza na radiografiji. Skrining test kod asimptomatskih pacijenata za dijagnozu ili isključenje COVID-19 nije indikacija za kompjuterizovanu tomografiju kod COVID-19.

Kod pacijenata u ovom istraživanju CT je bio indikovao:

- kod pojave respiratornih simptoma i znakova kod COVID-19 potvrđenih pacijenata ali sa normalnom radiografijom pluća;
- kod pogoršanja kliničke slike i radiografskog nalaza kod pacijenata koji su bili pod terapijom;
- kod mogućih potencijalnih komplikacija kao što su plućna tromboembolija, edem pluća, bakterijska superinfekcija, pneumotoraks;

- za praćenje promena kod pacijenata sa sporim oporavkom bolesti i regresijom nalaza na radiografiji;
- kod pacijenata oporavljenih od COVID-19 sa poremećenom plućnom funkcijom.

Nakon radiografskog nalaza i CT radiološke klasifikacije u ovom istraživanju došlo se do sledećih zaključaka:

- Kod skoro svakog petog obolelog pacijenta radiografski nalaz (RT) bio je normalan u ranoj fazi ili u blagom obliku bolesti.
- Indikacija za Radiology Imidžing je kod pacijenata sa umerenom i teškom formom COVID-19 bez obzira od rezultata testa i jasnim znacima pogoršanja respiratornog statusa i njegovih parametara.
- Najčešća manifestacija, nalaz na radiografiji pluća kod lečenih pacijenata je bio zadebljao, obostrano, najčešće periferno i to u donjim režnjevima kod skoro svakog intersticijum trećeg pacijenta (oko 30%).
- Retikularne promene, GGO i konsolidacija, su bile lokalizovane periferno i u donjim režnjevima kod svakog četvrtog (25%) pacijenata.
- Kod skoro svakog šestog pacijenta promene su bile inteziteta mlečnog stakla („ground glass “GGO) obostrano i periferno (15%).
- U 7% slučajeva su verifikovane konsolidacije, a noduli i pleuralni izlivi sporadično.
- Normalan nalaz na radiografiji je imalo petina (20%) hospitalizovanih COVID-19 pozitivnih pacijenata.
- Skrining test kod asimptomatskih pacijenata za dijagnozu ili isključenje COVID-19 nije bila indikacija za kompjuterizovanu tomografiju kod COVID-19.
- CT nije skrining test za dijagnozu ili isključenje COVID-19 kod asimptomatskih pacijenata.
- Najčešća promena u plućima verifikovana na radiografiji kod lečenih pacijenata sa COVID-19 je zadebljao intersticijum, obostrano periferno, dominantno u donjim režnjevima.
- Sledeće po učestalosti su kombinacija retikularnih, ground glass (GGO) promena i perifernih konsolidacija.
- Ređe su prisutne jednostrane segmentne i lobarne konsolidacije i pleuralni izliv.
- CT nalaz kod većine (72%) pacijenata je tipičan i visoko specifičan za Covid 19 sa dominacijom GGO obostrano periferno sa vidljivim lobularnim linijama “kaldrma” ili sa multifokalnim, kružnim GGO sa ili bez konsolidacija, koje mogu biti bez vidljivih intralobularnih linija.
- Skoro svaki šesti (17%) CT radiološki nalaz je nespecifičan za COVID -19 pneumoniju, što se radiološki klasifikuje kao neodređeni izgled.
- Veoma mali broj CT radiološkog nalaza je atipičnog izgleda svega (6%), gde je odsustvo tipičnih i neodređenih karakteristika primetno. U ovom slučaju se razmatraju alternativne dijagnoze.
- Svega (5%) CT radiološkog nalaza bio je bez promena karakterističnih za COVID-19 pneumoniju, što ne znači da je nalaz na CT mogao biti negativan u ranoj fazi bolesti.

Literatura

1. Abdel-Tawab M, Basha MAA, Mohamed IAI, Ibrahim HM, Zaitoun MMA, Elsayed SB, et al. Comparison of the CO-RADS and the RSNA chest CT classification system concerning sensitivity and reliability for the diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Insights Imaging*. 2021;12(1):55.
2. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2): E32-40.
3. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med*. 2020;125(5):509-13.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
5. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1): 202-7.
6. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated Lung on Admitting

- Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2): E86-96.
7. Guarnera A, Podda P, Santini E, Paolantonio P, Laghi A. Differential diagnoses of COVID-19 pneumonia: the current challenge for the radiologist- a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2021;12(1):34.
 8. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1): E177-86.
 9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 10. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2): e200110.
 11. Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *Eur Radiol* 2020; 30(8):4356-7.
 12. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology*. 2020;296(3): E189-91.
 13. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-2.
 14. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. COVID-19 standardized reporting working group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-Definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2): E97-104.
 15. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-80.
 16. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4930-42.
 17. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
 18. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-27.
 19. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19. *Radiology*. 2020;297(1): E197-E206.
 20. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Półtorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. *Pol J Radiol*. 2020;85: e361-8.
 21. Wu J, Pan J, Teng D, Xu X, Feng J, Chen Y-C. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5455-62.
 22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019- nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-5.
 23. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2): e200047.
 24. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus investigating and research team. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.

Primljeno: 14. V 2024.

Prihvaćeno: 27. VIII 2024.

KOMPLIKACIJE NAKON IMPLANTACIJE OSTEOSINTETSKOG MATERIJALA I KOŠTANIH IMPLANTANATA - RENDGENOLOŠKA PREZENTACIJA

Rade R. Babić¹, Marko Mladenović¹, Strahinja Babić²,
Katarina Babić³, Nevena Babić⁴, Aleksandar Jevremović⁴

¹ Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

² Ergosana, Beograd, Srbija

³ Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

⁴ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Moguće su komplikacije usled narušene statike, arhitekture, zamora materijala, osteoporoze, atrofije kosti i drugog, a ogledaju se u prelomu i kidanju osteosintetskog materijala i veštačkih implantanata, luksaciji veštačkog zglobova, ispadanju implantanta iz ležišta ugradnje, njihovom odbacivanju i dr. Dijagnostikuju se rendgenološkim pregledom. Cilj rada: je rendgenološka prezentacija komplikacija posle implantacije osteosinteze i koštanih implantanata. Materijal rada: čine odabrani rendgenogrami sa komplikacijama posle osteosinteze i artroplastike sakupljeni višedecenijskim radom u struci i literalna saopštenja. Rezultati rada: prikazani su slikovito. Zaključak: rendgenološka slika komplikacija na osteosintetskom materijalu i veštačkim zglobovima je prepoznatljiva i zahteva još jedan operativni zahvat, kako bi se korigovala.

Ključne reči: rendgenologija, ortopedia, osteosintetski material, veštački zglob, komplikacije

SUMMARY

Complications are possible due to impaired statics, architecture, material fatigue, osteoporosis, bone atrophy and others, and are reflected in fracture and tearing of osteosynthetic material and artificial implants, luxation of the artificial joint, fallout of the implant from the insertion bed, its rejection, etc. They are diagnosed by X-ray examination. The aim of the work: is the x-ray presentation of complications after the implantation of osteosynthesis and bone implants. The material of the work: consists of selected radiographs with complications after osteosynthesis and arthroplasty, collected through decades of work in the profession and literal communication. The results of the work: are presented graphically. Conclusion: the X-ray image of complications on osteosynthetic material and artificial joints is recognizable and requires another surgical procedure to correct it.

Key words: radiology, orthopedics, osteosynthetic material, artificial joint, complications

Uvod

Osteosintezom se povezuju i učvršćuju fragmenti polomljene kosti osteosintetskim materijalom - žicom, pločicom, klinom, šrafovim i drugim osteosintetskim materijalom. Razlikuju se: egzogena osteosinteza, intramedularna osteosinteza i osteosinteza koštanim transplantom. Ovom prilikom treba izdvojiti artroplastiku kao posebnu hiruršku intervenciju u ortopedskoj hirurgiji.

Medicinski implantanti predstavljaju veštačke proizvode napravljeni od titanijuma, silikona, apatita ili nekog drugog specifičnog biome-

dicinskog materijala (što zavisi od funkcionalne namene), koji treba da nadoknadi, zameni, podrži ili poboljša funkciju biološke strukture.

Kod osteosinteze i kod artroplastike moguće su neželjene komplikacije, kao što su:

- povreda nerva, sa pratećom parezom ili paralizom;
- povreda krvnog suda, ako se desi predstavlja ozbiljnu komplikaciju;
- osteomijelitis se javlja kao posledica infekcije kosti posle osteosinteze i ugradnje osteosintetskog materijala i implantanta;
- netolerantni položaj osteosintetskog materijala (pločice, klinovi, žice, holšrafi, spoljni fiksatori i dr) koji kao takav ne obezbeđuje sta-

Adresa autora: Prof. dr sc. Rade R. Babić, radiolog, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: radebabic23@gmail.com

bilan položaj kosti, pa iziskuje još jedan operativni zahvat kako bi se taj osteosintetski materijal zamenio novim ili nadopunio novim osteosintetskim materijalom sa ciljem da se postave u fiziološki položaj;

- nezarastanje fragmenata polomljene kosti kao posledica loše fiksacije, a ogleda se u lomljenju pločice, klina, holšrafa, i predstavlja komplikaciju koja se da rešiti reintervencijom;
- ankiloza zgloba zavisi od stepena povrede mišića i mesta preloma, a može se sprečiti ili tretirati aktivnom fizikalnom terapijom;
- narušena statika i arhitektura, zamor materijala, osteoporoza, atrofija kosti i drugo dovode do nastanka kasnih komplikacija koje se ogledaju u prelomu i kidanju osteosintetskog materijala i veštačkih implantanata, luk-saciji veštačkog zgloba, ispadanju implantanta iz ležišta ugradnje, njihovom odbacivanju i dr [1-9, 11].

Radiološke metode pregleda su u dijagnostici komplikacija na osteosintetskom materijalu i veštačkim zglobovima suverena, dominantna i bez premca [1, 6-9, 11].

Naš rad

Cilj rada je rendgenološki prikaz kasnih komplikacija osteosinteze i artroplastike, dok materijal rada čine odabrani rendgenogrami sa kasnim komplikacijama posle osteosinteze i artroplastike, sakupljeni višedecenijskim radom u struci [10] i literaturna saopštenja.

Rezultate rada prikazujemo ilustrativno.

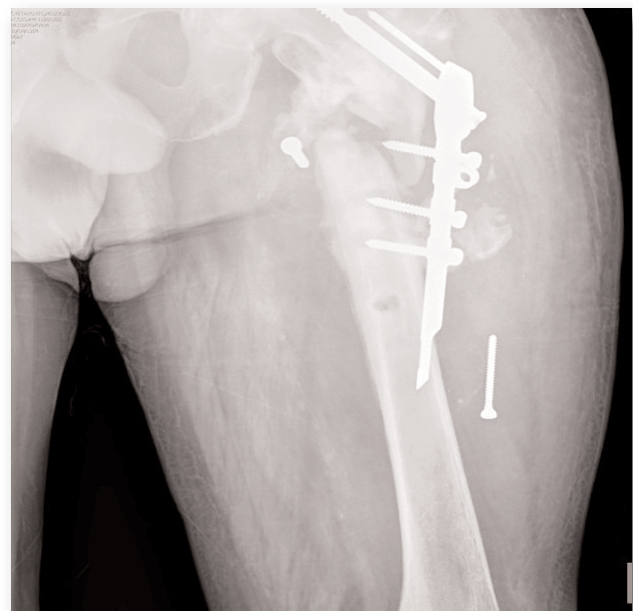


Slika 1. Komplikacija osteosintetskog materijala levog humerusa. Vizuelizuje se stanje posle preloma levog humerusa, implantacije metalnog klina i gipsane imobilizacije. Prekid kontinuiteta levog humerusa u distalnoj trećini dijafize saniran metalnim klinom, plasiran u medularni kanal humerusa. Usled zamora materijala došlo je do pucanja metalnog klina u visini preloma matične kosti.

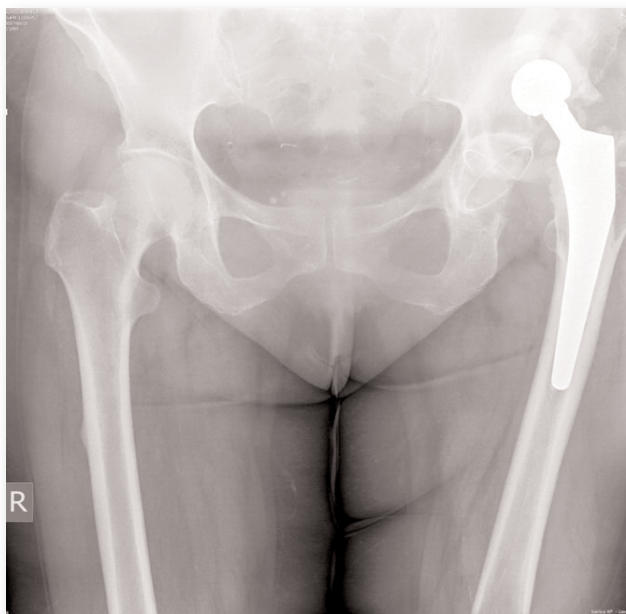
Novonastala komplikacija sanirana gipsanom imobilizacijom leve nadlaktice.



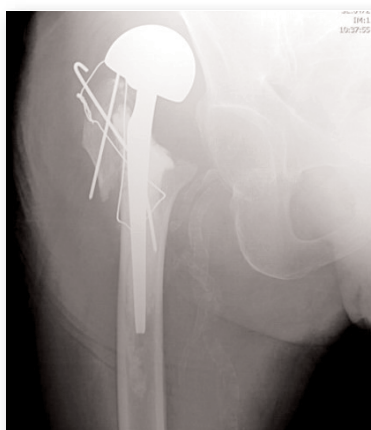
Slika 2. Komplikacija osteosintetskog materijala desnog kuka. Hronični osteomijelitis desnog kuka sa raspadom i razgradnjom osteosintetskog materijala. Anki-loza levog kuka. Desno, vizuelizuje se razor i dezintegracija kuka i osteosintetskog materijala. Težak razor desnog kuka na mestu implantacije osteosintetskog materijala sa nepravilnim uzurama u telima zgloba sa obilnim nepravilnim periartikularnim i zglobnim fragmentima i sa obimnim vanzglobnim kalcifikacijama. Na mestu razora i denzintegracije desnog kuka vizuelizuju se nepravilno razbacan osteosintetski materijal u vidu isprekidanih žica i šrafova. Levo acetabulum i glava femura deformisani kao posledica nezalečene kongenitalne luksacije kuka.



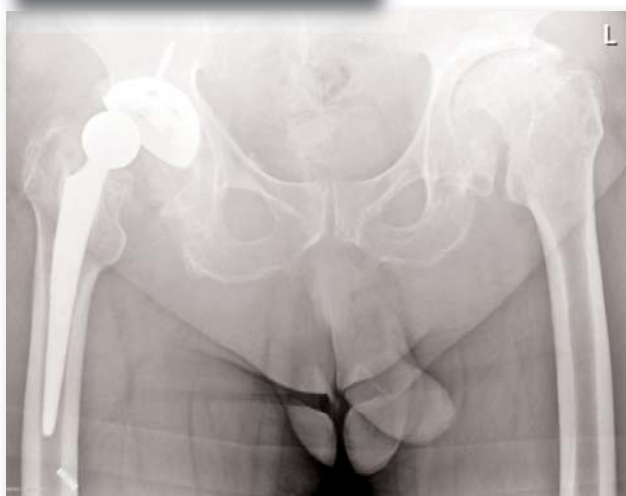
Slika 3. Raspad i razgradnja osteosintetskog materijala u proksimalnoj polovini levog femura. Levo, u proksimalnoj polovini femura vizuelizuje se popuštanje osteosintetskog materijala implantiranog na mestu preloma glave i vrata levog femura. Težak razor desnog kuka na mestu implantacije osteosintetskog materijala sa nepravilnim konturama u vidu uzura i sa obilnim nepravilnim periartikularnim i zglobnim fragmentima. Na mestu razora levog kuka vizuelizuju se nepravilno razbacan osteosintetski materijal u vidu ispalih šrafova.



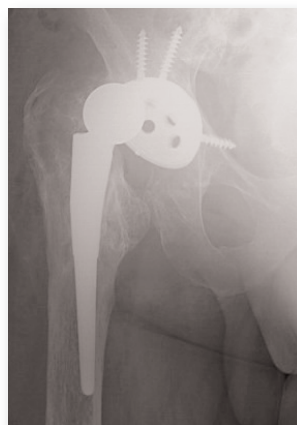
Slika 4. Luksacija veštačkog kuka levo. Vizuelizuje se levo pravilno implantiran veštački acetabulum, dok je glava veštačkog kuka van ležišta iznad acetabuluma i oslanja se na ipsilateralno krilo ilijačne kosti. Desno je kuk uredne rendgenološke prezentacije.



Slika 5. Luksacija veštačkog kuka desno. Vizuelizuje se desno da veštački kuk sa acetabulumom i glavom femura leži visoko iznad matičnog ležišta acetabuluma i oslanja se na krilo ilijačne kosti. Kost i fragmenti fiksirani žicama.



Slika 6. Subluksacija veštačkog kuka desno sa ankilozom levog kuka. Vizuelizuje se desno da je veštački acetabulum uredno plasiran, dokle veštačka glava kuka leži van, na rubu veštačkog acetabuluma.



Slika 7. Luksacija veštačkog kuka desno. Vizuelizuje se desno da je veštački acetabulum uredno plasiran, dokle je veštačka glava femura van acetabuluma.



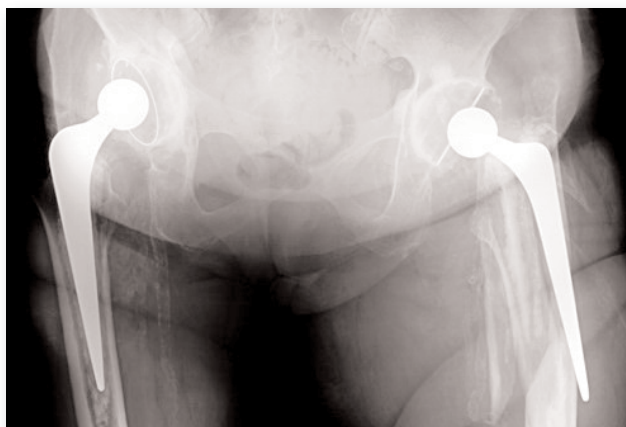
Slika 8. Luksacija veštačkog kuka levo. Levo veštački acetabulum je uredno plasiran, dok je glava implantata van acetabuluma



Slika 9. Prelom levog femura na granici proksimalne i srednje trećine dijafile, u visini završetka klina implantata glave femura. Kostni fragmenti dislocirani, narušene osteoporotične i atrofične građe, sa angulacijom i kontrakcijom fragmenata. Levo veštački acetabulum je uredno plasiran, sa uredno plasiranom glavom implantata.



Slika 10. Luksacija veštačkog kuka levo. Levo veštački acetabulum je uredno plasiran, dok je glava implantata van acetabuluma. Implantant desnog kuka uredne prezentacije. Vizuelizuju se fiksatori na lumbalnim pršljenovima.



Slika 11. Prelom levog femura u visini proksimalne trećine dijafize, u visini klina implantata glave femura. Kostni fragmenti dislocirani, narušene osteoporotične i atrofične građe, Levo veštački acetabulum je uredno plasiran, sa uredno plasiranom glavom implantata. Desni veštački kuk uredne prezentacije, dok su kosti karlice i femura narušene kostne građe.



Slika 12. Prelom levog femura u visini srednje trećine dijafize, u visini klina implantata glave femura i holšrafa unutrašnjeg fiksatora. Kostni multipli fragmenti dislocirani, narušene osteoporotične i atrofične građe



Slika 13. Prelom desnog femura u visini srednje trećine dijafize i u visini klina implantata glave femura. Kostni fragmenti diskretno dislocirani. Proksimalna trećina femura narušene osteoporotične i atrofične građe

Diskusija i zaključak

Artroplastika predstavlja ortopedsku metodu u lečenju traumatizovanih, bolesnih i nefunkcionalnih zglobova. Može se izvesti na bilo kojem zglobovima tela. Artroplastika danas se sve više primenjuje zbog ogromne prednosti za bolesnike i zbog uštede u novcu. Tako npr., u SAD za 2004. godinu izvršene su implantacije veštačkog kuka

u 234.000 bolesnika, a veštačkog kolena u 478.000 [6].

Kod osteosinteze i artroplastike moguće su komplikacije, od kojih su one kasne teške, a javljaju se usled narušene statike, arhitekture, zamora materijala, osteoporoze, atrofije kosti i drugog, a ogledaju se u prelomu i kidanju osteosintetskog materijala i veštačkih implantanata, luksaciji veštačkog zgloba, ispadanju implantanta iz ležišta ugradnje, njihovom odbacivanju i dr. Ove komplikacije se lako dijagnostikuju radiološkim pregledom, prvenstveno digitalnom standardnom rendgenografijom i MSCT skeleta. Rendgenološki dijagnostikovane komplikacije zahtevaju, nešto kasnije, još jedan operativni zahvat, kako bi se nedostatak korigovao i zamenio novim, a sve sa ciljem da se kost i zglob postave u korektan fiziološki položaj.

Radiološka slika komplikacija kod osteosinteze i artroplastike je prepoznatljiva i tipična.

U radu su autori ilustrativno prikazali neke od mogućih komplikacija osteosinteze i artroplastike.

Literatura:

1. Babić RR, Mladenović M, Jovanović V, Srećković V, Mladenović D, Babić S, Babić N, Anđelković ZV: Rendgenološko-klinički aspekti preloma kostiju skočnog zgloba. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2019; 17 (2): 16-20.
2. Mladenović SD, Mladenović DM, Micić DI, Babić RR, Anđelković RZ, Todorović RZ, Srećković MV: Trohanterni prelomi - faktori rizika, biomehanika i metode lečenja, revijalni prikaz. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2014; 12(4):1-6.
3. Babić RR, Mladenović M, Mladenović D, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Anđelković Z, Todorović Z, Srećković V: Kostolom trohanternog masiva – rendgenološko-klinička slika. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2014; 12(4):7-18.
4. Mladenović D, Kutlešić K, Mladenović M, Jovanović V, Babić R, Babić N, Srećković V, Anđelković ZV, Anđelković Z: Prelom skočnog zgloba – tipovi, biomehanika i lečenje, revijalni prikaz. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2019; 16 (2):35-43.
5. Mladenović DM, Micić ID, Karalejić S, Milenković S, Jovanović V, Mladenović DS, Stojiljković PM, Anđelković ZR, Milenković T: Bifokalni prelomi dijafize tibije i njihovo lečenje - naša iskustva. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2013; 11(3):23-29.
6. Milenković S: Prelomi kuka. "Overprint" – Niš. Niš. 2011.
7. Mitković M: Spoljna fiksacija u traumatologiji. Prosveta. Niš. 1992.

8. Petković S, Bukurov S: Hirurgija. Medicinska knjiga. Beograd/Zagreb. 1987.
9. Smokvina M: Klinička rendgenologija kosti i zglobovi. Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti. Zagreb. 1959.
10. Babić RR: Filмотека. 2022.
11. Babić R, Mladenović M, Babić S, Mitrović K, Babić N, Jevremović A: Kasne komplikacije osteosintetskog materijala i koštanih implantanata . rendgenološka prezentacija. Apollenum Medicum et Aesculapium 2023;21(2):107-112.

STRUČNI RADOVI

Primljeno: 27. VIII 2024.
Prihvaćeno: 30. VIII 2024.

ISTRAŽIVANJE EFEKATA AKUPUKTURE U KONTROLI BOLA U DONJEM DELU LEĐA

Ljiljana Ilijev Vošić¹, Radmila Milutinović², Emina Stojanović³

¹. Dom zdravlja Dimitrovgrad, Dimitrovgrad, Srbija

². Dom zdravlja Pirot, Pirot, Srbija

³. Zdravstveni centar Kladovo, Kladovo, Srbija

SAŽETAK

Bol u donjem delu leđa postaje sve veći zdravstveni problem. Jedan je od vodećih uzroka invalidnosti i gubitka produktivnosti. U ovom istraživanju analizirali smo ulogu i efikasnost akupunkture u lečenju bola u donjem delu leđa kroz sveobuhvatan pregled dostupnih naučnih radova. Diskutovali smo o mehanizmima akupunkture, uključujući stimulaciju endogenih opioida, modulaciju autonomnog nervnog sistema i antiinflamatorne efekte, koji doprinose njenim analgetskim svojstvima. Efikasnost akupunkture varira u zavisnosti od specifičnih uslova, trajanja tretmana i korišćenih akupunkturnih tačaka. Iako generalno pokazuje benefite kao dodatna terapija, naglašava se potreba za opreznim tumačenjem rezultata zbog metodoloških ograničenja i varijabilnosti u dizajnu pregledanih studija. Zaključeno je da je akupunktura vredna opcija za lečenje bola u donjem delu leđa, posebno kada konvencionalni tretmani nisu dovoljni, ali je potrebno dodatno istraživanje kako bi se bolje razumeli njeni mehanizmi i optimizovala njena klinička primena.

Ključne reči: akupunktura; bol u donjem delu leđa; alternativna medicina.

SUMMARY

Low back pain is becoming one of the biggest health care problems. It is one of the leading causes of invalidity and loss of productivity. This study analyzes the role and effectiveness of acupuncture in managing low back pain through a comprehensive review of existing studies. We discussed the mechanisms of acupuncture, including the stimulation of endogenous opioids, modulation of the autonomic nervous system, and anti-inflammatory effects, which contribute to its pain-relieving properties. The effectiveness of acupuncture varies depending on the specific conditions, treatment duration, and acupuncture points used. While it generally shows benefits as an adjunct therapy, the document emphasizes the need for cautious interpretation of results due to methodological limitations and the variability in study designs. In conclusion, the study showed that acupuncture is a valuable option for treating low back pain, particularly when conventional treatments are insufficient, but calls for further research to better understand its mechanisms and optimize its clinical application.

Key words: acupuncture; low back pain; alternative medicine.

Uvod

Rapidna ekspanzija komplementarne i alternativne medicine reflektuje rastući interes za holističkim i drugačijim pristupom u zdravstvu. Čak i sa izuzetnim napretkom u biotehnologiji i konvencionalnoj medicini, tradicionalna kineska medicina pruža jedinstvene benefite koji mogu biti od vrednosti pacijentima. U zemljama u razvoju, pristup ustanovama i stručnjacima koji se bave komplementarnom medicinom je limitiran. Sertifikovani lekari profesionalci mogu

ponuditi vredne usluge u ovim oblastima, popunjavajući praznine i proširujući pristup zdravstvenim uslugama. Mnogi pacijenti traže lekare koji se bave alternativnim metodama, uglavnom zbog njihovog prirodnog pristupa i personalizovanog tretmana, što percipiraju kao sigurnije. Često je fokus usmeren ka preventivnim merama i poboljšanju kvaliteta života, te ove usluge mogu služiti kao dopuna standardnim medicinskim tretmanima. Obezbeđivanjem pristupa formalnom obrazovanju u ovim oblastima, osigurava se sprovođenje i pridržavanje bezbedonosnim standardima, osiguravajući pravilnu primenu i

Adresa autora: Dr Ljiljana Ilijev Vošić, Dom zdravlja Dimitrovgrad, Dimitrovgrad, Srbija.
E-mail: ljiljana_88@yahoo.com

štiteći dobrobit pacijenata. Integracija ovih praksi u savremenu medicinu osnažuje postojeća istraživanja, koja mogu koristiti i pacijentima i zdravstvenom sistemu u celini.

Sve terapijske opcije koje nisu obuhvaćene standardnom medicinom spadaju u alternativne metode. Opisano je preko 160 tehnika i lekova. Mogu se podeliti u više kategorija, kao što su na primer: nutritivni pristup (vegeterijanizam i makrobiotika), fizičke terapije (akupunktura, hidžama, kiropraktika), farmakološki (herbalizam i homeopatija), kognitivna terapija (hipnoza i druge metode) i tako dalje [1].

Akupunktura, deo tradicionalne kineske medicine, predmet je rastućeg interesa u modernoj medicini. Ima istoriju dugu oko 3.000 godina. Evropom i Amerikom se proširila u periodu između šesnaestog i devetnaestog veka i od tada se istraživanja sprovode intenzivno širom sveta [2].

Smatra se da su jezuitski misionari po povratku iz Kine prijavili korišćenje igala u cilju terapije i skovali termin akupunktura od latinskih reči *acus*, što znači igla i *punctura*, što znači bockati. U Sjedinjenim Američkim Državama postaje popularna nakon putovanja predsednika Niksona u Kinu 1972. godine [3].

Istorijski tekstovi, kao što je "Huangdi Neijing" (engl. Esoteric scripture of Yellow Emperor) pružaju uvid u teorijske osnove akupunkture, uključujući koncepte kao što su Qi (vitalna energija), meridijani (energetski putevi) i ravnoteža Jin i Jang. Ovi principi čine tradicionalnu osnovu na kojoj se zasniva razumevanje načina na koji akupunktura utiče na telesne funkcije i razumevanje terapijskog efekta.

Jin predstavlja osobine kao što su hladnoća, tama, pasivnost, mirnoća, dok Jang predstavlja toplotu, svetlost, dinamiku, dominantnost, asertivnost. Ove komplementarne suprotnosti su sukcesivno isprepletane. Istočno-azijska medicina koristi Jin i Jang da interpretira zdravlje kroz holistički pristup, prateći šeme i interakcije, umesto da se fokusira na pojedinačne simptome. Analiza uključuje prepoznavanje načina na koji različiti simptomi i znakovi interreaguju u širem kontekstu opšteg zdravlja. Zapadna medicina je

analitička i kvantitativna i fokusira se na izolaciju i merenje specifičnih mehanizama koji vode do pojave simptoma i znakova [4].

Qi je fundamentalni koncept kineske medicine. Predstavlja vitalnu snagu ili energiju koja povezuje različite fenomene u kosmosu, objašnjava kako su različiti fenomeni, kao simptomi i lične karakteristike, npr. velikodušnost, povezani. Obezbeđuje okvir za razumevanje promena i povezivanje različitih životnih aspekata. U zapadnom svetu, Qi nema naučnu validaciju, ne percipira se kao merljiva energija, već kao konceptualni alat, dok u Aziji fokus nije na tome da li je Qi realan i merljiv, već služi kao korisna metafora za razumevanje veza i promena u životu osobe. U tradicionalnoj kineskoj medicini, cilj je odrediti "disharmoniju" ili gubitak balansa u protoku energije, umesto dijagnostike izolovanih stanja. Koncept disharmonije obuhvata i fizičke i emocionalne aspekte [4].

Istorijski, filozofija akupunkture se dosta razlikuje od alopatske medicine. Organi se posmatraju kao energetski koncepti, a dijagnostika se zasniva na merenju energetskog protoka. Terapija se zasniva na uticaju na energetski protok, u regijama tela na koje se ona približava površini, a koje se nazivaju akupunkturne tačke [3].

Bol u donjem delu leđa je vodeći uzrok invalidnosti i gubitka produktivnosti širom sveta, sa prevalencijom do 84% među odraslom populacijom. Pristup usmeren na pacijenta može značajno poboljšati ishode i zadovoljstvo pacijenata, dok smanjuje korišćenje zdravstvenih resursa [5]. Do 20% pacijenata sa akutnim bolom u donjem delu leđa može razviti hronični bol u donjem delu leđa tokom dvogodišnjeg praćenja. Pacijenti sa barem jednim danom nesposobnosti zbog bola u donjem delu leđa trebali bi se obratiti specijalisti primarne zdravstvene zaštite za procenu simptoma i savetovanje. Bol u donjem delu leđa može imati različite etiologije, uključujući probleme sa intervertebralnim diskusom, vertebralnim telom, facet zglobovima, sakroilijskim zglobovima, infekcijama, neoplazijama, inflamatornim artritisom i mnogim drugim sistemskim bolestima, ali se uglavnom karakteriše kao nespecifičan [5].

Različite kliničke smernice, sugerišu da akupunktura može biti korisna kao dodatna terapija za pacijente sa hroničnim bolom u donjem delu leđa, posebno kod onih koji ne reaguju dobro na konvencionalne tretmane.

Cilj

Cilj ovog rada bio je pregled dostupne literature o mehanizama delovanja, efikasnosti i kliničkoj primeni akupunkture u tretmanu bola u donjem delu leđa.

Metodologija

Istraživanje je vršeno pretragom dostupnih radova u PubMed bazi podataka. Pretraga je vršena korišćenjem elementarnih fraza na engleskom jeziku: akupunktura, mehanizmi delovanja akupunkture, alternativni tretmani bola, uloga akupunkture u tretmanu bola, akupunktura i bol u donjem delu leđa.

Izbor naučnih radova vršen je na osnovu sledećih kriterijuma: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatra podatke o ulozi alternativnih tretmana u terapiji bola, da sadrži informacije o istoriji akupunkture, načinu izvođenja, pretpostavljenim mehanizmima delovanja, potencijalnim neželjenim reakcijama i benefitima njenog izvođenja, da razmatra ulogu akupunkture u kontroli bola u donjem delu leđa, bilo akutnog, subakutnog ili hroničnog.

Mehanizam delovanja

Akupunkturna praksa sastoji se od ubacivanja tankih igala, veličine od 32 do 36G, u određene lokacije na telu koje se nazivaju akupunkturne tačke. Klasični tekstovi opisuju preko 300 akupunkturnih tačaka koje su sistematski raspoređene na meridijanima (kanalima energetskog protoka) koje se nalaze na površini tela [6].

Istraživanja ukazuju da migracija radioaktivnog kontrasta (Tehnećijum99) od akupunkturne tačke prati put koji se poklapa sa meridijanima opisanim u tradicionalnoj kineskoj medicini. Ovi putevi širenja kontrasta se razlikuju od puteva vaskularnog i limfnog sistema [7]. Dodatno, pomeranje kontrasta i napred i nazad duž

ovih puteva odgovara specifičnim intersticijskim prostorima na ekstremitetima, naročito vezivnom tkivu koje okružuje vaskularno-nervne petlje, te se pretpostavlja da ovi prostori mogu da služe kao preferirni putevi jona, što može da se poklapa sa meridijanima. Takođe su primećeni kontralateralni odgovori na stimulaciju akupunkturne tačke, što ide u prilog i hipotezi o neurohumoralnim mehanizmima koji mogu biti u osnovi prenosa akupunkturne informacije [7].

Jedna studija je istraživala korelaciju između akupunkturnih tačaka za poremećaje oka i regije mozga povezanih sa vidom uz pomoć funkcionalne magnetne resonance (fMRI). Stimulisana je akupunkturna tačka na stopalu koja je povezana sa vidom, što je rezultiralo aktivacijom okcipitalnih režnjeva. To je ista regija koja se aktivira direktnom stimulacijom svetlošću. Neakupunkturna stimulacija nije dala sličnu aktivaciju mozga [8]. Na dodatnim istraživanjima autori nisu uspeli da potvrde ovu vrstu specifičnosti, te je ovaj rad povučen [9].

Jedan od najbolje dokumentovanih efekata akupunkture je stimulacija sekrecije endogenih opioda, prirodnih analgetika. Istraživanja ukazuju da akupunktura stimuliše otpuštanje neurotransmitera, kao što su endogeni opiodi i serotonin, koji imaju ulogu u regulaciji bola i raspoloženja, te se smatra da na taj način doprinose terapijskom efektu [10]. Endogeni opioidni peptidi u centralnom nervnom sistemu igraju ključnu ulogu u posredovanju analgetskog efekta elektroakupunkture. Različite frekvencije elektroakupunkture izazivaju oslobađanje različitih neuropeptida. Na primer, elektroakupunktura na 2 Hz ubrzava oslobađanje enkefalina, beta-endorfina i endomorfina, dok 100 Hz povećava oslobađanje dinorfina. Kombinacija ovih frekvencija može istovremeno osloboditi sva četiri opioidna peptida, što potencijalno dovodi do maksimalnog terapijskog efekta [11]. Elektroakupunkturom se može postići efekat lokalne analgezije putem aktivacije simpatičkog nervnog sistema i povećanja koncentracije β -endorfina lokalno [12]. Analgetički efekat akupunkture može biti blokiran naloksonom, antagonistom opioidnih receptora, što takođe sugerira

še da je efekat posredovan endogenim opioidima [13]. Endogeni opioidi smanjuju percepciju bola, slično kao opioidni lekovi, samo bez opasnosti od izazivanja zavisnosti. Takođe, postoje istraživanja koja ukazuju na ulogu serotonina u modlaciji bola tokom akupunkturne terapije. Smatra se da igra ulogu u akupunkturnoj analgeziji putem serotoninergičkog silaznog inhibicijskog puta. Ovaj put je povezan sa modulacijom bola i upalnom reakcijom [14]. Oksitocin može pojačati analgetski efekat akupunkture, posebno kada se koristi u kombinaciji sa stimulacijom određenih akupunkturnih tačaka. Ovaj efekat je centralnog porekla, tj. deluje kroz centralni nervni sistem [10].

Stimulacija akupunkturnih tačaka uzrokuje lokalno oslobađanje neuropeptida i modulaciju simpatičkog refleksa, što može uticati na organe koji se nalaze u istoj inervacionoj oblasti kao i stimulisane akupunkturne tačke. Na nivou centralnog nervnog sistema, akupunktura može izazvati smanjenje simpatičkog tonusa [15]. Istraživanja sugerišu da akupunktura može poboljšati fizičko i mentalno blagostanje upravo modulacijom autonomnog nervnog sistema. Konkretno, značajno povećanje parasimpatičkog tona kroz akupunkturnu može pomoći u regulaciji telesnih funkcija koje su povezane sa smanjenjem stresa [16].

Pokazalo se da akupunktura ima i antiinflamatorno dejstvo, smanjenjem proinflamatornih citokina i modulacijom inflamatornog odgovora, te na taj način može doprineti ublažavanju bolova [17]. Postoje istraživanja koja ukazuju da akupunktura lokalno dovodi do poboljšanja mikrocirkulacije, međutim trenutno dostupni dokazi nisu dovoljni da bi se izveli pouzdani zaključci [18].

S obzirom na to da je većina rezultata dobijeno istraživanjem na životinjama, trebalo bi ih potvrditi istraživanjima u kliničkoj praksi.

Akupunktura i bol u donjem delu leđa

Moderna naučna istraživanja potvrđuju mnoge benefite povezane sa akupunkturom. Sistematski pregledi i metaanalize pokazuju da akupunktura može biti efikasna u tretmanu broj-

nih bolnih stanja, a ovde smo se fokusirali na bol u donjem delu leđa.

Multicentrična, randomizovana, kontrolisana studija sprovedena u ordinacijama opšte prakse u Norveškoj, obuhvatila je 171 učesnika, starosti od 20 do 55 godina sa akutnim bolom u leđima (≤ 14 dana). U ovom istraživanju kontrolna grupa je primila standardni tretman prema norveškim smernicama, dok je eksperimentalna grupa, pored standardnog tretmana, primila i jednu sesiju akupunkture. Medijana vremena oporavka bila je 14 dana u kontrolnoj grupi i 9 dana u grupi koja je primila akupunkturnu. Međutim, razlika nije bila statistički značajna [19].

Studija iz 2012. godine sprovedla je sistematski pregled i metaanalizu primene akupunkture za hronični bol analizirajući podatke iz 31 istraživanja koja su obuhvatila 17.922 pacijenta. Pokazalo se da je akupunktura statistički značajnija i od lažne akupunkture (površna insercija igala ili nepenetrirajućih uređaja) i od kontrolne grupe za tretman različitih tipova hroničnog bola, uključujući muskuloskeletni bol, osteoartritis i hronične glavobolje. Pokazalo se da akupunktura ima efekte izvan placeba, što je čini razumnom opcijom za pacijente sa hroničnim bolom. Međutim, specifični efekti vezani za tehnike akupunkture bili su skromni, što ukazuje na to da nespecifični faktori takođe igraju značajnu ulogu u njenim terapijskim efektima [20].

Studija iz 2021. godine analizirala je 13 randomizovanih kontrolnih studija sa ukupno 899 učesnika, starosti od 18 do 75 godina, kako bi procenila efikasnost akupunkture u lečenju bolova u donjem delu leđa [21]. Korišćene su različite tehnike akupunkture, uključujući manuelnu i elektroakupunkturnu. Akupunktura je poređena sa lažnom akupunkturom i konvencionalnim tretmanima poput lekova. Različite studije koristile su različite strategije izbora akupunkturnih tačaka. Metaanaliza je pokazala da je akupunktura generalno bila efikasnija u smanjenju intenziteta bola u poređenju sa kontrolnim grupama. Međutim, rezultati su varirali u zavisnosti od korišćenog komparatora. Akupunktura je pokazala značajan efekat odnosu na lekove, ali ne

toliko u odnosu na lažnu akupunkturu. Razlike u ishodima su primećene u zavisnosti od trajanja tretmana i izbora akupunkturnih tačaka. Rezultati su bili heterogeni, kvalitet studija je varirao, a randomizacija nije bila dosledna u svim studijama. U zaključku, ova analiza je podržala upotrebu akupunkture kao tretmana za bol u donjem delu leđa, iako stepen efikasnosti može varirati u zavisnosti od specifičnih okolnosti i dizajna studija [21].

Cochraneov sistematski pregled obuhvatio je randomizovana kontrolisana ispitivanja akupunkture za hronični nespecifični bol u donjem delu leđa kod odraslih. Ispitivanja su upoređivala akupunkturu sa lažnom intervencijom, nepostojanjem tretmana i uobičajenom negom. Uključene su 33 studije sa 8.270 učesnika. Većina studija je sprovedena u Evropi, Aziji, Severnoj i Južnoj Americi. Rezultati su pokazali da akupunktura može ublažiti bol u kratkom roku, ali nije klinički značajna u poboljšanju funkcije ili kvaliteta života u kratkom roku u poređenju sa lažnom intervencijom. Rezultati su pokazali da akupunktura može biti efikasnija od nepostojanja tretmana u poboljšanju bola i funkcije leđa u kratkom vremenskom periodu. Međutim, akupunktura nije bila značajno efikasnija od lažne intervencije u poboljšanju bola ili kvaliteta života. Ovi nalazi su podržani dokazima niske do umerene sigurnosti zbog visokog rizika od pristrasnosti u većini studija, nedoslednosti i male veličine uzorka [22]. Odluka o korišćenju akupunkture za lečenje hroničnog bola u donjem delu leđa može zavisiti od dostupnosti, troškova i preferencija pacijenta.

Multicentrična randomizovana kontrolisana studija, sprovedena u četiri centra u Španiji, imala je za cilj da ispita efikasnost akupunkture kao dodatka konvencionalnom tretmanu kod pacijenata sa akutnim nespecifičnim bolom u donjem delu leđa. Takođe, istraživala je specifičnost tačaka akupunkture u poređenju sa lažnom i placebo akupunkturom. Uključeno je ukupno 275 pacijenata koji su bili podeljeni u četiri grupe: konvencionalni tretman, prava akupunktura, lažna akupunktura, i placebo akupunktura. Sve grupe su imale i konvencionalni tretman.

Iako su sve vrste akupunkture pokazale efikasnost u kombinaciji sa konvencionalnim tretmanom, nisu uočene značajne razlike između prave, lažne i placebo akupunkture, što sugerise da specifična mesta za ubod igle nisu ključna za kratkoročne rezultate u lečenju akutnog bola u donjem delu leđa. Nije bilo ozbiljnih nuspojava ni u jednoj od grupa. Manji broj pacijenata prijavio je povećanje bola nakon tretmana akupunkturom, ali je to bilo prolaznog karaktera [23].

Analizom efikasnost i bezbednost akupunkture u poređenju sa oralnim lekovima za akutni i subakutni nespecifični bol u donjem delu leđa, akupunktura je pokazala blagu prednost u smanjenju intenziteta bola u poređenju sa oralnim lekovima, ali sa vrlo niskim kvalitetom dokaza. Akupunktura je pokazala značajno veća poboljšanja funkcionalnog statusa u poređenju sa oralnim lekovima, ali dokazi su takođe vrlo niskog kvaliteta. Stopa poboljšanja bila je 12% viša u odnosu na oralnu terapiju. U poređenju sa oralnim terapijom bilo je manje prijavljenih neželjenih efekata [24].

Upoređivana je i efikasnost vežbanja, akupunkture i spinalne manipulacije u tretmanu hroničnog bola u donjem delu leđa. Dve studije su pokazale da su i vežbanje i spinalna manipulacija efikasni u smanjenju bola i poboljšanju funkcije kod pacijenata sa hroničnim bolom u donjem delu leđa. Nisu pronašli dovoljno dokaza da bi se uporedila efikasnost akupunkture sa vežbanjem ili spinalnom manipulacijom [25].

Pokazalo se da je akupunktura kao dodatak standardnoj terapiji značajno efikasnija u smanjenju intenziteta bola i invaliditeta u poređenju sa samo standardnom terapijom, kako odmah nakon tretmana, tako i u srednjem roku (do godinu dana). U ovoj studiji bila su uključena samo randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja koja su se bavila efektima manuelne akupunkture i elektroakupunkture u kombinaciji sa standardnom terapijom (fizioterapija, vežbe ili uobičajena nega) [26].

Studija o efikasnosti akupunkture, akupresure i kiropraktike u lečenju hroničnog nespecifičnog bola u donjem delu leđa obuhvatila je

sedam randomizovanih kontrolisanih studija sa ukupno 437 pacijenata koji pate od hroničnog bola u donjem delu leđa. U ovoj analizi akupunktura je u nekoliko studija pokazala veću efikasnost u smanjenju bola u poređenju sa lekovima poput piroksikama i baklofena. Iako su dobijeni pozitivni rezultati, treba ih tumačiti oprezno zbog metodoloških ograničenja i heterogenosti među studijama [27].

Sistematski pregled i metaanaliza randomizovanih kontrolisanih studija koje istražuju efikasnost akupunkture u ublažavanju akutnog postoperativnog bola nakon operacija leđa pokazala je pozitivne efekte akupunkture na intenzitet bola, ali ne i na smanjenje potrebe za opioidima. Analizirano je pet kliničkih studija sa različitim metodama akupunkture koje su poređene sa lažnom akupunkturom, grupom bez tretmana ili konvencionalnim tretmanima. Mali broj uključenih studija i ispitanika, kao i razlike u vremenu merenja bola i korišćenje različitih akupunkturnih tačaka, otežavaju donošenje konačnih zaključaka o efikasnosti akupunkture. U ovoj studiji postavljeno je i pitanje etičnosti korišćenja lažne akupunkture kao kontrolne grupe i nepružanja adekvatne nege pacijentima [28].

Metaanaliza koja se bavila procenom efekata različitih akupunkturnih tačaka u tretmanu bola u donjem delu leđa, analizirala je podatke iz 65 randomizovanih kontrolnih studija. Pokazalo se da popularne akupunkturne tačke nisu uvek bile povezane sa najboljim rezultatima. Obuhvaćene studije koristile su različite metode akupunkture, uključujući manuelnu i elektroakupunktu, a za poređenje su korišćeni lažna akupunktura i drugi tretmani. Došlo se do zaključka da akupunktura značajno smanjuje bol u poređenju sa kontrolnim grupama, ali da su neophodna dodatna istaživanja kako bi se bolje razumeli efekti specifičnih akupunkturnih tačaka i njihovih kombinacija. U većini studija nisu zabeleženi ozbiljni neželjeni efekti akupunkture, što potvrđuje njenu sigurnost kao metode za lečenje bola u donjem delu leđa [29].

Istraživači iz Pekinga uradili su reevaluaciju sistemskih pregleda i metaanaliza i došlo se do zaključka da su potrebna poboljšanja u izvešta-

vanju o pretraživačkoj strategiji, proceni sigurnosti dokaza, registraciji i protokolu, kao i dostupnosti podataka i materijala, jer je većina obuhvaćenih studija bila veoma niskog kvaliteta [30].

Američki koledž lekara uvrstio je akupunktu u svoj vodič za neinzvanzivni tretman akutnog, subakutnog i hroničnog bola u donjem delu leđa [31].

Zaključak

Akupunktura je tokom godina stekla pažnju kao deo komplementarne i alternativne medicine, posebno u tretmanu bolnih stanja, gde konvencionalni tretmani mogu imati ograničenu efikasnost ili sa sobom nositi rizik od ozbiljnih neželjenih efekata. Na osnovu naučnoistraživačkih radova koji su uključeni u pregled, može se zaključiti da akupunktura predstavlja značajnu terapijsku opciju za pacijente sa bolovima u donjem delu leđa, kako u akutnim, tako i u hroničnim stanjima.

Akupunktura se može smatrati korisnim dodatkom konvencionalnim terapijama za lečenje bolova u donjem delu leđa. Potreban je oprez pri tumačenju rezultata zbog metodoloških ograničenja i varijabilnosti u dizajnu studija.

Zbog toga što veliki broj istraživanja vrše entuzijastični praktikanti akupunkture, a ne obučeni istraživači, smatramo da su dalja istraživanja neophodna da bi se u potpunosti razumeli specifični mehanizmi delovanja akupunkture i kako oni mogu najbolje koristiti pacijentima u različitim kliničkim situacijama. Na pitanje kako akupunktura funkcioniše i od kolike je pomoći pacijentima, verovatno je najbolje odgovoriti da konačnog odgovora još uvek nema i da ga tek treba utvrditi.

Literatura

1. Mortada, E. M. (2024). Evidence-based complementary and alternative medicine in current medical practice. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.52041>
2. Zhuang, Y., Xing, J.-J., Li, J., Zeng, B.-Y., & Liang, F.-R. (2013). History of acupuncture research. In *International Review of Neurobiology* (pp. 1–23). Elsevier.
3. Cenicerros, S., & Brown, G. R. (1998). *Acupuncture: A review of its history, theories, and indications*.

- Southern Medical Journal, 91(12), 1121–1125. <https://doi.org/10.1097/00007611-199812000-00005>
4. Kaptchuk, T. J. (2002). Acupuncture: Theory, efficacy, and practice. *Annals of Internal Medicine*, 136(5), 374. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00010>
5. Popescu, A., & Lee, H. (2020). Neck pain and lower back pain. *The Medical Clinics of North America*, 104(2), 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.003>
6. Sierpina, V. S., & Frenkel, M. A. (2005). Acupuncture: A clinical review. *Southern Medical Journal*, 98(3), 330–337. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000140834.30654.0f>
7. Darras, J.-C., Albarède, P., & de Vernejoul, P. (1993). Nuclear medicine investigation of transmission of acupuncture information. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 11(1), 22–28. <https://doi.org/10.1136/aim.11.1.22>
8. Cho, Z. H., Chung, S. C., Jones, J. P., Park, J. B., Park, H. J., Lee, H. J., Wong, E. K., & Min, B. I. (1998). RETRACTED: New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(5), 2670–2673. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.5.2670>
9. Retraction for Cho et al., New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. (2006). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(27), 10527–10527. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602520103>
10. Yu, J.-S., Zeng, B.-Y., & Hsieh, C.-L. (2013). Acupuncture Stimulation and Neuroendocrine Regulation. In *International Review of Neurobiology* (pp. 125–140). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411545-3.00006-7>
11. Yu, J.-S., Zeng, B.-Y., & Hsieh, C.-L. (2013). Acupuncture Stimulation and Neuroendocrine Regulation. In *International Review of Neurobiology* (pp. 125–140). Elsevier.
12. Shi, J.-T., Cao, W.-Y., Zhang, X.-N., Wan, H.-Y., Su, Y.-S., Qu, Z.-Y., Wang, R., He, W., Jing, X.-H., & Wang, X.-Y. (2023). Local analgesia of electroacupuncture is mediated by the recruitment of neutrophils and released β -endorphins. *Pain*, 164(9), 1965–1975. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002892>
13. Pomeranz, B., & Chiu, D. (1976). Naloxone blockade of acupuncture analgesia: Endorphin implicated. *Life Sciences*, 19(11), 1757–1762. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(76\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(76)90084-9)
14. Chang, F.-C., Tsai, H.-Y., Yu, M.-C., Yi, P.-L., & Lin, J.-G. (2004). The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoints. *Journal of Biomedical Science*, 11(2), 179–185. <https://doi.org/10.1007/bf02256561>
15. Stener-Victorin, E., & Wu, X. (2010). Effects and mechanisms of acupuncture in the reproductive system. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 157(1–2), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.03.006>
16. Hamvas, S., Hegyi, P., Kiss, S., Lohner, S., McQueen, D., & Havasi, M. (2023). Acupuncture increases parasympathetic tone, modulating HRV – Systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 72(102905), 102905. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102905>
17. Zijlstra, F. J., van den Berg-de Lange, I., Huygen, F. J. P. M., & Klein, J. (2003). Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators of Inflammation*, 12(2), 59–69. <https://doi.org/10.1080/0962935031000114943>
18. Kim, S.-Y., Min, S., Lee, H., Cheon, S., Zhang, X., Park, J.-Y., Song, T.-J., & Park, H.-J. (2016). Changes of local blood flow in response to acupuncture stimulation: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/9874207>
19. Skonnord, T., Skjeie, H., Brekke, M., Klovning, A., Grotle, M., Aas, E., Mdala, I., & Fetveit, A. (2020). Acupuncture for acute non-specific low back pain: a randomised, controlled, multicentre intervention study in general practice—the Acuback study. *BMJ Open*, 10(8), e034157. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034157>
20. Vickers, A. J., Cronin, A. M., Maschino, A. C., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N. E., Sherman, K. J., Witt, C. M., Linde, K., & for the Acupuncture Trialists' Collaboration. (2012). Acupuncture for chronic pain: Individual patient data meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 172(19), 1444. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3654>
21. Su, X., Qian, H., Chen, B., Fan, W., Xu, D., Tang, C., & Lu, L. (2021). Acupuncture for acute low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 3924–3936. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1998>
22. Mu, J., Furlan, A. D., Lam, W. Y., Hsu, M. Y., Ning, Z., & Lao, L. (2020). Acupuncture for chronic non-specific low back pain. *The Cochrane Library*, 2020(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013814>
23. Vas, J., Aranda, J. M., Modesto, M., Benítez-Parejo, N., Herrera, A., Martínez-Barquín, D. M., Aguilar, I., Sánchez-Araujo, M., & Rivas-Ruiz, F. (2012). Acupuncture in patients with acute low back pain: A multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain*, 153(9), 1883–1889. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.033>
24. Lin, H., Wang, X., Feng, Y., Liu, X., Liu, L., Zhu, K., Shen, J., Zhang, P., Yu, J., & Yang, T. (2024). Acupuncture versus oral medications for acute/subacute non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Current Pain and Headache Reports*, 28(6), 489–500. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01201-7>
25. Standaert, C. J., Friedly, J., Erwin, M. W., Lee, M. J., Rehtine, G., Henrikson, N. B., & Norvell, D. C. (2011). Comparative effectiveness of exercise, acupuncture, and spinal manipulation for low back pain. *Spine*, 36, S120–S130. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e31822ef878>
26. Asano, H., Plonka, D., & Weeger, J. (2022). Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic

- low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Medical Acupuncture*, 34(2), 96–106. <https://doi.org/10.1089/acu.2021.0057>
27. Yeganeh, M., Baradaran, H. R., Qorbani, M., Moradi, Y., & Dastgiri, S. (2017). The effectiveness of acupuncture, acupressure and chiropractic interventions on treatment of chronic nonspecific low back pain in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 27, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.012>
28. Cho, Y.-H., Kim, C.-K., Heo, K.-H., Lee, M. S., Ha, I.-H., Son, D. W., Choi, B. K., Song, G.-S., & Shin, B.-C. (2015). Acupuncture for acute postoperative pain after back surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 15(3), 279–291. <https://doi.org/10.1111/papr.12208>
29. Kim, G., Kim, D., Moon, H., Yoon, D.-E., Lee, S., Ko, S.-J., Kim, B., Chae, Y., & Lee, I.-S. (2023). Acupuncture and acupoints for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Chinese Medicine*, 51(02), 223–247. <https://doi.org/10.1142/s0192415x23500131>
30. Yan, W.-X., Lin, H.-Z., Wang, X., Zhang, W., Liu, L.-P., Yu, J.-N., & Yang, T. (2023). Acupuncture for low back pain: Reevaluation of systematic reviews and meta-analyses. *Current Pain and Headache Reports*, 27(9), 351–369. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01139-w>
31. Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., Forcica, M. A., & for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2017). Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 166(7), 514. <https://doi.org/10.7326/m16-2367>

PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 19. IV 2024.

Prihvaćeno: 26. VIII 2024.

HIPOVENTILACIONI SINDROM GOJAZNIH
(PICKWIKOV SINDROM)Emilija Stanković¹, Sanja Mihajlović², Jelena Petrović Kandić¹, Milica Tikić¹¹ Dom zdravlja Merošina, Služba za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva, Merošina, Srbija² Dom zdravlja Vladičin Han, Vladičin Han, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Hipoventilacioni sindrom odraslih poznat kao i Pickwickov (Pikvik) sindrom (PS), čini trijada: gojaznost [Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m²], celodnevna hipoventilacija i poremećaj disanja tokom spavanja u odsustvu alternativnih uzroka alveolarne hipoventilacije.

Cilj: Značaj ranog prepoznavanja i početaka lečenja PS, kao i značaj prevencije gojaznosti, kako bi se sprečio nastanak većih komplikacija i smrtnog ishoda. Prikazujemo slučaj PS sa povoljnim ishodom nakon bolničkog lečenja.

Prikaz bolesnika: Pacijent, muškarac starosti 63 godina, ekstremno gojazan BMI 45,68 m² /kg, aktivno dolazi na pregled zbog kašlja sa otežanim iskašljavanjem, praćenim gušenjem i nedostatkom vazduha. Tegobe perzistiraju unazad 15 dana, sa trenutnim pogoršanjem. Radi se o pacijentu sa teškim stepenom globalne respiratorne insuficijencije koji poseduje DOT u kućnim uslovima, ekstremno gojaznom sa dijagnostikovanom apnejom u snu, nije na CPAP. Pacijent upućen na plućnu kliniku, gde je hospitalizovan u više navrata. Prilikom hospitalizacije urađena dijagnostika, tretiran kontinuiranom kiseoničnom, inhalatornom, parenteralnom, bronhodilatatornom, kortikosteroidnom i antibiotskom terapijom, uz adekvatnu gastroprotekciju i rehidraciju. Na primenjenu terapiju dolazi do kliničkog i subjektivnog poboljšanja te se otpušta na dalji ambulantni i kućni tretman. Klinički je stabilan. Nekoliko meseci nakon otpusta dolazi do kliničkog poboljšanja, posle primenjene terapije i smanjenja telesne težine.

Zaključak: Blagovremeno prepoznavanje PS je od izuzetnog značaja, jer ovakvi bolesnici imaju veliki morbiditet i mortalitet. Podaci ukazuju na to da je PS nedovoljno prepoznat i nedovoljno lečen. Patološka gojaznost danas predstavlja globalni svetski zdravstveni problem i smatra se jednim od najozbiljnijih zdravstvenih problema XXI veka.

Ključne reči: hipoventilacioni sindrom, gojaznost, lečenje

SUMMARY

Introduction: Obesity hypoventilation syndrome, also known as Pickwick's syndrome, forms a triad: obesity [Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m²], all-day hypoventilation and sleep-disordered breathing in the absence of alternative causes of alveolar hypoventilation.

Objective - The importance of early recognition and treatment of PS, as well as the importance of obesity prevention, in order to prevent major complications and death.

We present a case of PS with a favorable outcome after hospital treatment.

Patient report: Male patient, 63 years old, extremely obese, BMI 45.68m² /kg, actively comes for examination due to cough with difficult expectoration, accompanied by suffocation and shortness of breath, those symptoms have persisted for the past 15 days, with current worsening. This is a patient with severe by the degree of global respiratory insufficiency possessed by DOT in home conditions, extremely obese with diagnosed sleep apnea not on CPAP. The patient was referred to the pulmonary clinic, where he was hospitalized on several occasions. During hospitalization, diagnostics were performed, he was treated with continuous oxygen, inhalation, parenteral, bronchodilator, corticosteroid and antibiotic therapy, with adequate gastroprotection and rehydration.

After the applied therapy, there is a clinical and subjective improvement, and he is discharged for further outpatient and home treatment, clinically stable. A few months after discharge, there is a clinical improvement, after the applied therapy and reduction of body weight.

Conclusion: Timely recognition of PS is extremely important because such patients have high morbidity and mortality, data indicate that PS is insufficiently recognized and insufficiently treated. Pathological obesity today represents a global health problem and is considered one of the most serious health problems of the 21st century.

Key words: hypoventilation syndrome, obesity, treatment

Uvod

Hipoventilacioni sindrom odraslih ili Pickwиков (Pikvik) sindrom, čini trijada: gojaznost [Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$], celodnevna hipoventilacija [PaCO_2] $> 45 \text{ mmHg}$ i poremećaj disanja tokom spavanja (sleep apnea) u odsustvu alternativnih uzroka alveolarne hipoventilacije [1].

Naziv Pickwиков sindrom je nastao po romanu Čarlsa Dikensa „Pickwиков Club,” iz 1837. godine, gde je verno opisan lik kočijaša koji je bio gojazan, pospan i imao otežao disanje po kome se danas naziva sindrom globalne respiratorne insuficijencije i dnevne somnolencije kod gojaznih [1, 2]. Međutim, ozbiljan interes za efekte gojaznosti na disajnu funkciju je počeo da se ispituje mnogo kasnije, 1956. godine posle saopštenja Burwela i saradnika o globalnoj respiratornoj insuficijenciji gojaznih osoba, koje nisu imale nikakvo plućno oboljenje [3].



Slika 1. Prikazan lik iz romana „Pickwиков Club” 1837. Čarlsa Dikensa

Prevalenca hipoventilacionog sindroma izazvanog gojaznošću kreće se 10-20% u opštoj populaciji prema podacima Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti [4].

Povećanje telesne težine za 10% povećava rizik šest puta za nastanak ovog sindroma.

Smanjenje telesne težine za 10% smanjuje rizik za 26% [4, 5]. Klasifikaciju gojaznosti na osnovu indeksa telesne mase (BMI) (I klasa gojaznosti: BMI 30–34,9; II klasa gojaznosti: BMI 35–39,9; III klasa gojaznosti: BMI ≥ 40) i procenu relativnog rizika od morbiditeta dala je Svetska zdravstvena organizacija 1997. godine [5].

Prema rezultatima ankete o zdravlju u Republici Srbiji 2013. godine, na osnovu izmerenog BMI, više od polovine (56,3%) stanovništva bilo je sa prekomernom težinom (35,1%) predgojazno i (21,2%) gojazno. Prosečna vrednost BMI kod odraslog stanovništva Republike Srbije iznosi $26 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$ [6]. Nedavna studija o prevalenci gojaznosti kod odraslih u SAD pokazala je prevalencu od 35,5% među odraslim muškarcima i 35,8% među odraslim ženama. Precizna prevalencija PS u opštoj populaciji je nejasna, ali se procenjuje da je između 0,15% i 0,3% [7].

U Pickwиковom sindromu dolazi do respiratorne insuficijencije funkcionalnog tipa [8], odnosno do razvoja alveolarne hipoventilacije, poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije, poremećaja difuzije, sa teškom hipoksemijom i hiperkapnijom, kao i respiratomom acidozom koja je u većini slučajeva kompenzovana metaboličkom alkalozom [8, 9]. Dolazi i do sekundarne policitemije, brzog razvoja dispneje, izrazite pletoričnosti lica, cijanoze, vrlo upadljive somnolencije uslovljene hiperkapnijom, tako da bolesnik može zaspati za vreme govora ili čak pri obavljanju nekih poslova. Često dolazi do razvoja drugih komorbiditeta kao što su: arterijska hipertenzija, srčana insuficijencija, dijabetes tipa 2, plućna hipertenzija i hronično plućno srce [9].

Patofiziološki mehanizam. Alveolarna hipoventilacija je ključni patogenetski mehanizam koja predstavlja nedovoljnu ventilaciju alveola i eliminaciju ugljen-dioksida i nemogućnost održavanja PaCO_2 i pH arterijske krvi [9]. Normalne referentne vrednosti parcijalnog pritiska su: za kiseonik PaO_2 veći od 80 mmHg (11 kPa) i ugljen-dioksida PaCO_2 manji od 45 mmHg (6,0 kPa) [9]. Gojaznost jeste glavni etiološki faktor

rizika za nastanak ove bolesti [4, 5], zbog povećanog deponovanja masnih naslaga oko ždrela, grudnog koša i trbuha koji dovode do smanjenja volumena pluća. Pored uticaja na strukturne promene kao predispozicija za nastanak hipoventilacije, gojaznost utiče i na funkcionalna dešavanja [10]. Smanjenjem pokretljivosti dijafragme i smanjenjem disajnog volumena na kraju ekspirijuma, a povećanom tkivnom potrošnjom kiseonika dovodi do značajno smanjene saturacije kiseonikom. Sa druge strane, adipociti su bogat izvor humoralnih medijatora i citokina (proinflamatorni citokini: TNF i IL-6) i utiču na neuralne puteve važne za kontrolu disanja. Najznačajniji faktor, koji luče adipociti je leptin, koji se vezuje za receptore u hipotalamusu, i ima ulogu u stimulaciji ventilacije, pored toga što reguliše sitost i povećava metabolizam [10, 11].

Takođe, većina ovakvih pacijenata razvija sindrom apneje u snu. Prema definiciji dijagnoza ovog sindroma može se postaviti ako se kod jedne osobe tokom jednog sata spavanja pojavi više od 10 epizoda apneje koja traje duže od 10 sekundi, kao i analizom respiratornih gasova u arterijskoj krvi [11, 12]. Za vreme apnoično-dispnoičnih faza dolazi do sniženja saturacije krvi kiseonikom, a može nastati i hiperkapnija. Tokom opstrukcije gomjih disajnih puteva organizam se napreže da savlada otpor, stvarajući snažan negativni intratorakalni pritisak. Nakon što negativni inspirijumski pritisak savlada otpor u gomjim disajnim putevima, dolazi do dubokog udara, kratkotrajnog uspostavljanja disanja i buđenja bolesnika [12].

Vodeći simptom je neravnomerno vrlo intenzivno hrkanje, dnevni zamor i pospanost. Dnevni zamor je u zavisnosti od fizičkog opterećenja tokom dana različito izražen kod svakog bolesnika. Uveden je pojam tzv. indeksa apneje, koji predstavlja; zapravo, broj prekida disanja na jedan sat spavanja. Mortalitet značajno raste ako je apnoični indeks veći od 20, prema skalama za procenu [2, 4].

Cilj. Značaj ranog prepoznavanja i početaka lečenja PS, kao i značaj prevencije gojaznosti, kako bi se sprečio nastanak većih komplikacija i smrtnog ishoda.

Metod. Korišćeni su anamnestički podaci iz medicinskog kartona i dopunske medicinske dokumentacije, a rad je napisan deskriptivnom metodom. Prikazujemo slučaj PS sa povoljnim ishodom nakon bolničkog lečenja.

Prikaz bolesnika. Pacijent muškarac, 63 godina, ekstremno gojazan BMI 45,68kg/m² (težina 148 kg, visina 180 cm), otežano aktivno pokretan, dispnoičan, koža i vidljive sluzokože blago cijanotične. Dolazi na pregled zbog kašlja sa otežanim iskašljavanjem, praćenim gušenjem i nedostatkom vazduha, tegobe perzistiraju unazad 15 dana, sa trenutnim naglim pogoršanjem. Inače boluje od hipertenzije, atrijske fibrilacije, srčane insuficijencije unazad 15 godina sa dijagnostikovanom sleep apnejom pre 5 godina, a nije na CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) režimu; bivši je pušač. Pacijent upućen na plućnu kliniku, gde je hospitalizovan i ranije u više navrata. Pri prijemu svestan, orijentisan, dispnoičan, afebrilan, ekstremno gojazan, odaje utisak srednje teškog bolesnika. Grudni koš bačvast, simetričan, obostrano respiratorno pokretan, pulmo: auskultatorno nad plućima oslabljen disajni šum, oslabljen ekspirijum uz difuzne visokotonske zvižduke;

Cor: akcija aritmična po tipu apsolutne aritmije, TA 130/86 mmHg, SF 82/min;

Abdomen: iznad ravni grudnog koša, palpatorno blago napet, bolno neosetljiv na palpaciju, jetra i slezina nedostupne pri palpaciji, renalna sukusija negativna obostrano, prisutna preponska kila desno; ekstremiteti sa retromaleolarnim i pretibijalnim elastičnim edemima, naglašen venski crtež i trofičke promene na koži potkolenica.

Dijagnostika: gasne analize GA/ABS pH 7,34, pCO₂ 75; HCO₃ 40,5; pO₂ 42; BE 14,7; SatO₂ 74%, **laboratorijske analize** Le 11,6, Ly 17,6, Ne 79,7, Er 5,18, Hgb 162, Hct 0,47, Tr 227, glukoza 6,6, urea 7,3, kreatinin 105, mokraćna kiselina 453, proteini 75, CRP 7,5, holesterol 6,77, Na 127, hloridi 91, Ca 2,29, ALT 22, ALP 49, INR 1,27, fibrinogen 5,0, APTT 47,8, D dimer 37,0

Spirometrija - FEV₁ 43%, FVC 57,3%, FEV₁/FVC 58,16%, VC IN 78,4%, FEV₁/VC

IN 40,79%- težak opstruktivni poremećaj ventilacije;

Rtg pluća i srca: AP, ležeći stav, difuzno smanjena transparentija u donjem plućnom polu sa desne strane na račun mrljastih, nehomogenih senki, kao i senki porekla naglašenog intersticijuma. Hemidijafragme jasno konturisanе, desni kostofrenični sinus zaravnjen u prilog manjoj pleuralnoj efuziji, levi nije obhvaćen poljem grafisanja.

Eho srca: EF 45%, dilatirana leva komora: MR 2+, desne srčane šupljine dilatirane sa povišenim pritiskom SPDK 49 mmHg.

U toku hospitalizacije tretiran neinvazivnom mehaničkom ventilacijom, kontinuiranom kiseoničnom terapijom inhalatorno beta2 agonistima (dve inhalacije za 24h) i parenteralnom terapijom (amp. aminofilin 250 mg 2 amp/24h), kortikosteroidnom (metilprednizolonom i.v.) i antibiotskom terapijom (azitromicin 500 mg 24h), uz adekvatnu gastroprotekciju i rehidraciju. Na primenjenu terapiju dolazi do kliničkog i subjektivnog poboljšanja te se otpušta na dalji ambulantni i kućni tretman.

Pri otpustu pH 7.38, pCO₂ 61.3, HCO₃ 35.9, pO₂ 58.6, BE_{ecf} 10.9, SatO₂ 89.4%, klinički stabilan, uz predlog za dalju terapiju: DOT (dorzirana oksigenoterapija) u kućnim uslovima 1 l/min 15/24h, zatim bronhodilatatornu i kortikosteroidnu terapiju u obliku spreja (vilanterol, umeklidinijumbromid, flutikazonfuroat) dugodelujućim beta2-agonistom i inhalacionim kortikosteroidom, kao i beta blokatorom, ACE inhibitorom, diuretikom, oralnom antikoagulantnom terapijom (dabigatraneteksilat), kao i preporukom higijensko-dijetskog režima, niskokalorijske ishrane u cilju smanjenja telesne težine od strane nutricioniste, zbog kontraindikovane operacije smanjenja želuca, zbog lošeg opšteg stanja.

Pri kontroli nakon nekoliko meseci pacijent navodi da se oseća bolje, stanje se stabilizovalo, izgubio oko 15 kg na težini, pri čemu se poboljšalo opšte stanje, kao i plućna ventilacija. Navodi da nije na celodnevnoj oksigenoterapiji, redukovale se epizode gušenja, koristi propisanu terapiju i pridržava se higijensko dijetskog re-

žima, nije kontinuirano vezan za postelju, može da prošeta na kraćim relacijama.

Diskusija

Od velikog je značaja sprovesti ranu dijagnostiku, kako bi se blagovremeno počelo sa lečenjem, koje bi imalo pozitivan ishod po pacijenta. Pacijentu kod koga postoji sumnja na hipoventilacioni sindrom, potreban je multidisciplinarni pristup, kako bi se blagovremeno sprečile komplikacije i smanjio mortalitet [13, 14]. Specijalisti koji su uključeni u dijagnostiku i lečenje su pulmolog, kardiolog, endokrinolog, nutricionista [14]. U našem slučaju, kod prikazanog pacijenta, dijagnoza PS je zasnovana na: BMI > 45,68 kg/m², hiperkapniji, hipoksemiji, respiratornoj acidozi (pCO₂ 75 mmHg, pO₂ 42 mmHg, pH 7,34), povišenim bikarbonatima u serumu (HCO₃ 40,5) policitemiji i ranije dijagnostikovanog sindroma apneje u snu u odsustvu drugih uzroka hipoventilacije, stanje je praćeno komorbiditetima kao što su srčana insuficijencija, hipertenzija, atrijalna fibrilacija.

Dijagnostika podrazumeva, pored anamneze i pregleda, merenje telesne težine i visine, određivanje BMI, merenje obima vrata, grudnog koša i trbuha [5, 7]. BMI < 30 predstavlja visok rizik za razvoj mnogih komorbiditeta, u ovom slučaju značajno smanjenje plućne funkcije [7]. Gubitak na težini 25-30% od početne telesne težine se preporučuje kako bi se poboljšao, ali ne i rešio hipoventilacioni sindrom. Epidemija patološke gojaznosti je u stalnom porastu širom sveta, pa se svrstava u vodeće uzroke smrtnosti u svetu savremenog doba [7, 8]. Zatim potrebno je učiniti spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije, standardnu radiografiju grudnog koša, merenje gasnog sastava arterijske krvi, opšte laboratorijske analize, polisomnografiju i eho srca [14, 15] što je i urađeno kod prikazanog pacijenta.

Prema smernicama Američkog udruženja za torakalna oboljenja iz 2019. godine [1], uticaj na stepen težine oboljenja, odnosno uticaj na stepen težine oboljenja kod gojaznih pacijenata ima vrednost serumskih bikarbonata [16, 17] koja u korelaciji sa BMI i pulsnom oksimetrijom

predstavlja standard za postavljanje dijagnoze hipoventilacionog sindroma kod gojaznih [16, 17]. Bubrezi reaguju na hroničnu respiratornu acidozu povećanjem nivoa bikarbonata u serumu, što predstavlja kompenzatorni mehanizam na prisustvo povećanog $p\text{CO}_2$. Vrednosti bikarbonata iznad 27 mmol/l predstavljaju negativan pokazatelj, odnosno pokazuju u 99% slučajeva da je reč o hipoventilacionom sindromu kod gojaznih pacijenata [17]. Razvoj akutne respiratorne acidoze sa respiratornom insuficijencijom, koja dovodi do prijema u jedinicu intenzivne nege je jedna od najčešćih prezentacija hipoventilacionog sindroma koja vodi do postavljanja dijagnoze [15].

Zlatni standard za dijagnostiku apneje u snu je polisomnografija, koja uključuje neinvazivno merenje vitalnih parametara tokom spavanja [10]. Prema brojnim studijama 90% pacijenata sa PS ima koegzistirajuću apneju u snu [10, 12], što imamo i u slučaju prikazanog pacijenta.

Lečenje. Terapija stabilnog stanja bazira se na opštim merama i merama održavanja optimalne funkcije pluća [1, 18]. Opšte mere podrazumevaju ograničavanje fizičkog napora, prestanka pušenja, smanjenje telesne mase kod gojaznih, redovne lekarske kontrole, psihoterapiju, kao i edukaciju članova porodice obolelog [1, 4].

Mere za održanje optimalne funkcije pluća baziraju se na primeni održavanja ventilacije pluća neinvazivnim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima (NIV), invazivnom ventilacijom putem traheotomije [12] i dezopstruktivne terapije bronhodilatatorima i glikokortikoidima parenteralno u prvom redu [12, 13]. Zatim retard oblicima teofilina, centralnih analeptika koji stimulišu respiratorni centar za efikasniju ventilaciju (almitrin), mukoliticima, rehidratacijom i rehabilitacijom disanja kojom se postiže efikasnija eliminacija sekreta što popravља V/Q odnos [13], dugotrajnom oksigenoterapijom u kućnim uslovima. Indikacije za DOT su kod pacijenata gde postoji hipoksemija od 50,55 mmHg u budnom stanju ili hipoksemija 55-60 mmHg u snu [4, 8]. Oksigenoterapija se primenjuje 24h kontinuirano ili od 22h do 7h radi pre-

vencije nagle desaturacije. Zajedno sa gubitkom težine su početne terapije prve linije za pacijente sa HS [4]. Respiratorna insuficijencija kod hipoventilacionog sindroma se leči terapijom održavanja pozitivnog pritiska u disajnim putevima (PAP) tokom spavanja [12].

Dva najčešće korišćena PAP modaliteta su kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (CPAP) i neinvazivna ventilacija (NIV) [14, 15]. Iako CPAP može otvoriti gornje disajne puteve i efikasno lečiti apneju u snu, on ne povećava ventilaciju tako efikasno kao NIV [15]. NIV može da smanji inspiratornu mišićnu aktivnost, tako da može efikasno da smanji mehaničko opterećenje favorizujući odmor mišića i veću mišićnu efikasnost tokom dana nakon noćnog tretmana NIV [12, 15, 16]. Kontinuirani pozitivan pritisak u disajnim putevima i NIV mogu smanjiti mehaničko opterećenje izbegavajući ponavljajuće opstrukcije gornjih disajnih puteva tokom spavanja [12]. Ventilacija putem traheostomije za respiratornu insuficijenciju uzrokovanu gojaznošću koristi se od 1960-ih [9, 10, 19]. Kuhlo i saradnici su prvi put opisali upotrebu traheostomije za lečenje Pickwickovog sindroma 1969. godine [9, 10].

Najčešće korišćene smernice za lečenje hipoventilacionog sindroma su smernice Evropskog respiratornog društva (ERS) i Američkog torakalnog društva (ATS) [17, 18].

ERS ne preporučuje kategorički jedan oblik ventilacije u odnosu na drugi, ali navodi da

CPAP tretman poboljšava indeks apneje i hipopneje (AHI) [18, 19], zasićenje kiseonikom, i ventilacioni odgovor na O_2 i CO_2 kod većine pacijenata sa HS, iako je CPAP uglavnom neuspešna kod HS u poređenju sa njenom primenom kod apneje u snu [17, 18]. Pored toga, CPAP tokom spavanja poboljšava ventilaciju, san, kvalitet života i preživljavanje [19].

ATS smernice preporučuju PAP tretman tokom spavanja za stabilne ambulantne pacijente sa hipoventilacionim sindromom, dok CPAP treba ponuditi kao tretman prve linije za teže ambulantne pacijente kod kojih je HS udružen sa sindromom apneje u snu, koji predstavljaju većinu pacijenata [18]. Pacijenti sa težim stepe-

nom početne respiratorne insuficijencije, lošijom funkcijom pluća u poodmakloj dobi mogu biti manje skloni da reaguju na CPAP i treba ih pažljivije pratiti [19]. Pacijente sa neadekvatnim odgovorom na CPAP treba prebaciti na NIV [18, 19].

Što je i slučaj kod našeg pacijenta, koji nije na CPAP terapiji, zbog neadekvatnog odgovora.

Ovakvi pacijenti imaju značajan rizik od mortaliteta, opservacijske studije su pokazale smrtnost od 24% za 1,5-2 godine, koja smanjuje pridržavanjem PAP terapije [18, 19].

Različite studije pokazuju da je prosečno vreme preživljavanja od postavljanja dijagnoze ovog sindroma 3-5 godina [13] i da direktno zavisi od stepena težine gasnih poremećaja, vremena trajanja hipoksemije i hipererkapnije, broja akutizacija, sprovedenog načina lečenja i razvoja drugih komplikacija [13, 14].

U drugom ispitivanju koje je uključivalo 38 pacijenata sa blagom hiperkapnijom na NIV terapiji u poređenju sa kontrolnom grupom lečenom konzervativnim merama [12], NIV grupa je imala značajno smanjenje dnevnog PaCO₂, bikarbonata i povećanje pH. NIV terapija [12, 13], kao što se i očekivalo, bila je povezana sa velikim poboljšanjem svih analiziranih varijabli spavanja, arhitekture sna, prosečne zasićenosti kiseonikom, vremena zasićenja kiseonikom manje od 90%, indeksa apneje i hipopneje, sa pozitivnom i značajnom korelacijom između prosečne zasićenosti kiseonikom tokom spavanja i dnevnom analizom gasova u arterijskoj krvi [12-14].

Zaključak

Blagovremeno prepoznavanje PS je od izuzetnog značaja, jer ovakvi bolesnici imaju znatan morbiditet i mortalitet. Međutim, u praksi je PS nedovoljno rano prepoznat i dijagnostikovano, što otežava blagovremeno lečenje. Patološka gojaznost danas predstavlja globalni svetski zdravstveni problem i smatra se jednim od najozbiljnijih zdravstvenih problema XXI veka, predstavljajući vodeći uzrok smrtnosti koji se može sprečiti, sa sve većom rasprostranjenošću kod odraslih. Zbog toga je najvažnija pre svega

prevencija gojaznosti i pravovremeno postavljanje dijagnoze hipoventilacionog sindroma kod gojaznih pacijenata, potrebno je podići svest pacijenata o negativnom uticaju gojaznosti na zdravlje, odnosno rana dijagnostika ovakvih pacijenata u cilju poboljšanja kvaliteta života i smanjenja mortaliteta. Kao i rano uključivanje u tretman lečenja održavanjem pozitivnog pritiska u disajnim putevima. Neinvazivni pozitivni pritisak u disajnim putevima, zajedno sa gubitkom težine su početne terapije prve linije za pacijente sa hipoventilacionim sindromom.

Literatura

1. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:218–225. [PMC free article] [PubMed] American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019
2. BaHammam AS Prevalence, clinical characteristics, and predictors of obesity hypoventilation syndrome in a large sample of Saudi patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Med J* 2015
3. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. *Pickwickian Syndrome.* *Am J Med* 1956;21:811–8.
4. Tabori D. Uticaj gojaznosti na disajne organe. *Pneumon* 1993;31:177–82.
5. Mialich SM, Silva RB, Jordao AA. Cutoff points of BMI for classification of nutritional status using bioelectrical impedance analysis. *J Electr Bioimp.* 2018;9(1):24–30.
6. Government of the Republic of Serbia. Regulation on the National program for the prevention of obesity in children and adults. *Official Gazette of the Republic of Serbia*, No. 9/2018.
7. Flegal KM, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012;307(5):491–497. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
8. Pepin JL, Timsit JF, Tamsier R, et al. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016; 407–418
9. Shimura R, Tatsumi K, Zubair A, Imran MH, Muhammad K, Tanveer H, Abdul S, Arshad R. Pickwickian syndrome. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine.* 2018;7(11):813–5.
10. Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:543–549. [PubMed] [Google Scholar]
11. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57:75–76. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

12. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-594. [PubMed] [Google Scholar]
13. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116:1-7. [PubMed] [Google Scholar]
14. K.I. Berger, I. Ayappa, B. ChatrAmontri, A. Marfatia, I.B. Sorkin, D.M. Ra poport, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep *Chest*, 120 (2001), pp. 1231-1234
15. Zubair A, Imran MH, Muhammad K, Tanveer H, Abdul S, Arshad R. Pickwickian syndrome. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*. 2018;7(11): 813-5.
16. Manuel AR, Hart N, Stradling JR. Is a raised bicarbonate, without hypercapnia, part of the physiologic spectrum of obesity-related hypoventilation? *Chest*. 2015;147(2):362-8.
17. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
18. Msaad S, Kammoun S, Hajkacem F, Kammoun R, Masmoudi K, Marakchi R, et al. Reflections on Obesity Hypoventilation Syndrome. *Sleep Disord Ther*. 2018;7
19. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, SánchezQuiroga MA. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):1-14.

EDUKACIONI RADOVI

Primljeno: 21. VIII 2024.
Prihvaćeno: 26. VIII 2024.

CILJNO KONTROLISANA INFUZIJA - TCI

Slobodan Gavrilović, Nada Pejčić, Marija Jović

Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Ciljno kontrolisana infuzija (TCI) je razvijena kao sistem za administriranje propofola i opioda, ali i drugih anestetika direktno u krvotok pacijenta na osnovu farmakokinetičkog modela koji je integrisan u kompjuter kompatibilne infuzione pumpe. TCI uređaji omogućuju predviđanje ciljne koncentracije leka u plazmi ili na mestu dejstva na osnovu čega infuzionna pumpa reguliše brzinu isporuke leka. Postoji više farmakodinamskih/farmakokinetičkih modela za precizno doziranje propofola kao što su Schniderov i Marshov model. Jedna od glavnih prednosti TCI tehnike nad ručno kontrolisanim infuzionim sistemima je veća i bolja kontrola koncentracije leka u krvi i centralnom nervnom sistemu (CNS), kao i dubine anestezije. Anestezija se indukuje intravenskom primenom propofola sa ciljnom koncentracijom u plazmi od 4 mcg/ml i povećava se za 0,5-1 mcg/ml. Remifentanil se koristi za intraoperativnu analgeziju sa početnom ciljnom koncentracijom u plazmi od 4 ng/ml pri indukciji i između 3-10 ng/ml tokom anestezije. Ciljna vrednost bispektralnog indeksa (BIS) je između 40-55.

Ključne reči: ciljno kontrolisana infuzija, propofol, remifentanil

SUMMARY

Target-controlled infusion (TCI) was developed as a system for administering propofol and opioids as well as other anesthetics directly into the patient's bloodstream based on a pharmacokinetic model integrated into a computer-compatible infusion pump. TCI devices allow predicting the target concentration of the drug in the plasma or at the site of action, on the basis of which the infusion pump regulates the rate of drug delivery. There are several pharmacodynamic/pharmacokinetic models for accurate dosing of propofol such as the Schnider and Marsh models. One of the main advantages of the TCI technique over manually controlled infusion systems is greater and better control of drug concentration in the blood and central nervous system, as well as the depth of anesthesia. Anesthesia is induced by intravenous administration of propofol with a target plasma concentration of 4 mcg/ml and increases by 0.5-1 mcg/ml. Remifentanil is used for intraoperative analgesia with an initial target plasma concentration of 4 ng/ml during induction and between 3-10 ng/ml during anesthesia. The target value of the bispectral index (BIS) is between 40-55.

Key words: target-controlled infusion, propofol, remifentanil

Uvod

Napredak u računarskoj tehnologiji omogućuje razvoj kontrolisanih infuzionih uređaja koji isporučuju odgovarajuće lekove u cilju postizanja predviđene koncentracije leka u krvi. Ciljno kontrolisana infuzija (TCI) je razvijena kao sistem za administriranje opioda i propofola, ali i drugih anestetika direktno u krvotok pacijenta na osnovi farmakokinetičkog modela koji je integrisan u kompjuter kompatibilne infuzione pumpe. Klinička ispitivanja sa takvim sistemima omogućila su odgovarajuće ciljne koncentracije anestetika u krvi na kojima se i zasniva TCI anestezija.

Danas je TCI tehnologija deo rutinske anesteziološke prakse. Pored kliničke primene u anesteziji ciljno kontrolisani sistemi će igrati značajnu ulogu kao istraživački alat u proceni interakcije lekova u anesteziji.

TCI sistemi

Po definiciji TCI (target controlled infusion) je kompjuterski asistirana intravenska administracija lekova za uvod i održavanje opšte anestezije (slika 1). Ovakav vid intravenske anestezije primenjuje se u poslednjih deset-petnaest godina. Početkom osamdesetih godina prvi objavljeni rezultati nakon TCI anestezije su od strane Schuttlera [1] i Schwilena [2]. Početkom devedesetih godina unapređenje TCI tehnike omogućuju Kenny i White [3].

Adresa autora: Dr **Slobodan Gavrilović**, anesteziolog, Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija. E-mail adresa: sloga977@gmail.com



Slika 1. TCI sistem

TCI sistemi podrazumevaju kompjutersku kontrolu infuzione pumpe a samim tim i doze leka koja se isporučuje prema kompjuterskom modelu. U početku je takav sistem bio dostupan samo u istraživačke svrhe i zahtevao je korišćenje računara povezanog sa špric pumpom. Zadnjih godina TCI sistemi su dostupni za upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

TCI uređaji omogućuju da se koncentracija leka u krvi i plazmi ili na mestu dejstva kontinuirano kontrolišu. Oni takođe dozvoljavaju primenu intravenskih anestetika u skladu sa njihovim farmakokinetičkim profilima bez potrebe za složenim proračunima od strane anesteziologa.

Ključni farmakokinetički podaci dobijeni su na osnovu kliničkih merenja u različitim populacijama pacijenata (starost, pol, težina). Ovi podaci su implementirani u farmakokinetički model uz pomoć računara koji opisuje distribuciju i eliminaciju leka u telu.

TCI sistemi koriste ove informacije da predvide koncentraciju leka u krvi ili plazmi na osnovu isporuke određene količine leka putem infuzione pumpe. Anesteziolog unosi u sistem "ciljnu koncentraciju leka" koja je potrebna za uvod i održavanje anestezije. Lek prelazi iz krvi u centralni nervni sistem gde ispoljava svoju aktivnost. U kliničkoj praksi optimalni anestetički uslovi se postižu ako je koncentracija leka u CNS-u stabilna, a to zavisi od stabilnih koncentracija leka u krvi ili plazmi.

Brzo postizanje i održavanje konstantne koncentracije leka ne može se postići korišćenjem

ručno kontrolisane infuzione pumpe zbog složenih farmakokinetičkih karakteristika leka kao što su distribucija i eliminacija. To znači da dok daje anesteziju pacijentu anesteziolog ne zna tačno kolika je koncentracija primenjenog leka u krvi ili na mestu dejstva. Često su željene vrednosti leka u krvi ili u centralnom nervnom sistemu kod korišćenja konvencionalne ručno kontrolisane infuzione tehnike veće ili manje od željenih [4].

Međutim, matematički algoritmi TCI uređaja omogućavaju kontinuirano automatsko izračunavanje distribucije i eliminacije intravenskog anestetika i uspešno omogućavaju prilagođavanje brzine infuzije kako bi se održala željena koncentracija leka u krvi.

Jedna od glavnih prednosti TCI tehnike nad ručno kontrolisanim infuzionim sistemima je veća i bolja kontrola koncentracije leka u krvi i CNS-u kao i dubine anestezije.

Sa sadašnjim saznanjima malo je ubedljivih dokaza koji bi pokazali superiornost jednog farmakokinetičkog modela u odnosu na drugi. Većina autora bi se složila da u slučaju korišćenja Schniderovog modela treba uporebljavati režim ciljne koncentracije na mestu dejstva. Marshov model treba koristiti u režimu ciljne koncentracije propofola u plazmi. Marshov model ne vrši nikakva prilagođavanja shodno starosti pacijenta pa je zato neadekvatno predviđanje ciljne koncentracije leka u plazmi kod starijih pacijenata. Godine starosti su takođe povezane sa povećanom farmakodinamičkom osetljivošću na efekte propofola. Glavna prednost Schniderovog modela je prilagođavanje ciljne koncentracije propofola u plazmi prema starosti pacijenta. Zbog toga postoji snažna preporuka za korišćenje Schniderovog modela kod starijih pacijenata.

Način primene i metodologija

Farmakokinetičko/farmakodinamski modeli TCI sistema, primenljivi su za više različitih anestetika ili analgetika [5]. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće su u upotrebi propofol i remifentamil [6]. Preoperativna priprema je standardna. Primenjuje se najčešće midazolam

per os (7,5 mg), intramuskularno ili intravenski [7]. Plasira se periferna venska kanila i započinje infuzija kristaloidnog rastvora. Druga intrevenska kanila koristi se za davanje anesthetika. Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja najčešće se koristi ondasetron 4 mg i.v [8]. Rutinski intraoperativni monitoring podrazumeva elektrokardiografiju, praćenje srčane frekvencije, neinvazivni krvni pritisak, pulsnu oksimetriju i kapnografiju. Dubina anestezije se prati korišćenjem bispektralnog indeksa (BIS) [9].

Anestezija se indukuje intravenskom primenom propofola preko infuzione pumpe sa ciljnom koncentracijom u plazmi od 4 mcg/ml. Ciljna koncentracija propofola u plazmi se zatim povećava ili smanjuje za 0,5-1 mcg/ml da bi se održala ciljna BIS vrednost (40-55) tokom anestezije. Infuzija propofola prekida se na kraju operacije pre poslednja dva hirurška šava. Remifentanil se koristi za intraoperativnu analgeziju sa početnom ciljnom koncentracijom u plazmi od 4 ng/ml pri indukciji i između 3-10 ng/ml tokom održavanja anestezije [10, 11, 12]. Ciljna koncentracija remifentanila se podešava za po 1 ng/ml na osnovu potrebe pacijenta za analgetikom procenjenih na osnovu promena krvnog pritiska, pulsa, veličine zenica i znojenja. Infuzija remifentanila prekida se sa poslednjim hirurškim šavovima kože.

Važno je napomenuti da remifentanil ima skoro idealno kontekst-senzitivno poluvreme eliminacije, tako da će biti eliminisan iz organizma u roku od 5 minuta nakon prekida čak i višesatne infuzije. Zato je neophodno pre zaustavljanja infuzije remifentanila dati analgetik kako bi se postigao neophodni nivo analgezije za buđenje pacijenta iz anestezije.

Zaključak

Ciljno kontrolisana infuzija (TCI) je široko korišćena kontrolisana metoda za postizanje i održavanje stabilne koncentracije anesthetika (propofol) na mestu dejstva (CNS), na osnovu fizioloških parametara kao što su starost, težina, visina i pol. TCI sistemi koriste farmakokinetički/farmakodinamički model koji je inkorporiran u kompjuterski kontrolisanu infuzionu

pumpu koja omogućava isporučivanje početne bolus doze a nakon toga i održavanje ciljne koncentracije anesthetika [13, 14].

Različiti farmakokinetički/farmakodinamski modeli su razvijeni za precizno doziranje propofola tokom TCI anestezije i svi su se pokazali pouzdanim u praksi. Jedno od ograničenja pomenutih modela za propofol je to što su oni razvijeni uglavnom uz pomoć zdravih dobrovoljaca ili pacijenata, a ne u specifičnim populacionim grupama kao što su deca, stariji pacijenti ili gojazne osobe, kod kojih mehanizmi metabolizma i eliminacije leka mogu biti drugačiji.

Jednostavnost primene, pouzdanost postizanja ciljne koncentracije anesthetika, bolja kontrola dubine anestezije, brži postoperativni oporavak i manji troškovi lečenja su prednosti TCI tehnike anestezije koje će u narednom periodu omogućiti njenu još širu upotrebu u svakodnevnom kliničkom radu.

Literatura

1. Schüttler J, Schwilden H, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia*. 1983 Jul;38 Suppl:53-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1983.tb15179.x. PMID: 6135368.
2. Schwilden H, Schüttler J, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Theoretical considerations. *Anaesthesia*. 1983 Jul;38 Suppl:51-2. doi: 10.1111/j.1365-2044.1983.tb15178.x. PMID: 6869757.
3. Kenny GN, White M. A portable computerised infusion system for propofol. *Anaesthesia*. 1990 Aug; 45 (8):692-3. doi: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14416.x. PMID: 2400092.
4. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. 2018 May; 120 (5):942-959. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.018. Epub 2018 Mar 12. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2018 Aug; 121 (2):519. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.045. PMID: 29661412.
5. Hughes LM, Irwin MG, Nestor CC. Alternatives to remifentanil for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023 May; 78 (5): 620-625. doi: 10.1111/anae.15952. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36562193.
6. Kateliya R, Madhukant, Dubey M, Chandra S, Sahay N. Comparison of recovery profiles in target-controlled infusions (TCI) versus manually controlled infusions for total intravenous anesthesia (TIVA) in laparoscopic surgeries. A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2023 Apr-Jun; 39 (2):258-263. doi: 10.4103/joacp.joacp_396_21. Epub

- 2023 Apr 19. PMID: 37564857; PMCID: PMC10410038.
7. Vellinga R, Eleveld DJ, Struys MMRF, van den Berg JP. General purpose models for intravenous anesthetics, the next generation for target-controlled infusion and total intravenous anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023 Oct 1; 36 (5):602-607. doi: 10.1097/ACO.0000000000001300. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37678184.
 8. Linassi F, Zanatta P, Spano L, Burelli P, Farnia A, Carron M. Schnider and Eleveld Models for Propofol Target-Controlled Infusion Anesthesia: A Clinical Comparison. *Life (Basel).* 2023 Oct 16;13 (10):2065. doi: 10.3390/life13102065. PMID: 37895446; PMCID: PMC10608783.
 9. Vellinga R, Hannivoort LN, Intra M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, Struys MMRF. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2021 Feb;126 (2):386-394. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.027. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33317804.
 10. Schnider TW, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Beck-Schimmer B, Hemmerling TM. Pro-Con Debate: Should All General Anesthesia Be Done Using Target-Controlled Propofol Infusion Guided by Objective Monitoring of Depth of Anesthesia? *Anesth Analg.* 2023 Sep 1;137(3):565-575. doi: 10.1213/ANE.0000000000006293. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37590801.
 11. Egan TD, Westphal M, Minto CF, Schnider TW. Moving from dose to concentration: as easy as TCI! *Br J Anaesth.* 2020 Dec;125 (6):847-849. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.033. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950247.
 12. Wu W, Zhou Y, Zhu Y, Liu J. Sufentanil target controlled infusion (TCI) versus remifentanyl TCI for monitored anaesthesia care for patients with severe tracheal stenosis undergoing fiberoptic bronchoscopy: protocol for a prospective, randomised, controlled study. *BMJ Open.* 2022 Aug 30;12 (8):e058662. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058662. PMID: 36041770; PMCID: PMC9438080.
 13. Egan TD, Westphal M, Minto CF, Schnider TW. Moving from dose to concentration: as easy as TCI! *Br J Anaesth.* 2020 Dec;125 (6):847-849. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.033. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950247.
 14. Hien VV, Tu NH, Thu ND. Propofol TCI or sevoflurane anesthesia without muscle relaxant for thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2023 Oct 21;23 (1):349. doi: 10.1186/s12871-023-02296-6. PMID: 37865733; PMCID: PMC10589925.

Primljeno: 11. I 2024.
Prihvaćeno: 27. VIII 2024.

KARDINALNI RENDGENOLOŠKI ZNACI PRELOMA KOSTI

Rade R. Babić^{1,2}, Gordana Stanković Babić³, Strahinja Babić⁴,
Katarina Babić⁵, Nevena Babić¹, Aleksandar Jevremović¹, Marko Mladenović¹

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

². Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija

³. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

⁴. Ergosana, Beograd, Srbija

⁵. Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Kardinalni rendgenološki znaci preloma kostiju su tipični rendgenološki i klinički znaci koji ukazuju na lom kosti skeleta. Cilj rada je prikaz kardinalnih rendgenoloških znakova preloma kostiju skeleta, dok materijal rada čini filmoteka sa preko 100.000 odabranih rendgenograma sa prelomom kostiju skeleta sakupljeni višedecenijskim radom u struci i literalna saopštenja. Rezultate rada autori su prikazali ilustrativno, slikama. Zaključak: Kardinalni rendgenološki znaci loma kosti su: prekid kontinuiteta kostnog tkiva, frakturna pukotina, dislokacija kostnog fragmenta, formiranje jednog ili više kostnih fragmenata na mestu loma, kostni fragmenti su ili glatke ili nazubljene konture, razmaknuti a kadkada nabijeni jedan u drugi.

Ključne reči: fraktura, rendgenogram, kardinalni znaci

SUMMARY

A fracture (bone, fracture) of the bone is a partial or complete break in the continuity of the bone. The aim of the paper is to show the cardinal radiological signs of skeletal bone fractures, while the material of the paper is a film library with over 100,000 selected radiographs with skeletal bone fractures collected by decades of professional work and literal announcements. The authors present the results of the work illustratively with pictures. Conclusion: Cardinal radiological signs of bone fracture are discontinuity of bone tissue, fracture crack, dislocation of bone fragment, formation of one or more bone fragments at the site of bone fracture, bone fragments are smooth or jagged contours, spaced and sometimes compacted.

Key words: fracture, radiograph, cardinal signs

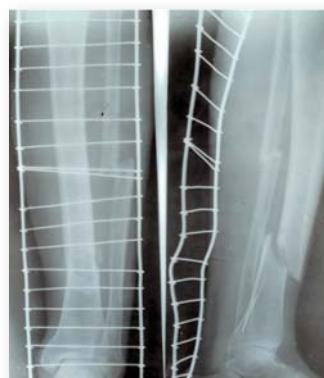
Uvod

Kardinalni rendgenološki znaci preloma kostiju su tipični znaci rendgenske slike loma kostiju. To su klinički radiološki znaci na osnovu kojih radiolog vizuelizuje i dijagnostikuje lom neke kosti. S druge strane, kardinalni rendgenološki znaci loma kostiju su sigurni rendgenološki dijagnostički znaci i ujedno objektivni znaci preloma neke kosti objedinjeni tokom kliničkog i rendgenološkog pregleda. Tri kardinalna rendgenološka znaka loma kosti skeleta su frakturna pukotina, kostni fragmenti i dislokacija fragmenata. Najzastupljenije su frakture dugih kostiju, frakture kostiju karlice i grudnog koša česte su kod saobraćajnih udesa, dok frakture lobanjskih i kostiju lica zbog građe imaju neke rendgenološke osobenosti [1-15].

Naš rad

Cilj rada je prikaz kardinalnih rendgenoloških znakova preloma kostiju skeleta, dok materijal rada čine 100.000 odabranih rendgenograma sa frakturom kostiju skeleta, sakupljeni višedecenijskim radom u struci [16] i literaturna saopštenja.

Rezultate rada prikazujemo ilustrativno.



Slika 1. Analogni rendgenogram desne potkolenice u AP i laterolateralnoj projekciji. Kompletan prelom dijafize tibije i fibule. Prekid kontinuiteta kostnog tkiva srednje trećine dijafize fibule. Frakturna pukotina poprečnog je toka. Distalni fragment fibule dislociran u stranu i gore. Fibula diskretno skraćena po dužini (cum contractione). U distalnoj trećini dijafize tibije prekid kontinuiteta kostnog tkiva sa frakturnom pukotinom kosog toka i dislokacijom fragmenata usled skliznuća uz diskretno skraćanje kosti po dužini. U projekciji frakturne pukotine tibije lateralno, manji iver, nepravilnog izgleda

Adresa autora: Prof. dr sc. **Rade R. Babić**, radiolog, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: gordanasb@mts.rs



Slika 2. Digitalni rendgenogram levog lakta. Lom levog olekranona sa izraženom fraktornom pukotinom i dislokacijom kostnog fragmenata



Slika 3. Digitalni rendgenogram desnog ručnog zgloba. Fraktura desnog radijusa na tipičnom mestu i ulne u istoj visini, sa multiplim fragmentima, njihovom dislokacijom i angulacijom



Slika 4. Digitalni rendgenogram desnog stopala. Prelom III i V metatarzalne kosti desnog stopala. Multifragmentalni prekid kontinuiteta proksimalne trećine dijafize i metafize III i V metatarzalne kosti. Višestruka frakturna pukotina, razgranata, nepravilnog izgleda. Konture fragmenata jasno i oštro očitane



Slika 5. Digitalni rendgenogram desnog skočnog zgloba. Prelom desne fibule. Prekid kontinuiteta distalne trećine dijafize desne fibule. Fraktura pukotina kosog toka, sa manjom dislokacijom kostnog fragmenata, koji je glatke konture



Slika 6. Analogni rendgenogram levog skočnog zgloba u AP projekciji. Prelom lateralnog maleolusa. Prekid kontinuiteta lateralnog maleolusa po tipu laceracije. Fraktura pukotina u vrhu lateralnog maleolusa sa poprečnim prekidom kontinuiteta kostnog tkiva



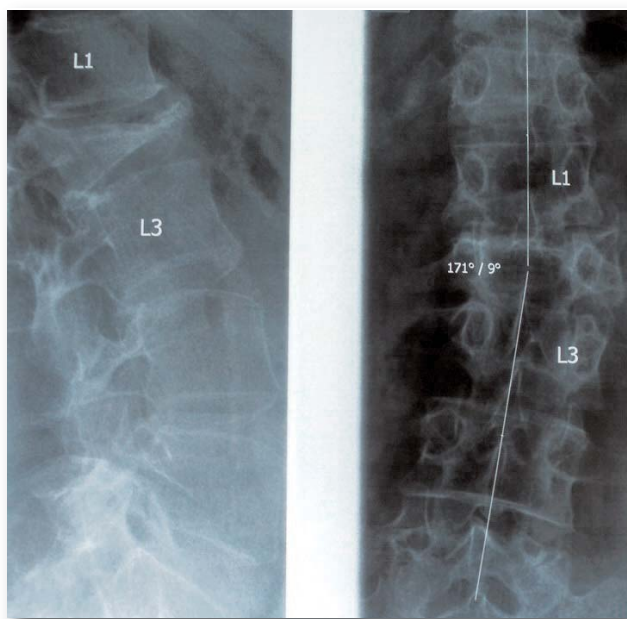
Slika 7. Analogni rendgenogram desnog kuka. Fraktura desnog femura. Transtrohanterični prelom desnog femura sa dislokacijom i angulacijom kostnih fragmenata. Mali trohanter odlomljen i izdvaja se kao samostalan fragment



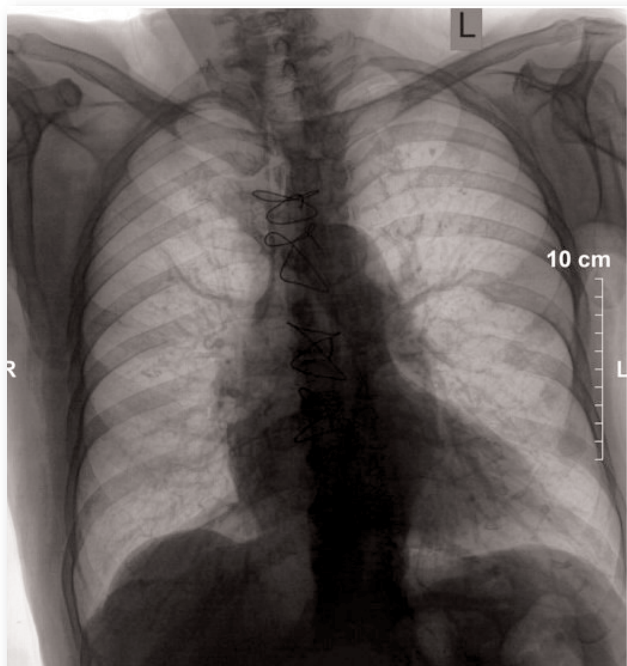
Slika 8. Digitalni profilni rendgenogram desne petne kosti. Prekid kontinuiteta kostnog tika desne petne kosti. Kostni fragmenti nazubljeni zbog spongiozne građe kosti



Slika 9. Analogni kraniogram. Projekcija: PA. Impresivna fraktura parijetalne kosti desno. Desno parasagitalno multifragmentni prekid kontinuiteta parijetalne kosti sa impresijom kostnih fragmenata intrakranijalno



Slika 10. Digitalni redngrenogram lumbosakralnog dela kičmenog stuba. Klinasta kompresivna fraktura trupa L2 pršljena izazvana pritiskom trupa L1 pršljena. Kompresivna fraktura trupa L2 uzrokuje levostranu skoliozu kičmenog stuba sa otvorenim uglom od 1710 u desno



Slika 11. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Prekid kontinuiteta zadnjih okrajaka VII i VIII rebra levo. Senka metalnih klipseva. Aneurizmatiski proširena leva komora srca

Zaključak

Rendgenološka i klinička slika preloma kostiju skeleta je patognomična. Radiološke metode pregleda su u dijagnostici preloma kostiju skeleta su suverene, dominantne i bez premca. Autori su u radu prikazali kardinalne rendgenološke znake loma kostiju skeleta, a to su: prekid kontinuiteta kostnog tkiva, frakturna pukotina, dislokacija kostnog fragmenta, formiranje jednog ili više kostnih fragmenata na mestu loma, kostni fragmenti su glatke ili nazubljene konture, razmaknuti a katkada nabijeni jedan u drugi.

Literatura:

1. Strahinja Babić, Nataša Veljković, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić, Gordana Stanković-Babić, Rade Babić: Klinički aspekti nekih sindroma. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2020; 18 (1): 25-29.
2. Rade R. Babić, Marko Mladenović, Vladimir Jovanović, Vladimir Srećković, Desimir Mladenović, Strahinja Babić, Nevena Babić, Vladimir Z. Anđelković: Rendgenološko-klinički aspekti preloma kostiju skočnog zgloba. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2019; 17 (2): 16-20.
3. Marko D. Mladenović, Katarina Kutlešić, Vladimir Jovanović, Rade Babić, Strahinja Babić, Vladimir Srećković, Desimir Mladenović, Vladimir Z. Anđelković, Zoran Anđelković: Bimaleorani prelom skočnog zgloba, lečenje i komplikacije. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2019; 16 (2):21-28.
4. Desimir S. Mladenović, Katarina Kutlešić, Marko Mladenović, Vladimir Jovanović, Rade Babić, Nevena Babić, Vladimir Srećković, Vladimir Z. Anđelković, Zoran Anđelković: Prelom skočnog zgloba – tipovi, biomehanika i lečenje, revijalni prikaz. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2019; 16 (2):35-43.
5. Desimir S. Mladenović, Mladenović M, Lalić I, Kutlešić K, Anđelković Z, Todorović Z, Srećković V, Babić R: Dileme i problemi u lečenju preloma potkolenice. Apollinem Medicum et Aesculapium 2017; 15(2):1-6.
6. Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić³, Strahinja Babić, Nevena Babić, Aleksandra Marjanović: Novi trendovi radiologije u oftalmologiji. Acta Ophthalmologica 2016;42(2):10-19.
7. Mladenović SD, Mladenović DM, Micić DI, Babić RR, Anđelković RZ, Todorović RZ, Srećković MV: Trohanterni prelomi - faktori rizika, biomehanika i metode lečenja, revijalni prikaz. Apollinem Medicum et Aesculapium 2014; 12(4):1-6.
8. Babić RR, Mladenović M, Mladenović D, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Anđelković Z, Todorović Z, Srećković V: Kostolom trohanternog masiva – rendgenološko-klinička slika. Apollinem Medicum et Aesculapium 2014; 12(4):7-18.
9. Mladenović DM, Micić ID, Karalejić S, Milenković S, Jovanović V, Mladenović DS, Stojiljković PM,

- Anđelković ZR, Milenković T: Bifokalni prelomi dijafize tibije i njihovo lečenje – naša iskustva. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2013; 11(3):23-29.
10. Babić RR, Stanković-Babić G: Radiološke metode pregleda u dijagnostici patoloških stanja oboljenja oka. *Acta Ophthalmologica* 2007; 33 (1-2): 12-16.
11. Kanski JJ: *Clinical ophthalmology*. Butterworth Heinemann. Edinburg, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. 2003.
12. Golubović Z.: *Lečene zatvorenih preloma potkolenice*. Zadužbina Andrejević, Beograd, 1997.
13. Blagojević M, Litričin O: *Oftalmologija*. Medicinska knjiga Beograd/Zagreb 1984.
14. Petković S, Bukurov S: *Hirurgija*. Medicinska knjiga. Beograd/Zagreb. 1987.
15. Smokvina M: *Klinička rendgenologija kosti i zglobovi*. Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti. Zagreb. 1959.
16. Babić RR: *Filmoteka*. 2023.

Primljeno: 12. VII 2024.

Prihvaćeno: 26. VIII 2024.

UPOTREBA D-MANOZE U LEČENJU I PREVENCIJI INFEKCIJA URINARNOG TRAKTA

Irena Ignjatović¹, Ana Golubović¹, Slavoljub Janković², Marko Petković³, Aleksa Janković⁴

¹. Dom zdravlja, Varvarin, Srbija

². Dom zdravlja, Niš, Srbija

³. Dom zdravlja, Čičevac, Srbija

⁴. Vojska Srbije, Četvrta brigada kopnene Vojske, Vojna pošta 5007/8, Vranje, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Infekcije urinarnog trakta (Urinary tract infections - UTI) su jedna od najčešćih bakterijskih bolesti širom sveta. Uprkos efikasnosti antibiotika usmerenih na UTI, stope recidiva ostaju značajne među pacijentima. Štaviše, razvoj rezistencije na antibiotike predstavlja veliku zabrinutost i stvara potražnju za alternativnim opcijama lečenja.

Cilj: Ovaj rad ima za cilj predstavljanje definicije, postavljanja dijagnoze i lečenja urinarnih infekcija, patogeneze *E. coli* i D-manoze, kao i predstavljanje postojećih kliničkih dokaza o D-manozi i njenoj upotrebi u lečenju UTI.

Metodologija: Rad je zasnovan na relevantnim dokazima i istraživanjima dobijenim elektronskim, selektivnim pretraživanjem postojeće literature o patofiziologiji, kliničkoj slici i dijagnostičkim metodama u otkrivanju i lečenju UTI, kao i na pretraživanju o uspešnoj primeni D-manoze u zdravstvenim ustanovama širom sveta.

Rezultati: Najnovije smernice relevantnih uroloških udruženja i odgovarajuća literatura o bezbednosti i primeni D-manoze u zdravstvenim ustanovama u pogledu primene u prevenciji i lečenju urinarnih infekcija, kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa odgovarajućim antibiotici-

Zaključak: Lečenje urinarnih infekcija započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze i pored preporuka o upotrebi antibiotika, D-manoza je šećer koji smanjuje učestalost ponovljenih infekcija urinarnog trakta i povezanih simptoma. Takođe, dovodi do dužeg trajanja između epizoda recidiva i posledično poboljšava kvalitet života pacijenata.

Ključne reči: infekcija urinarnog trakta, D-manoza, *Escherichia coli*, lečenje urinarnih infekcija

SUMMARY

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common bacterial diseases worldwide. Despite the effectiveness of UTI-targeted antibiotics, recurrence rates remain significant among patients. Furthermore, the development of antibiotic resistance is a major concern and creates demand for alternative treatment options.

Objective: This paper aims to present the definition, diagnosis and treatment of urinary tract infections, the pathogenesis of *E. coli* and D-mannose, as well as to present the existing clinical evidence on D-mannose and its use in the treatment of urinary infections.

Methodology: This paper is based on relevant evidence and research obtained from an electronic, selective search on the pathophysiology, symptoms and diagnostic methods in the detection and treatment of UTI, as well as a search of published evidence on the successful use of D-mannose in health care settings worldwide.

Results: The latest guidelines of the relevant urological associations and the appropriate literature on the safety and use of D-mannose in healthcare institutions regarding its application in the prevention and treatment of urinary infections, as an independent therapy or in combination with appropriate antibiotics.

Conclusion: Treatment of urinary infections begins immediately after the diagnosis and in addition to recommendations on the use of antibiotics, D-mannose is a sugar that reduces the frequency of repeated urinary tract infections and related symptoms. It also leads to a longer duration between episodes of relapse and consequently improves the quality of life of patients

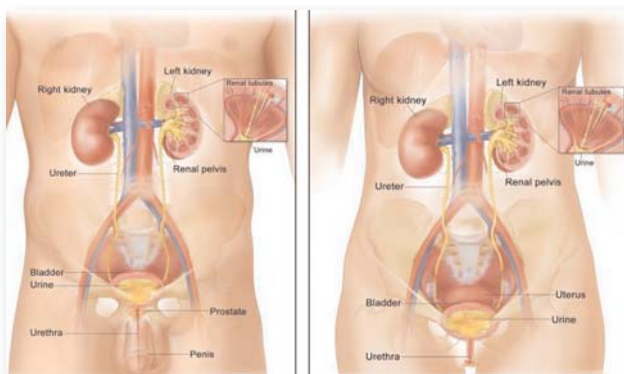
Key words: Urinary Tract Infection (UTI), D - mannose, *Escherichia coli*, treatment of urinary infections

Uvod

Infekcije urinarnog trakta (Urinary Tract Infections-UTI) su jedna od najčešćih bakterijskih bolesti širom sveta. Uprkos efikasnosti antibiotika usmerenih na UTI, stope recidiva osta-

ju značajne među pacijentima. Štaviše, razvoj rezistencije uropatogena na antibiotike predstavlja veliku zabrinutost i stvara potražnju za alternativnim opcijama lečenja. D-manoza je monosaharid koji se u slobodnom obliku nalazi u voću, obično se koristi kao dodatak ishrani za smanjenje rizika od UTI. Istraživanja sugerišu

da bi upotreba D-manoze mogla biti obećavajuća alternativa ili komplementarni lek, posebno kao profilaksa za rekurentne UTI, jer za razliku od antibiotika upotrebljenih u profilaksi UTI koji mogu davati prateće neželjene efekte, kao i razvoj rezistencije uropatogena, sa D-manozom to nije moguće. Uzeta oralno, D-manoza se odlično podnosi i nije moguć razvoj rezistencije uropatogena. Kada se izluči urinom, D-manoza potencijalno inhibiše *Escherichia coli*, glavnog uzročnika UTI, da se veže za urotelijum i izazove infekciju.



Slika 1. Anatomija muškog urinarnog sistema (levo) i ženskog urinarnog sistema (desno) koji prikazuje bubrege, uretere, bešiku i uretru. Urin se stvara u bubrežnim tubulima i sakuplja se u bubrežnoj karlici svakog bubrega. Urin teče od bubrega kroz uretere do bešike. Urin se čuva u bešici dok ne napusti telo kroz uretru. Izvor: Bethesda (MD): National cancer institute (US); 2002 [36]

Cilj rada

Ovaj rad ima za cilj predstavljanje definicije, postavljanja dijagnoze i lečenja infekcija urinarnog trakta, predstavljanje patogeneze urinarnih infekcija, značaja *E. coli* i D-manoze, kao i predstavljanje postojećih kliničkih dokaza o D-manozi i njenoj upotrebi u lečenju urinarnih infekcija u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao i u smanjenju rizika od nastanka urinarnih infekcija i njihovih ponovnih pojavljivanja. Konačno, cilj rada je i predstaviti preporuke dobre kliničke prakse vodećih organizacija iz oblasti urologije u pogledu bezbednosti upotrebe suplemenata koje u svom sastavu sadrže D-manozu.

Metodologija

Rad je zasnovan na relevantnim dokazima i istraživanjima dobijenim elektronskim selektivnim, nesistematskim pretraživanjem postojeće

literature o patofiziologiji, kliničkoj slici i dijagnostičkim metodama u otkrivanju urinarnih infekcija, zasnovanim na dobro uzetoj anamnezi, kliničkom pregledu i laboratorijskim analizama, koje podrazumevaju pregled krvne slike, opšti pregled urina i urinokulturu. Takođe, pretraživanjem vodiča dobre kliničke prakse izdate od strane eminentnih institucija na području lečenja uroloških bolesti, a koje se odnose na lečenje infekcija urinarnog trakta primenom antibiotske i neantibiotske terapije. Terminu za pretragu su uključivali „ponavljanje“, „UTI“, „infekcija urinarnog trakta“, „prevencija“, „lečenje“, „šecer“ i „D-manoza“. Naslovi medicinskih predmeta (MeSH) uključivali su (infekcija urinarnog trakta), (bakteriurija) i (urinarni antiinfektivni agensi).

Rezultati

Identifikovali smo najnovije smernice relevantnih uroloških udruženja i odgovarajuću literaturu o infekcijama urinarnog trakta, dijagnostici i lečenju korišćenjem adekvatne antibiotske terapije, o efikasnosti i primeni D-manoze u zdravstvenim ustanovama u pogledu prevencije i lečenja urinarnih infekcija, kao samostalne terapije ili u kombinaciji sa odgovarajućim antibioticima, kao i o njenoj bezbednosti.

Definicija i klasifikacija infekcije urinarnog trakta

Urogenitalni trakt predstavlja anatomske i funkcionalne celine. Postoji određena razlika u anatomske građi urogenitalnog trakta muškaraca i žena, tačnije kod muškaraca su samo u proksimalnim delovima ova dva sistema odvojena i urinarni trakt čine bubrezi, ureteri i bešika, dok genitalni čine testisi, semevodi, semene kesice i prostata. Zajednički izvodni put im je bulbarna i penijalna uretra. Na slici 1. prikazana je razlika u građi ženskog i muškog urogenitalnog trakta.

Bubreg (ren) - parni organ pasuljastog oblika dimenzija 120 x 60 x 30 mm koji se nalazi u retroperitonealnom prostoru i služi za stvaranje i filtriranje mokraće;

Mokraćovod (ureter) - parni organ, koga predstavlja šuplja peristaltička cev dužine oko

25 cm koja počinje na završetku bubrežne karlice, a završava se u mokraćnoj bešici;

Mokraćna bešika (Vesica urinaria) - šuplji organ mišićnog zida, koji se rasteže do zapremine 500 ml, da bi sakupljao urin;

Testisi su parni organi u kojima se stvaraju spermatozoidi procesom neprekidnog sazrevanja. Na zadnjoj strani testisa je epididimis kroz koga prolazi semevod a zatim se uliva u uretru. U sastav genitalnog trakta ulaze još i prostata i semena kesice čiji sekret čini najveći deo volumena sperme.

Mokraćna cev (urethra) - je zajednički izvodni put urina i sperme - kod muškaraca. Po sastavu, ona je elastična cev, promenljive dužine i kalibra. Kod žena je dužine oko 5 cm i služi kao izvodni put urina. Zbog kraće dužine uretre, žene su više sklone urinarnim infekcijama od muškaraca [1].

Tabela 1. Pregled klasifikacije infekcija mokraćnih puteva kao i njihovih definicija

Nekomplikovane infekcije mokraćnih puteva	
	Javljaju se kod osoba sa morfološki i funkcionalno normalnim donjim i gornjim mokraćnim sistemom, normalnom funkcijom bubrega i sa kompetentnim imunološkim sistemom
Asimptomatska bakteriurija	Asimptomatska bakteriurija označava nalaz pozitivne kulture urina (> 105 kolonija/ml) bez simptoma karakterističnih za infekcije mokraćnih puteva
Cistitis	Zapaljenje sluznice mokraćne bešike praćeno tegobama: dizurija, često mokrenje i neizdrživ nagon za urgentnim pražnjenjem mokraćne bešike (engl. urgency) ili suprapubični bol
Rekurentne infekcije	Infekcije koje su se ponavljale najmanje tri puta tokom prethodne godine ili dva puta tokom šest meseci
Akutni pijelonefritis	Akutni tubulointersticijski nefritis izazvan bakterijama koji se ispoljava visokom temperaturom, groznicom, lumbalnim bolovima sa ili bez dizuričnih smetnji
Komplikovane infekcije mokraćnih puteva	
	Javljaju se kod bolesnika sa metaboličkim ili imunološkim poremećajima: trudnoća, stare osobe, posle transplantacije bubrega ili tokom primene imunosupresivne terapije
Ostale infekcije	
Uretritis	Uretritis se manifestuje dizurijom, mukopurulentnom i purulentnom sekrecijom i svrabom u uretri ili glansu penisa, ali kod žena često nije praćen simptomima
Prostatitis	Zapaljenja prostate, uključujući akutna i hronična bakterijska zapaljenja, kao i stanja praćena kliničkim simptomima prostatitisa, ali bez izolacije uzročnika

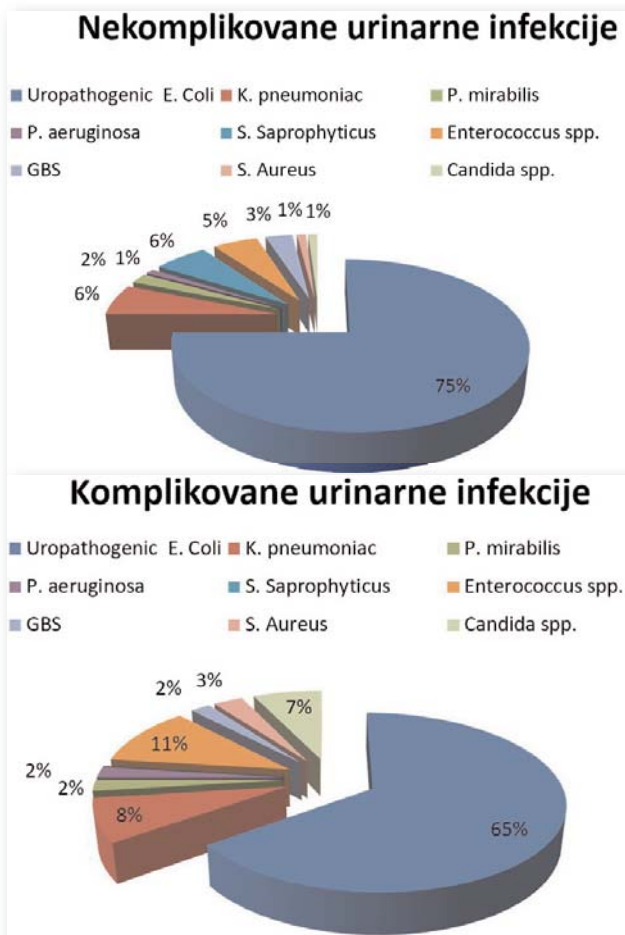
Infekcija urinarnog trakta je opšti naziv za prisustvo mikroorganizama u prethodno sterilnom mokraćnom sistemu [2]. One se mogu podeliti prema uzročnicima (bakterije, gljivice i virusi), lokalizaciji (donji i gornji mokraćni putevi), prisustvu simptoma (asimptomatske i simptomatske infekcije), toku (akutne, hronične i rekurentne infekcije mokraćnih puteva) ili prisustvu oboljenja koje olakšavaju nastanak infekcije mokraćnih puteva (nekomplikovane i komplikovane). U tabeli 1. prikazana je klasifikacija infekcija mokraćnih puteva kao i njihova definicija.

Najčešći uzročnici urinarnih infekcija, kako nekomplikovanih tako i komplikovanih, su Gram pozitivne bakterije, i to najčešća među njima, Escherichia coli. U nešto manjem procentu zastupljene su Gram negativne bakterije kao i gljivice. Slika 2. predstavlja shematski prikaz najčešćih uzročnika urinarnih infekcija i njihov procentualni udeo u ukupnom broju urinarnih infekcija.

Epidemiologija infekcija urinarnog trakta

Infekcije urinarnog trakta su jedan od vodećih razloga za propisivanje antibiotika u svetu. Na godišnjem nivou, sreću se kod više od 150 miliona ljudi [3]. Samo u SAD se godišnje lekari obrati oko 7 miliona ljudi [4, 5] i kod oko 15% njih propišu recepti za antibiotike [6, 7]. Pravu incidenciju nije lako utvrditi, jer ne pripadaju bolestima koje podležu obaveznom prijavljivanju. Najviše stope infekcije nekomplikovanih UTI zapaže se u dobi od 18 do 39 godina, kada je seksualna aktivnost najveća. Pokazalo se da su rekurentne nekomplikovane UTI česte kod mladih žena i da 6 meseci nakon prve epizode UTI njih 27% ima potvrđen prvi, a 2,7% potvrđen i drugi recidiv [4]. Za

razliku od muškaraca kod kojih prevalencija UTI raste sa godinama života [8], prevalencija kod žena opada u životnoj dobi od 35 do 65 godina, a zatim raste [9] dostižući skoro dvostruko veći procenat kod žena starijih od 65 godina.



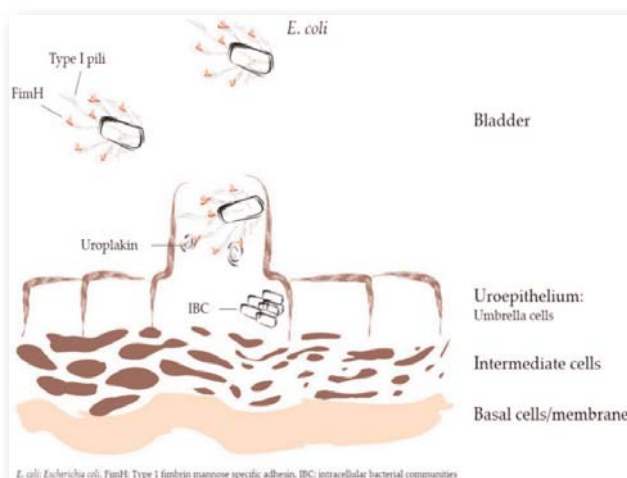
Slika 2. Shematski prikaz uzročnika urinarnih infekcija. Kod nekomplikovanih urinarnih infekcija u većini slučajeva izazivači su Gram negativne bakterije i to *Escherichia coli* u 75% slučajeva, ostale su zastupljene u manjem procentu, dok je kod komplikovanih urinarnih infekcija taj procenat nešto manji i iznosi 65%. Ostali izazivači zatu-pljeni u znatno manjem procentu su Gram pozitivne bakterije, kao i gljivice.

Sličan procenat pregleda na godišnjem nivou je i u ostalim evropskim zemljama, kao u SAD, pa samim tim i u Srbiji. Smatra se da je opterećenje društva sa UTI mnogo veće nego što se procenjuje. Poseban problem predstavljaju rekur-rentne UTI. Najnovije smernice Evropskog udruženja urologa (EAU) o urološkim infekcijama definišu rUTI kao „ponavljanje nekomplikovanih i/ili komplikovanih UTI, sa učestalošću od najmanje tri UTI godišnje ili dva UTI u poslednjih šest meseci“ [10]. Medicinski i nemedi-

cinski troškovi mogu se odraziti na opterećenje pacijenta, porodice i društva, kao i celokupnog zdravstvenog sistema.

Patogeneza, klinicka slika i tok infekcije

U patogenezi nastanka infekcije mokraćnih puteva, prvi i najvažniji korak je adhezija, pričvršćivanje bakterija na ćelije epitela mokraćnog sistema. Adhezija zavisi od tri elementa: mehanizma odbrane organizma, receptora na ćelijama domaćina i od adhezina na bakterijama.



Slika 3. Shematski prikaz vezivanja *E. coli* FimH vrhova pili adhezina tipa 1 za manozilovane uroplakine na površini uroepitela. Preuzeto od: Nutr J. 2022 Mar 22; 21: 18 [32]

Od svih infekcija urinarnog trakta najčešće se radi o nekomplikovanom akutnom cistitisu. To je akutno zapaljenje mokraćne bešike, sporadično ili cistitis koji se ponavlja u odsustvu komorbiditeta ili poznatih anatomske i funkcionalne abnormalnosti u urinarnom traktu. Najčešći uzročnik cistitisa je *Escherichia coli* (*E.coli*), u 70-95% slučajeva [11]. *E. coli* poseduje brojne sojeve koji se nalaze u uobičajenoj mikroflori creva domaćina, a koji su uropatogeni. Oni poseduju organele i adhezivne molekule što ih čini vrlo pokretljivim (flagele) i omogućava im da se lako pričvrste za ćelije domaćina (fimbrije i adhezin) i tako prevaziđu odbranu domaćina i dovedu do pojave infekcije. Adhezin FimH na vrhu fimbrije ima vezno mesto za ugljeni hidrat D-manozu. Jedan od glavnih mehanizama *E. coli* za izazivanje infekcije zasniva se na njenom pričvršćivanju za manozilovane proteinske kompo-

nente, zvane uroplakini, na epitelu bešike [12, 13]. Mnogobrojni sojevi koriste nekoliko strategija za izbegavanje imunološkog sistema domaćina, što olakšava formiranje intracelularnih bakterijskih zajednica (IBC); ovo omogućava bakterijama da se razmnožavaju, sazrevaju i inficiraju druge ćelije [14, 15]. Štaviše, ovo potencijalno može dovesti do teže infekcije ili rizika od recidiva, jer patogen može ostati skriven unutar uroepitelnih ćelija. Slika 3. predstavlja shematski prikaz *E. coli* i njeno vezivanje za uroepitel mokraćne bešike.

Uobičajeno, akutni cistitis se ispoljava učestalim i bolnim mokrenjem, peckanjem pri mokrenju, nagonom na hitno neodložno mokrenje, pojavom krvi u mokraći (hematurija), osećajem nelagodnosti u donjem delu stomaka ili u suprapubičnim bolom. Akutni nekomplikovani cistitis je benignog toka i kod 25-45% dolazi do spontanog izlečenja. Samo 2% žena razvije akutni nekomplikovani pijelonefritis, bez obzira na preduzeto lečenje. Pošto ovi simptomi remete kvalitet života, to je osnovni razlog što se preporučuje lečenje i brže otklanjanje simptoma u odnosu na nelečene bolesnike, ali pre svega eradikacija uropatogene bakterije i sprečavanje pojave reinfekcije [16].

Dijagnoza i lečenje urinarnih infekcija

Dijagnoza akutnog nekomplikovanog cistitisa može se sa velikom verovatnoćom (i do 90%) postaviti na osnovu kliničke slike, pod uslovom da su istovremeno prisutni tri ili više simptoma koji potiču od donjeg dela urinarnog trakta. Opšti pregled urina i urinkultura rade se samo u slučaju postojanja atipičnih simptoma i kod bolesnika kod kojih dijagnoza nije sasvim jasna na osnovu anamneze i kliničkog

pregleda ili u slučaju sumnje na antimikrobnu rezistenciju ili su terapijske mogućnosti ograničene zbog intolerancije bolesnika na lekove [17].

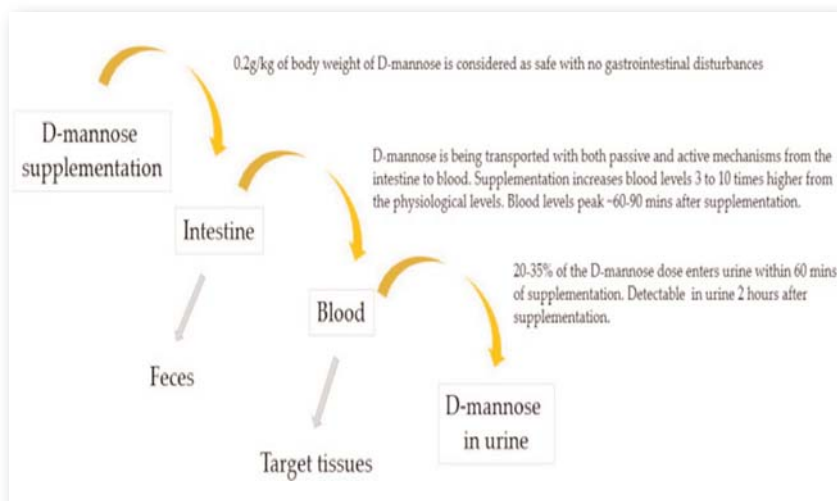
Neumoljivi porast antimikrobne rezistencije pojačava potrebu za alternativnim pristupima i za lečenje i za prevenciju UTI, koji uključuju upotrebu novih vakcina, probiotika i imunostimulansa [10]. Između ostalog, potencijalni terapijski pristup korišćenjem D-manoze, inertnog monosaharida koji se metaboliše i izlučuje urinom i deluje tako što inhibiše prijanjanje bakterija na urotelijum, znatno će smanjiti upotrebu antibiotika, kao i stvaranje rezistencije uropatogene. U tabeli 2. predstavljeni su predloženi režimi empirijskog lečenja nekomplikovanih urinarnih infekcija na osnovu ustanovljenih vodiča dobre kliničke prakse od strane eminentnih institucija koje se bave lečenjem urinarnih bolesti [18-26].

Tabela 2. Pregled predloženih režima antibiotske terapije kod akutnog nekomplikovanog cistitisa

Antibiotik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Komentar
Prve linije – žene			
Fosfomycin trometamol	3 g jednom dnevno	1 dan	Preporučuje se samo ženama sa nekomplikovanim cistitisom
Nitrofurantoin macrocrystal	50–100 mg 4 x dnevno	5 dana	
Nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystal	100 mg 2 x dnevno	5 dana	
Nitrofurantoin macrocrystal – produženo oslobađanje	100 mg 2 x dnevno	5 dana	
Pivmecillinam	400 mg 3 x dnevno Alternativna terapija	3–5 dana	
Cefalosporini (npr. cefadroxil)	500 mg 2 x dnevno Ako je rezisten. za <i>E. coli</i> < 20%	3 dana	Ili uporediva terapija
Trimethoprim	200 mg 2 x dnevno	5 dana	Ne u prvom trimestru trudnoće
Trimethoprim-sulfamethoxazol	160/800 mg 2 x dnevno	3 dana	Ne u poslednjem trimestru trudnoće
	Lečenje muškaraca		
Trimethoprim-sulfamethoxazol	160/800 mg 2 x dnevno	7 dana	Ograničeni na muškarce, fluorohinoloni se takođe mogu propisati u skladu sa lokalnim testiranjem osetljivosti

D-manoza

D-manoza je ugljeni hidrat, monosaharid, aldoheksoza molekularne formule $C_6H_{12}O_6$. Ona, (manozna) je jedan od devet monosaharida (D-glukoza, D-galaktoza, D-manoza, D-ksiloza, L-fruktoza, D-glukuronska kiselina, N-acetil-D-glukozamin, N-acetil-D-galaktozamin i N-acetilneuraminska kiselina) koji se obično nalaze u životinjskim glikanima i u izobilju u glikokonjugatima kičmenjaka. U slobodnom stanju se D-manoza nalazi u biljkama u maloj količini i to u voću kao što je brusnica, borovnica, kruška, narandža, ananas, jabuka; povrću, kao što su mahunarke, kukuruz, krompir, kupus i drveću kao što je breza, bukva i crni jasen [27].



Slika 4. D-manoza, od suplementacije do urina. Otprilike jedna trećina unete D-manoze završava u urinu gde ima potencijal da blokira prijanjanje patogene *Escherichia coli* na uroepitelne ćelije. Deo D-manoze se može otkriti u fecesu, a deo se koristi u ciljnim tkivima. Preuzeto od: Nutr J. 2022 Mar 22; 21:18 [32]

U ljudskom telu, D-manoza se prvenstveno sintetishe iz glukoze ili je izvedena razgradnjom endogenih glikokonjugata. Katabolizam D-manoze se odvija putem glikolize nakon čega se koristi za energiju ili se ugrađuje u glikane [28, 29]. D-manoza doprinosi sintezi glikoproteina, tačnije glikozilaciji određenih proteina (post-translacione modifikacije). Mnogi tipovi ćelija imaju receptore specifične za manozu, pa su stabilni nivoi manoze u krvi važni za olakšavanje efikasnog/konstantnog unosa manoze u različite ćelije. Fiziološki nivo D-manoze u krvi varira između 50 i 100 mM [30]. Ona, kao prirodni šećer, oponaša uroepitelne receptore domaćina

na koje ciljaju uropatogeni. Veruje se da D-manoza uneta oralnim putem, u vidu suplemenata koje sadrže D-manozu, stvara nelepljivu površinu na zidu bešike, kao i oko bakterija. Hipoteza je da se bakterije potom izbacuju mokrenjem, čime se sprečava rast bakterija koji dovodi do infekcije unutar bešike ili urinarnog trakta [31]. Slika 4. predstavlja šematski prikaz puta D-manoze, od suplementacije do urina.

Diskusija

Interesovanje za D-manozu i UTI datira još od 1970. godina. Pojava rezistencije na antibiotike povezane sa uropatogenima, održala je ovo interesovanje. Neke studije su istraživale efekat

D-manoze na rekurentne UTI (rUTI) i kao profilaksu za UTI. Dokazano je da doza od 0,2 g/kg telesne mase D-manoze unete oralnim putem je potpuno neškodljiva i dobro se podnosi, ne izazivajući gastrointestinalne tegobe. D-manoza se transportuje pasivnim i aktivnim mehanizmima iz creva u krv. Suplementacija D-manozom povećava nivo D-manoze u krvi 3 do 10 puta od fizioloških nivoa. Maksimalne vrednosti u krvi D-manoza dostiže 60-90 minuta nakon suplementacije. Dvadeset do 35% D-manoze ulazi u urin u roku od 60 minuta od suplementacije. Detektuje se u urinu 2 sata nakon suplementacije [32]. Mnoge ustanove širom sveta podržavaju stav da upotreba suplemenata koji sadrže D-manozu smanjuje učestalost rUTI, poboljšava simptome izazvane urinarnim infekcijama i dovodi do dužeg vremena između epizoda recidiva UTI, uz poboljšanje kvaliteta života kao rezultat ovih efekata [33]. A na taj način smanjuje rezistenciju uropatogena na antibiotike. Stoga je efikasnost D-manoze na visokom nivou ako se upotrebi u profilaksi za žene pogođene rUTI [34] i u manjoj meri za žene pogođene akutnim UTI.

Jednom od takvih studija vršena je procena bezbednosti i efikasnosti dijetetskog suplementa koji sadrži D-manozu, limunsku kiselinu, pre-

biotička vlakna, astragalus i maslačak (kompleks DAPAD koji je razvio International Health Science srl, Milano, Italija) za lečenje akutne nekomplikovane E. coli UTI u donjem urinarnom traktu. Studija je sprovedena u Rajalakshmi bolnici i istraživačkom centru (Bangalore, Indija) od aprila 2021. do oktobra 2021. i to u skladu sa smernicama dobre kliničke prakse Međunarodne konferencije o harmonizaciji, Helsinškom deklaracijom i lokalnim zakonima i propisima. Studiju je odobrio institucionalni odbor za pregled u svim istražnim centrima (broj kliničkog ispitivanja BIAG-CSP-046). Ukupno 76 žena je pregledano za uključivanje u protokol studije. Šest pacijenata (šest/76; 7,89%) nije ispunilo kriterijume za uključivanje i isključeni su iz upisa. Stoga je 70 žena uključeno u studiju i prospektivno su randomizovane u dve grupe (35 pacijenata za svaku ruku). Prosečna starost bila je $33,89 \pm 7,63$ godina u DAPAD grupi i $33,46 \pm 8,31$ godina u placebo grupi. Nijedan od učesnika nije prijavio relevantnu medicinsku ili hiruršku istoriju ili bilo kakvu prethodnu terapiju ili lek.

Podaci iz ove studije potvrđuju da DAPAD terapija za akutne UTI u donjem urinarnom traktu nije samo efikasna već je i bezbedna. D-manoza uneta oralnim putem ne izaziva gastrointestinalne tegobe, smanjuje učestalost ponovljenih infekcija urinarnog trakta i smanjuje intenzitet simptoma povezanih sa urinarnim infekcijama. Takođe, dovodi do dužeg trajanja između epizoda recidiva i na taj način posledično poboljšava kvalitet života pacijenata [35].

Zaključak

Zbog sve veće rezistencije na antibiotike među patogenima UTI, očekuje se sve veći problem u lečenju i prevenciji UTI, samim tim dolazi do povećanja potreba za alternativnim opcijama. Nakon laboratorijskih analiza i kliničkog pregleda kojim se sa sigurnošću postavlja dijagnoza UTI za lečenje akutne UTI, antibiotici će verovatno i dalje ostati prvi izbor. Dodavanjem suplemenata koji sadrže D-manozu, pored antibiotika kao prvog leka izbora u lečenju UTI, može se povećati uspeh lečenja, a samim tim

smanjiti rezistencija uropatogena na antibiotike. D-manoza je monosaharid, šećer koji smanjuje učestalost ponovljenih infekcija urinarnog trakta i smanjuje intenzitet simptoma povezanih sa urinarnim infekcijama. Takođe, dovodi do dužeg trajanja između epizoda recidiva i posledično poboljšava kvalitet života pacijenata. Može se koristiti kao dopunski ili alternativni tretman za rekurentne infekcije urinarnog trakta, jer ima veliki potencijal sa minimalnim neželjenim efektima. D-manoza se dobro podnosi i ne utiče na koncentraciju glukoze u serumu zdravih ispitanika, i takođe ne utiče na promenu biohemijskih parametara bubrega i jetre. Ukupna slika pretkliničkih i kliničkih studija sa D-manozom u lečenju UTI je povoljna i pruža mogućnost sve veće upotrebe suplemenata koje sadrže D-manozu. Takođe se pokazalo da je D-manoza relativno bezbedna i dobro se podnosi. Ona je prirodni proizvod, netoksičan, u odnosu na antibiotik izaziva manje propratnih pojava, a ne može izazvati rezistenciju bakterija.

Literatura

1. Milan Višnjić, Hirurgija, Medicinski fakultet u Nišu, Prosveta jun 2005. Ivan I. Hirurgija urogenitalnog trakta, poglavlje VII, 287
2. Ležajić V. Infekcija mokraćnih puteva. Poglavlje VII u : Đukanović Lj, Dimković N, Jovanović , Ležajić V, Naumović R, Simić Ogrizović S. Bolesti bubrega, drugo dopunjeno izdanje. Beograd akademska misao 2021. 283-322
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection Nature Rev Urol 2010;7(12):653-60
4. Tandogdu Z, Wgenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections curropin infect Dis 2016; 29(1):73-9
5. Tayr J, Smith MA. Adherence to the infections diseases Society of America guedelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Clin Infect Dis 2007; 44(6):769-74
6. Foxman B. Epidemiology of urinaru tract infections : incidence , morbidity and economics costs. Am J Med 202; 113 (SuppL1A):5s -13s
7. G .Bonkat R, Bartoletti F, Bryjere T et al. Guidelines on urological infections 2021, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>. Accessed 2021
8. Grebling TI. Urologic disioses in America project trends in resource use for urinary tract infections in men. J Urol 2005; 173(4): 1288-94
9. Grebling TI. Urologic disioses in America project trends in resource use for urinary tract infections in women. J Urol 2005; 173(4):1281-7

10. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F. EAU guidelines on urological infections European Association of urology. Arnhem. The Netherlands 2020.
11. Naber KG, Schito G, Botto H, Palon J, Mazzei T, Surveillance Study in Europe and Brazil on clinical aspect and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC); implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75
12. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology of the uroepithelium. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2009; 297(6):F1477-F1501
13. Xie b, Zhoh G, Chan SY, Sharipo E, Kong XP, WnXR et al. Distinct glycan structures of uropilakins Ia and Ib: Structural basis for the selective binding of Fim H adhesin 2006;281(21):14644-14653
14. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Henser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections *Science* 2003; 301(5629):105-107
15. Olson PD, Hunstad DA. Subversion of host innate immunity by uropathogenic *Escherichia coli*. *Pathogens* 2016; 5:2
16. Wagenlehner FME, Kase m, Naber KG, Schmiedann G. Clinical practice guideline: Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl int* 2011;108(24):415-23
17. Fihn SD. Clinical practice Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349:259-66
18. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PL. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009; 58:91-102
19. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stam WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207-12.
20. Lecomte F. Single dose treatment of cystitis of fosfomicin trometamol (monaural): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Gion It Ost Gin* 1997;19:399.
21. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1):35-9
22. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2456-64.
23. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:554-6
24. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaffer AJ, Stam WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
25. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment for acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:583-9.
26. Hooton TM, Sholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stam WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment for acute uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949-55.
27. Bojana Kranjčec. Uloga D-manoze u profilaksi akutne upale mokraćnog mjehura, Doktorski rad, Sveučilište u Zagrebu. Farmaceutsko-biohemijski fakultet, Zagreb 2012.
28. Ganda OP, Soelender JS, Gleason RE, Cleator IG, Reynolds C. Metabolic effects of glucose, mannose, galactose and fructose in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 49(4):616-622
29. Wood FC, JR, Cahill GF Jr. Mannose Utilization in man *J Clin Invest*. 1963;42:1300-1312
30. Alton G, Kjaeraard S, Etchison JR, Skovby F, Freeze HH. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med*. 1997;60(2):127-133
31. Zopf D, Roth S. Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet*. 1996; 347:1017-1021
32. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. *Nutr J*. 2022 Mar 22; 21 (1):18.
33. Kyriakides R. Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systematic review of the literature *Eur Urol Focus* 2021;7: 1166-1169.
34. Kranjčec B, Popes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 23:79
35. Stefano S, Alessandro FR, Guglielmo S, Arianna C, Gabriela Z, Francesco DS. A Randomized controlled trial comparing a New D-Mannose-based dietary supplement to placebo for the treatment of uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections: evidence from a systematic review of the literature *Eur Urol Focus* 2023; 9: 654-659
36. Bladder and other urothelial cancer screening, PDQ Cancer Information Summaries (Internet). Bethesda (MD): National cancer institute (US); 2002

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