

TMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zaječar branch of the Serbian Medical Association

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

Godina 2021

Vol. 46 Broj 2

Year 2021

Vol. 46 No. 2

YU ISSN 0350-2899



Branko Dinić, Zaječar
Uzlet duha

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zaječar branch of the Serbian Medical Association

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD, FESC/, Zaječar

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik Prof. Dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. Dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim Dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prof. Dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. Dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. Dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim Dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim Dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2020

Bastać Dušan	Mitrović Predrag
Beleslin Branko	Mitrović Slobodan
Biočanin Vladimir	Mladenović Zorica
Bjelaković Goran	Nikolić Maja
Bogavac Mirjana	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejić Tatjana
Ćuk Vladimir	Pešić Srđan
Cvejić Vesna	Radojčić Ljiljana
Cvetković Zorica	Ranković Žarko
Čvorović Vojkan	Romić Predrag
Čvorović Ljiljana	Runić Slobodan
Dikić Đorđević Ana	Saravolac Siniša
Dimitrijević Milovan	Šijački Ana
Đorđević Nataša	Spalević Ljiljana
Đorđević Vidojko	Szentić Snežana
Golubović Zoran	Stančić Ivica
Ignjatović Mile	Suvajdžić Vuković Nada
Ilić Vekoslav	Tirmenštajn-Janković Biserka
Jakovljević Vladimir	Todorović Jelisaveta
Jelenković Bratimirka	Trbojević Božo
Joksimović Zoran	Vasiljević Mladenko
Jozić Tanja	Veljković Radovan
Kocić Gordana	Vučetić Dušan
Krstić Zoran	Žigić Dane
Manojlović Snežana	Živić Saša
Martinović Žarko	Živković Zorica
Micić Dragan	Živojinović Vesna
Milenković Branislava	

SADRŽAJ

ORIGINALNI RAD

<i>Dušan Bastać, Biserka Tirmenštajn-Janković, Predrag Marušić, Zoran Joksimović, Vojkan Čvorović, Mila Bastać, Anastasija Raščanin, Bratimirka Jelenković, Brankica Vasić</i> SAVREMENI KRITIČKI PRISTUP DIJAGNOZI AKUTNIH VIRUSNIH MIOKARDITA I INFLAMATORNIH KARDIOMIOPATIJA U KLINIČKOJ PRAKSI – FOKUS NA ULOGE EHOKARDIOGRAFIJE I ANTIVIRUSNIH ANTITELA	57
<i>Aleksandar P. Dević, Ana M. Dević, Mladenko Vasiljević, Goran Zajić</i> ZNAČAJ OPERATIVNE HISTEROSKOPIJE U TRETMANU PATOLOGIJE KAVUMA UTERUSA KOD INFERTILNIH PACIJENTKINJA	72
<i>Marko Mladenović, Predrag Stojiljković, Desimir Mladenović, Andrija Krstić, Vladimir Anđelković</i> ULOGA I ZNAČAJ FIKSACIJE ZADNJEG MALEOLUSA KOD TRIMALEOLARNIH PRELOMA.....	79
<i>Sara Radojević Dušanka Krajnović</i> PRIMENA OFF- LABEL LEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....	86

PREGLEDNI ČLANAK

<i>Aleksandar Aleksić, Vlada Mitov, Aleksandar Jolić, Vanja Antić, Nataša Savić</i> ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE ČVOROVA U ŠTITASTOJ ŽLEZDI	93
--	----

KRATKI PREGLEDNI ČLANAK

<i>Ljubiša Mihajlović, Milica Mihajlović, Vladan Mihajlović</i> MOLEKULARNI MEHANIZAM PROTEKTIVNOG DELOVANJA VITAMINA D U SLUČAJU INFEKCIJE VIRUSOM SASR-COV-2 KOD EPIDEMIJE COVID-19	103
--	-----

PRIKAZ KNJIGE

<i>Zoran V. Golubović</i> LEČENJE RATNIH RANA EKSTREMITETA	105
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	106

UDK 616.127-002-07
COBISS.SR-ID 46384393

SAVREMENI KRITIČKI PRISTUP DIJAGNOZI AKUTNIH VIRUSNIH MIOKARDITA I INFLAMATORNIH KARDIOMIOPATIJA U KLINIČKOJ PRAKSI – FOKUS NA ULOGE EHOKARDIOGRAFIJE I ANTIVIRUSNIH ANTITELA.

Dušan Bastać (1), Biserka Tirmenštajn-Janković (2), Predrag Marušić (3), Zoran Joksimović (4), Vojkan Čvorović (5), Mila Bastać (6), Anastasija Raščanin (1), Bratimirka Jelenković (7), Brankica Vasić (7)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) NEFROLOŠKI ODSEK ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR; (3) ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ZAJEČAR; (4) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", BOR; (5) POLIKLINIKA BELMEDIC, BEOGRAD; (6) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (6) PEDIJATRIJSKA SLUŽBA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

Sažetak: ZNAČAJ PROBLEMA: Dijagnoza akutnog virusnog miokarditisa je jedna od dijagnoza koje se najteže postavljaju u kardiologiji i medicini uopšte. Ehokardiografija i kardiomagnetna rezonanca imaju presudnu ulogu u kliničkoj dijagnozi a serumski titar antivirusnih antitela na kardiotropne viruse još uvek se neopravdano koristi za dijagnozu miokardita u svakodnevnoj praksi. **CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Analizirati učestalost i značaj ehokardiografskih parametara u dijagnozi klinički suspektog akutnog virusnog miokardita, utvrditi kakvu ulogu ima dinamika titra antivirusnih antitela (AVA) za dijagnozu miokardita i izvršiti komparaciju virusne serologije u odnosu na ehokardiografske parametre dijastolne i sistolne funkcije leve komore. **METODOLOGIJA:** Urađena je retrogradna transverzalna studija u desetogodišnjem periodu od 2006. do 2015. godine, gde je analizirano 126 konsekutivnih pacijenata iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać", sa radnom dijagnozom klinički suspektog virusnog miokarditisa. Oni su klinički, EKG, ehokardiografski i serološki praćeni 4 do 8 nedelja zbog dinamike titra AVA. Ispitivana grupa (A) podeljena je na podgrupe: A1 sa povišenim titrom AVA klase IgM kod 43 (32%) ispitanika i podgrupu A2 bez povišenog titra IgM od 83 (68%) pacijenata. Kontrolna grupa zdravih (B) od 103 osobe je bila komparabilna. Statistička obrada je rađena u bazi EXCELL putem deskriptivne statistike, Studentovog-T testa i Hi^2 testa. **REZULTATI:** Klinički suspektan miokarditis (≥ 2 ESC kriterijuma) imalo je 126 pacijenata. Dijastolna disfunkcija leve komore u 39/126 (31%) pacijenata je bio dominantni ehokardiografski kriterijum za klinički suspektan miokardit. Snižena ejectiona frakcije ($EF < 50\%$) izmerena je kod 19/126 (15%), praćena sa dilatacijom leve komore. Regionalna sistolna disfunkcija utvrđena je u 21/126 (17%) a promene u teksturi miokarda u 17 (13%) ispitanika. Klinička verovatnoća virusne etiologije je dijagnostički potkrepljena povišenim titrom antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanika (A1) gde dominiraju IgM antitela na virus Parvo B 19 u 36/43 pacijenata (84%). Većina je bila bez povišenog titra IgM antitela A2 (68%). Jasna dinamika titra IgM antitela zabeležen je u 23 osobe, pad titra IgM uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13 bolesnika. Određivanje antisrčanih-autoantitela (AHA) je urađeno kod težih 17 slučajeva, od toga je 9 imalo pozitivna AHA. Komparacijom podgrupa A1 i A2 nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Grupa A klinički suspektog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu B ima stistički visoko značajno niže parametre globalne sistolne ($EF = 59,1 \pm 7,6$ vs. $63 \pm 7,9$; $p < 0,001$), longitudinalne sistolne ($S' = 6,9 \pm 1,3$ vs. $9,9 \pm 2,1$) i dijastolne funkcije ($E/e' = 11,9 \pm 4,8$ vs. $8,7 \pm 4,6$; $p < 0,001$), te visoko statistički značajno povećanje teledijastolne dimenzije leve komore, indeksa mase miokarda i dimenzije leve pretkomore. **ZAKLJUČAK:** Dijagnoza akutnih virusnih miokardita u kliničkoj praksi postavlja se na osnovu kliničke slike, EKG i ehokardiografije koje upućuju na miokardit uz isključenje kardioloških komorbiditeta, na osnovu ESC kriterijuma za suspektan klinički miokarditis. A je imala visoko stistički značajno niže parametre sistolne i dijastolne funkcije u odnosu na kontrolnu grupu B. Normalan EKG i ehokardiografija ne mogu da služe za isključenje dijagnoze miokardita. Komparacijom A1 i A2 nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Senzitivnost IgM titra na kardiotropne viruse je niska i ne treba je koristiti u rutinskoj dijagnozi miokardita.

Ključne reči: Akutni virusni miokarditis, Inflamatorna kardiomiopatija, serumska antitela na kardiotropne viruse, ehokardiografija, sistolna disfunkcija leve komore, dijastolna disfunkcija leve komore

UVOD

Klinička slika miokarditisa je raznovrsna [1]. Miokarditis (MY) može biti uzrok iznenadne srčane smrti kod mladih odraslih osoba bez poznatih srčanih oboljenja u 20%, idiopatske ventrikularne tahikardije (VT) u 30%, akutne srčane insuficijencije u 10% [2,3]. MY je jedan od vodećih uzroka iznenadne srčane smrti i dilatacione kardiomiopatije (DCM) u mladih osoba [4,5]. U kliničkoj seriji iznenadne srčane smrti, MY je treći vodeći uzrok posle hipertrofične kardiomiopatije i kongenitalnih i aterosklerotskih bolesti koronarnih arterija [6]. Autopsijske studije pokazuju da je MY je čest uzrok DCM kod biopsijom dokazanog miokardita ali sa velikom varijacijom od serije do serije: od 0,5% do 67%, medijana je 10,3%. Zbog mogućnosti klinički tihog toka bolesti i retke biopsije miokarda, tačna učestalost: incidenca i prevalenca MY i inflamatorne kardiomiopatije (ICM) nije poznata [7,8].

Miokarditis (MY) ili inflamacija miokarda može biti rezultat multiplih uzroka, ali je uobičajano vezana za infektivne agense i više od 20 virusa koji oštećuju miokard direktnom invazijom, produkcijom kardiotoksičnih supstanci i inflamacijom, sa ili bez perzistentne infekcije kao i autoimune reakcije na srčane epitope [7,9,10,11]. AVMY je jedan od najvećih izazova u pogledu kako dijagnoze, tako i terapije [7,12]. Klinička klasifikacija AVMY [7,13]:

1. Moguć subklinički akutni miokarditis (tipični virusni sindrom bez srčanih simptoma a sa EKG promenama, pozitivnim biomarkerima CKMB i troponin, uz ehokardiografski nalaz: pad EF i regionalne anomalije pokretljivoisti zidova leve komore i promene u teksturi miokarda)
2. Verovatan klinički akutni miokarditis (sve predhodno+ simptomi: bol, kratkoća daha, palpitacije etc.)
3. Definitivni miokarditis (potvrđen patohistološki, imunohistohemijski i PCR virusni genom putem EMB)
Ova klasifikacija još uvek nije revidirana putem kardiomagnetne rezonance (CMR), što bi bilo neophodno.

Termin ICM uveden 1995. godine od strane Svetske zdravstvene organizacije [14] i podrazumeva miokarditis sa sistolnom disfunkcijom i/ili dilatacijom leve komore, ali on ne opisuje fenotip i ne definiše uročnika [15]. Po toku se virusni miokarditisi dele na subakutni i

hronični, često se govori o njima ali retko se dokazuju [15].

Postoji promena najčešće vrste uzročnika virusnih miokardita, ranije su to bili Koksaki B virusi i adenovirusi a poslednje dve decenije Parvo B19, herpes virus tip 6, hepatitis C virus, a sada ređe koksaki B virusi, adenovirusi, Epštajn-Bar-ov virus i Citomegalovirus. [7,11,12]. Miokarditis takođe može da se razvije u bolesnika sa HIV infekcijom, hepatitisom C ili Lajmskom bolešću [7,11,12]. Najskorije od 2019. u toku COVID 19 epidemije javljaju se dokazani slučajevi miokarditisa izazvanog virusom SARS CoV-2, ali se o tome još nedovoljno zna [16-20].

Najveći broj bolesnika sa akutnim virusnim miokarditisom se oporavi bez sekvela, ali jedan deo bolesnika progredira u hroničnu inflamatornu i dilatacionu kardiomiopatiju, srčanu insuficijenciju i bude kandidat za transplantaciju srca [1,5,12,13,15].

Do danas ne postoji takozvani neinvazivni zlatni standard za dijagnozu AVMY zbog niske specifičnosti i senzitivnosti tradicionalnih dijagnostičkih testova, ali razvoj kardiomagnetne rezonance je obećavajući [12,21,22]. Endomikardna biopsija sa patohistološkim pregledom i prisustvom virusnog genoma jesu najpouzdanije metode, ako se dobiju reprezentativni uzorci miokarda [7,9] i ona omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisana za teže i nejasne slučajeve inflamatornih kardiomiopatija. Zato klinička slika, EKG, biomarkeri i imaging metode, prvenstveno u praksi najlakše izvodljiva ehokardiografija i sve više magnetna rezonanca, mogu u vidu mozaika da komplementarno slože dijagnozu miokardita na osnovu kliničke slike i različitih dijagnostičkih kategorija sa ESC skorom od 2 i više bodova [11,12].

Glavne tegobe AVMY su uobičajeno: umor, palpitacije, bol u grudima, nedostatak vazduha pri naporu a fizikalnim pregledom se otkriva tahikardija, oslabljen prvi ton S1 i često ritam S3 galopa i de novo mezosistolni šum [13,15,21]. Uobičajeni EKG nespecifični nalaz kod klinički suspektnog AVMY je najčešće sinusna tahikardija i razne disritmije: ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole, retko ventrikularna tahikardija i atrijska fibrilacija i ređe bradikardija i srčani blokovi; EKG promene u ST segmentu i T talasu su dosta specifične za leziju miokarda: tranzitorne

promene u ST segmentu i T talasu, depresija ili elevacija ST segmenta, duboki negativni T talasi, blok leve grane Hissovog snopa i nekad slika infarkta miokarda [13,15, 21].

Laboratorijski se otkrivaju povišeni srčani troponini a postoje i noviji markeri. Kod dece sa fulminantnim miokarditisom, viši nivo kreatinina, laktata i aspartat-transaminaze (AST) u serumu povezan je sa povećanim mortalitetom u bolnici [23]. Natriuretikički peptid (NT-pro-BNP) je povišen kod dece sa akutnom ICM-om i generalno brzo opada pri oporavku funkciju leve komore [24]. Kod odraslih su veće koncentracije interleukina-10 povezane sa povećanim rizikom od smrti. Zabeleženo je da antitela na miokard (AHA) predviđaju povećan rizik od smrti ili potrebu za transplantacijom [25]. Titrovi cirkulišućih virusnih antitela nisu u dobroj korelaciji sa tkivnim virusnim genomima i zbog niske senzitivnosti retko su za korisni za dijagnostičku upotrebu u praksi [11,12,26].

NEINVAZIVNE SLIKOVNE TEHNIKE SNIMANJA (imaging). Koncept imidžinga je evoluirao od monomodaliteta u multimodalitet imidžing strategiju gde svaki test dodaje informacije koje povećavaju specifičnost dijagnostičkog markera za dijagnozu miokarditisa. Transtoraksna Ehokardiografija (TTE) je najdostupnija metoda uz bolesničku postelju a kojom može da se posumnja na miokarditis. Ehokardiografski znaci klinički suspektnog AVMY su varijabilni i heterogeni: najčešće disfunkcija leve komore uz poremećaje regionalne segmentne kinetike, dilatacija leve komore ili perikardni izliv, retko intrakardijalni tromb ali nalaz može da bude i normalan [11,12,27]. Kada je ehokardiografski prozor neadekvatan, važan korak u dijagnostici je transezofagusna ehokardiografija [28]. Imidžing deformacije putem spekl treking strejn ehokardiografije (speckle tracking strain) obično pokazuje snižen longitudinalni patern deformacije miokarda ali to je takođe nespecifičan znak bolesti miokarda. Prednost metode je što može da prepozna rane promene funkcije miokarda pre nego što ih vidimo uz pomoć „običnih“ ili konvencionalnih metoda koje se zasnivaju na merenju ejskione frakcije leve komore (EF) [29,30,31,32,33]. Sniženje globalne longitudinalne deformacije (GLS) ima dijagnostičku vrednost i utiče na prognozu bolesti kod inflamatorne kardiomiopatije i srčane insuficijencije. Srčana magnetna rezonanca (CMR) je korisna u postavljanju

dijagnoze AVMY i za praćenje napredovanja bolesti, a prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE) je najbolji nezavisni prediktor za srčani mortalitet [21,34,35]. CMR pokazuje a vezivanje gadolinijuma u medijalnom delu miokarda leve komore i subepikardno, što se potpuno razlikuje od nalaza kod ishemijske kardiomiopatije [9,11,12,35].

Endomiokardna biopsija (EMB) sa patohistološkim pregledom i prisustvom virusnog genoma putem PCR i imunohistohemijskih dokaza inflamacije jesu najpouzdanije metode i omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisna za teške slučajeve i kardiomiopatije [7,9]. Ako uzorci miokarda nisu reprezentativni mogući su lažno negativni nalazi EMB. Ipak većina autoriteta podržava koncept da EMB treba da bude zlatni standard za dijagnozu definitivnog miokarditisa. [7,9,11,12].

U osnovi lečenja AVMY je lečenje srčane insuficijencije i aritmija. Specifično lečenje za fulminantni i akutni AVMY je antivirsna terapija a za posvirusni hronični autoreaktivni miokarditis je imunosupresivna terapija kortikosteroidima i ciklosporinom [36] te u najnovije vreme CD3 muromonab-om [22].

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Analizirati vrstu i značaj ehokardiografskih parametara i karakteristika u dijagnozi klinički suspektnih akutnih virusnih miokarditisa u svakodnevnoj praksi. Utvrditi kakvu ulogu ima dinamika titra antivirusnih antitela za dijagnozu klinički suspektnog akutnog virusnog miokarditisa i izvršiti komparaciju virusne serologije u odnosu na ehokardiografske parametre dijastolne i sistolne funkcije leve komore.

MATERIJAL I METODE

Urađena je retrogradna transverzalna studija u desetogodišnjem periodu od 2006. do 2015. godine gde je izdvojeno iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać", 126 konsekutivnih pacijenata klinički suspektnih na akutni virusni miokarditis (grupa A) koji su klinički, ehokardiografski i serološki praćeni zbog dinamike titra antitela na kardiotropne viruse. Ispitivana grupa (A) je bila prosečne starosti $43,3 \pm 8,9$ godina, indeksa telesne mase BMI $27,8 \pm 5,9$, dominira ženski pol-78 (62%). Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na dolasku su bile -127 ± 14 / 78 ± 11 mmHg. Kontrolna grupa (B) je bila komparabilnih

karakteristika: 103 osobe prosečne starosti 46 ± 12 godina, indeksa telesne mase BMI $29,3 \pm 6,4$, 53 osobe (52%) ženskog pola. Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na dolasku su bile $136 \pm 14 / 71 \pm 11$ mmHg. **Kriterijumi isključivanja** Odsustvo hipertenzije, poznate koronarne bolesti, valvularnih mana drugih relevantnih bolesti i sa niskom pre-test verovatnoćom (PTP) $<15\%$ na ishemijsku bolest srca. **Kriterijumi**

uključivanja: korišćeni su najpre kriterijumi Dennerta i saradnika iz 2007.godine [7] a kasnije su re-evalirani putem kriterijuma Radne grupe za bolesti miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine za klinički suspektan miokarditis [11]. Bilo je potrebno da imaju najmanje 2 kriterijuma: najmanje jedan iz grupe kliničkih prezentacija i najmanje jedan iz grupe dijagnostičkih kategorija što je prikazano na TABELI 1 [11]:

TABELA 1. Kriterijumi Radne grupe za bolesti miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine za klinički suspektan miokarditis [11]

ESC KRITERIJUMI ZA KLINIČKI SUSPEKTAN MIOKARDITIS:	
JEDAN ILI VIŠE ≥ 1 -KRITERIJUMA KLINIČKIH PREZENTACIJA (1-5)	≥ 1 DG KRITERIJUMA IZ RAZLIČITIH KATEGORIJA (I-IV),
1. SLIČNA AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU	I. EKG: EKG/HOLTER/ STRES TEST- nove abnormalnosti, bilo šta od sledećeg: 1. blok I-III stepena ili blok grane, 2. ST/T promene-ST elevacija/depresija ili bez, inverzija T talasa 3. sinusni arrest, VT ili komorski flater i asistolija, 4. AF, 5. redukovana amplituda R zubca, 6. intraventrikularni blok 7. Q zubac 8. niska voltaža 9. česte VES 10. PSVT
2. De novo ILI POGORŠAVAJUĆA SRČANA INSUFICIJENCIJA u odsustvu koronarne bolesti i drugih poznatih uzroka srčen slabosti	II. MARKERI MIOKARDIOTOLIZE (troponini I, T)
3. HRONIČNA SRČANA INSUFICIJENCIJA 4. PALPITACIJE I/ILI NEOBJAŠNjeni SIMPTOMI ARITMIJE I/ILI PRESINKOPA I SINKOPA I/ILI REANIMIRANI PACIJENTI	III FUNKCIONALNE I STRUKTURNE ANOMALIJE MIOKARDA-EHOKARDIOGRAFIJA, CMR, PET, PET CT SKEN Nove, drugačije, neobjašnjene LV i/ili RV strukturne i funkcijske abnormalnosti: 1. regionalni poremećaji kinetike segmenata ili 2. globalne sistolne ili dijast. anomalije sa ili bez: 3. dilatacije komora, sa ili bez 4. povećane debljine zida, sa ili bez 5. perikardnog izliva i sa ili bez 6. endokavitarnog tromba
5. NEOBJAŠNjeni KARDIOGENI ŠOK	IV. KARAKTERIZACIJA TKIVA na Kardiomagnetnoj rezonanci (CMR) –edem, kasno nakupljanje gadolinijuma mezomikardno ili subepikardno (LGE) klasični miokardni obrazac
Ako je pacijent asimptomatičan- 2 ili više kriterijuma iz različitih Dg. kategorija	

METODOLOGIJA. Uz rutinske kliničke metode: anamneza i fizikalni pregled, EKG, antropometrija, osnovna biohemija krvi, svima je rađena ehokardiografija i serologija IgM i IgG antivirusnih antitela. U pojedinačnim slučajevima je rađena radiografija toraksa, te troponin T, pro BNP i D dimer. Vrlo retko je finalizovan predloženi pregled na kardio-magnetnoj rezonanci, dok je endomiokardna biopsija urađena samo kod 2 pacijenta.

EHOKARDIOGRAFIJA. Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000“, Toshiba Xario CV i GE Vivid 7 multifrekventnim sektorskim sondama od 2,0 do 4,5 MHz sa harmonskom slikom (harmonic imaging). Svi ispitanici su podvrgnuti pregledu standardnim protokolom prema tada važećim preporukama [37,38] a

interpretirani su u svetlu najnovijih preporuka za standarde u izvođenu ehokardiografije [39,40]. Ehokardiografski pregledi su vršeni metodama konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne (B-mod) ehokardiografije, a takođe je izvršena i Doppler analiza transmitalnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom pulsog tkivnog (Tissue) Doppler-a. Od strukturnih parametara, izmereni su između ostalih: dijametar leve pretkomore (LA), teledijastolni dijametar leve komore (LVEDD), telesistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore (PWTd) i interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTd). Kriterijum za dilatacija leve komore bio je teledijastolna dimenzija leve komore ≥ 54 mm za žene i ≥ 59 mm za muškarce) [37]. Volumeni leve komore i ejeckione frakcije

leve komore (EF) su automatski izračunavani putem Teicholtz metode i biplejn Simpsonovog pravila [37] a zatim su izračunati masa leve

komore (LVM) formulom po Devereux-u i indeks mase leve komore (LVMI).

$$(LVMI (g/m^2) = [(TDD + ZZd + IVSd)^3 - TDD^3] \times 1.05-13.4 / BSA (m^2) [37]$$

Normalna masa miokarda je za muški pol do 224 g a za ženski do 162g. Indeks mase miokarda je za ženski pol manje od 95 g/m², za muški manje od 115 g/m². Dijastolna funkcija je procenjena merenjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze komorskog punjenja, vreme decelacije E brzine (DTE, normalno 160-200 ms), kao i izračunavanjem odnosa E/A (normalno E/A ≥0.8). Tehnikom tkivnog Doppler-a, izvršena su merenja tkivnih dijastolnih (e') i sistolnih brzina (S') miokarda na septalnoj i lateralnoj strani mitralnog anulusa i uzimana je srednja vrednost (e'), a potom je izračunat odnos E/e' [38], kao surogat pritiska punjenja leve komore. Dijastolna funkcija je kategorizovana kao:

(a) normalna (E/A ≥0.8 - <1.5, vreme decelacije E brzine-DTE >160 ms, srednji E/e' ≤8);

(b) Step 1, oštećena relaksacija (E/A <0.8, DTE >200 ms, srednji E/e' ≤8);

(c) Step 2, Pseudonormalizacija (E/A ≥0.8 and <1.5, DTE 160–200 ms, srednja E/e' = 9–12);

(d) Step 3, Restriktivni obrazac (E/A ≥1.5, DTE <160 ms, srednja E/e' ≥13).

Regionalni poremećaji u kontraktilnosti leve komore jesu segmentne hipokinezije, akinezije, diskinezije. Promene u teksturi miokarda; hiperehogene ekstenzivne subendokardne ili transmuralne zone su jasan nalaz dok ovalne hiperehogene zone miokarda najčešće u intraventrikularnom septumu su

kontraverzan parametar. Značajne su samo ekstenzivne zone ili 3 manje zone prečnika ≥3mm ili pak transmuralno zahvatanje (znaci fibroze i cicatrixa) uz hipokineziju. Na osnovu gore navedenih kriterijuma se postavljao klinički suspektan miokarditis–tim pacijentima se (do 2015.) rutinski određivao serumski nivo antitela IgM i IgG na Parvo B19, Koksaki i Adenovrus, a izuzetno i na ređe potencijalne izazivače (Ebštajn Bar virus, citomegalovirus, virus influence, hepatitis C) određivan iz 2 uzorka uparenih seruma na 2 do 8 nedelja. Antivirusna antitela i antisrčana antitela su određivana enzimo-imunološkom metodom (ELISA). **Na osnovu pozitivnosti IgM antivirusnih antitela ispitivana grupa (A) je podeljena na podgrupe:** A1 sa povišenim titrom antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanika (PODGRUPA A1) i A2 bez povišenog titra IgM antitela (Grupa A2)-83 (68%) pacijenata. (PODGRUPA A2). Statistička obrada je rađena u bazi EXCEL putem metoda deskriptivne statistike, Studentovog-T testa i Hi² testa.

REZULTATI

Klinički suspektan miokarditis (grupa A) sa ≥2 ESC kriterijuma imalo je 126 pacijenata (GRUPA A). Najčešći simptomi su bile palpitacije 107/126 (85%), bol u grudima 83/126 (66%) i zamaranje, osećaj umora, nedostatak vazduha i dispneja na napor 62/126 (49%) u raznim kombinacijama (TABELA2)

TABELA 2. Simptomi, fizikalni znaci i EKG promene kod pacijenata grupe A sa suspektim miokarditisom i/ili inflamatornom kardiomiopatijom

Simptomi i fizikalni znaci kod klinički suspektnog miokarditisa - kliničke prezentacije	Grupa A N=126	%
SIMPTOMI - KLINIČKE PREZENTACIJE		
I. Palpitacije	106	84%
II. Bol u grudima: anginozni, perikardni ili pseudishemični	83	66%
III. Zamaranje, osećaj umora, Dispneja-nedostatak vazduha pri naporu	62	49%
IV. Simptomi i znaci hronične srčane insuficijencije	21	17%
V. Životno ugrožavajuća stanja: Akutna srčana insuficijencija	3	2%
FIZIKALNI ZNACI		
Tahikardija >90/min u miru	106	84%
Bradikardija <50/min u miru	3	2,4%
Nepравilan srčani ritam-disritmije	102	81%
Mukli tonovi/ritam galopa	3	2.4%
De novo sistolni šum	2	1,6%

Perikardno trenje	2	1,6%
EKG PROMENE		
BILO KOJE	112	89%
TACHYCARDIA SINUALIS	106	84%
ARRHYTHMIA EXTRASYSTOLICA VENTRICULARIS VES	78	62 %
ARRHYTHMIA EXTRASYSTOLICA SUPRAVENTRICULARIS	34	27%
DIFUZNA DEPRESIJA ST SEGMENTA	33	26%
NEGATIVNI T TALASI	30	24%
BLOK LEVE GRANE HISOVOG SNOPA	9	7%
SINUSNA BRADIKARDIJA <50 SA AV BLOKOM GRADUS I	6	5%
AV BLOKOVI DRUGOG II I TREĆEG III STEPENA	3	2,5%
NORMALAN EKG	14	11%

U fizikalnom nalazu kod suspektnog miokardita (TABELA 2) dominirala je tahikardija 106/126 (84%), nepravilan srčani ritam 102/126 (81%) a dosta ređe su bile teže kliničke forme: znaci srčane dekompenzacije 21/126 (17%), (kasnoinspiratorni pukoti na plućima, tahipneja, dispneje u miru, nabrekle vene na vratu, kasnoinspiratorni pukoti na plućima, hepatomegalija, periferni edemi). Objektivni, fizikalni nalaz je bio normalan u 14 /126 (11%) ispitanika.

Od 126 slučajeva grupe A većina je imala neke EKG promene-112/126 (89%), a sa normalnim EKG je bilo samo 14/126 (11%) ali kod njih su nađene ehokardiografske promene. Analizom EKG-a (TABELA 2) registruje se visoka učestalost nespecifičnih poremećaja-disritmija: sinusna tahikardija u 112/126 (89%), ventrikularne ekstrasistole 78/126 (62%), supraventrikularne ekstrasistole 24/126 (19%) i elektropatoloških promena za klinički suspektan miokarditis: difuzna depresija ST segmenta 33/126 (26%), difuzno negativni T talasi 30/126 (24%) i blok leve grane Hisovog snopa u 9 (7%) bolesnika.

Analizom parametara merenih transtorakalnom ehokardiografijom (TTE), u zastupljenosti ehokardiografskih kriterijumima za klinički suspektan miokardit grupe A

(TABELA 3) dominirala je dijastolna disfunkcija leve komore u 39/126 (31%), od toga je 17 (14%) imalo težu dijastolnu disfunkciju gradus III.

Globalna sistolna disfunkcija leve komore kvantifikovana putem ejeckione frakcije leve komore (EF) manje od 50% (EF<50%) nađena je kod 19/126 (15%) i kod svih je bila prisutna blaga do umerena dilatacija leve komore i kriterijumi za inflamatornu kardiomiopatiju (ICM). Povećana masa miokarda leve komore i indeks mase miokarda leve komore (LVMI) usled mogućeg edema miokarda registrovan je u 16 pts (13%) od ovih 19 pacijenata. Regionalna sistolna disfunkcija (hipokinezija 2 ili više miokardnih segmenata leve komore) koji najčešće nisu po distribuciji perfuzije koronarnih arterija, utvrđena je u 21/126 (17%), uz prisutan cicatrix u 11 pacijenata najčešće infero-postero-lateralno. Akinezije miokarda nije bilo u ispitivanoj grupi a diskinezija septuma je bila prisutna u bloku leve grane (nije uzimana u obzir) kod 9 bolesnika (7%). Promene u teksturi miokarda- ekstenzivne hiperehogene zone miokarda i fibroza-cicatrix nadjene su u 17 (13%) ispitanika. Ipak 24/126 (19%) pacijenata je imalo potpuno normalan ehokardiografski nalaz ali uz kliničke i EKG kriterijume za miokarditis.

TABELA 3. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI U INDIVIDUALNOJ DISTRIBUCIJI kod klinički suspektnog miokardita (grupa A)

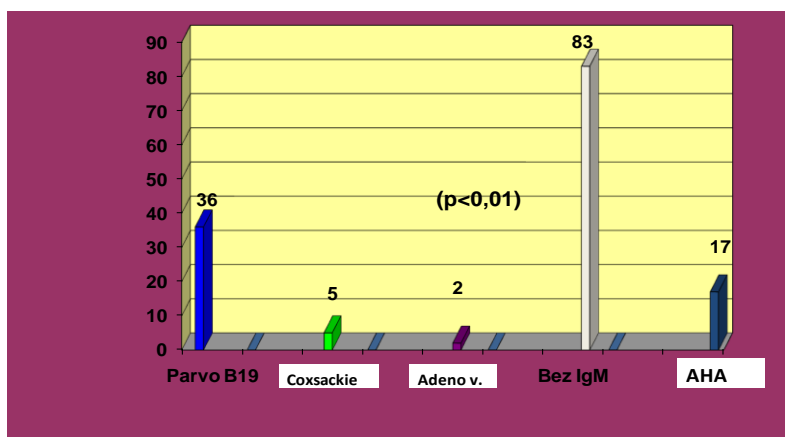
EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI	GRUPA A, N=126 pacijenata	PROCENAT
Patološki nalaz na ehokardiografiji	102	81%
Normalan ehokardiografski nalaz	24	(19%)
Dijastolna disfunkcija reperzentovana odnosom -E/e' ≥9	39	(31%)
Teška dijastolna disfunkcija gradus III (E/e' prim ≥13) u 17 pacijenata,	17	13,5%
Regionalna sistolna disfunkcija uz normalnu EF hipokinezija segmenata miokarda	21	(17%)
Promene u teksturi miokarda-signifikantne hiperehogene zone (fibroza-cicatrix)	17	13,5%)
Sistolna disfunkcija – EF <50% i Dilatacija leve komore	19	(15%)
Povećana masa miokarda	16	(13%)

Perikardni izliv-Myopericarditis	4	(3%)
Mitralna regurgitacija zbog disfunkcije papilarnih mišića	3	3%

Kod pacijenata sa klinički suspektim miokarditisom je klinička verovatnoća virusne etiologije je dijagnostički potkrepljena povišenim titrom

antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanika- (podgrupa A1) (GRAFIKON 1) dok je većina je bila bez povišenog titra IgM antitela (Grupa A2)- 83 (68%) pacijenata.

GRAFIKON 1. Distribucija IgM serološke pozitivnosti kod 43 (34%) od 126 ispitivanih pacijenata na suspektnu skorašnju infekciju virusom i dokaz autoimunog odgovora putem povišenog serumskog titra AHA antitela

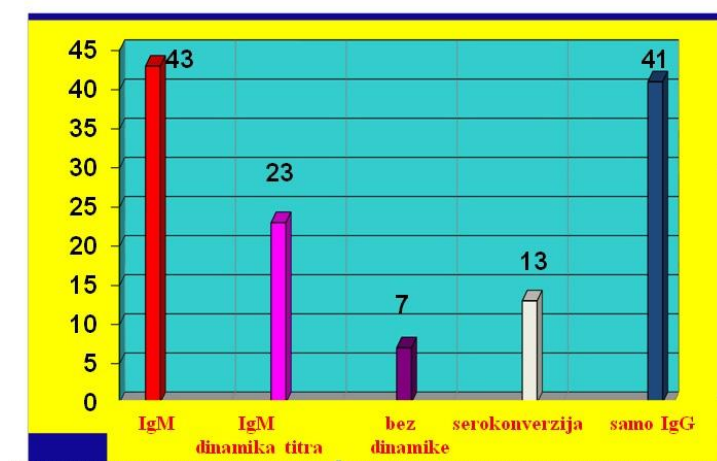


Postoji dominacija IgM antitela na virus Parvo B 19 u 36/43 (84%) pacijenata ($p < 0,01$) a samo u 5/43 (12%) slučajeva na Coxsackie B i u 2/43 (5%) pacijenta na Adenovirus. Većina pacijenata je bila bez povišenog titra IgM antitela-(podgrupa A2) od 83 (68%) pacijenata a oko polovine njih -41/126 (32%) ima samo povišen serumski titar IgG antitela na

kardiotropne koji nema dijagnostički značaj sam za sebe, bez dinamike titra IgM antitela.

Jasna dinamika titra IgM je zabeležena kod 23/126 (18%) ispitivane osobe a pad titra uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13/126 (10%) bolesnika, dok je bez uhvaćene dinamike titra bilo 7 bolesnika (GRAFIKON 2).

GRAFIKON 2. Dinamika titra IgM antitela na kardiotropne viruse i serokonverzija Igm u IgG kod 43 pacijenata podgrupe A1



Povišen titar IgG antitela nema dijagnostički značaj sam za sebe, bez dinamike titra IgM antitela. U grupi A2 bez IgM povišen serumski titar IgG antitela na kardiotropne viruse imalo je 41/126 (32%) (grafikon 2), najčešće na parvo B19, adenovirus i koksaki B. Čak 42/126 bolesnika (33%) nije imala povišen titar ni IgM ni IgG antivirusnih antitela, ali su imali jasne kriterijume (2 i više) za klinički miokarditis a od njih je 8 imalo povišena

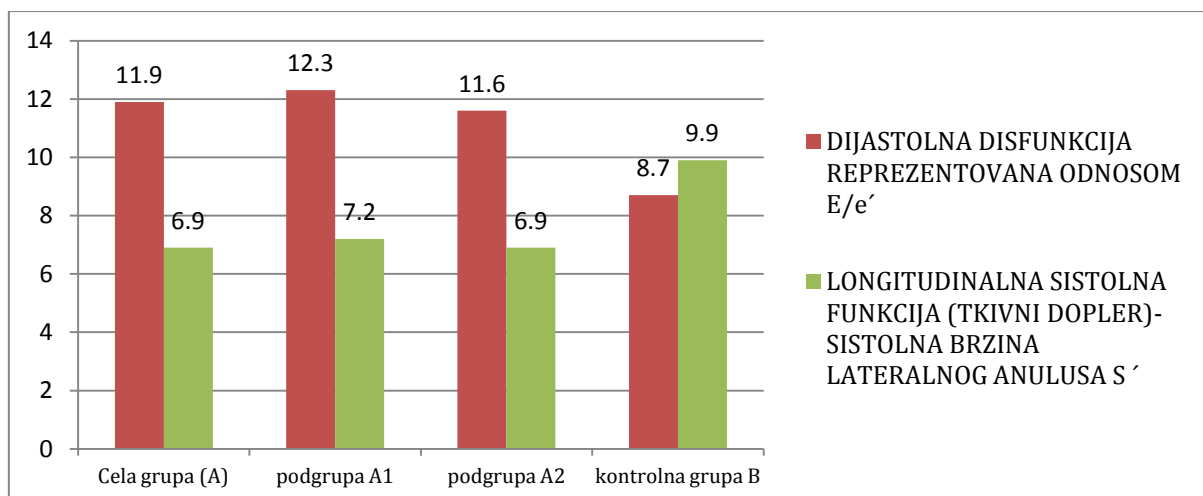
antisrčana antitela i znake inflamatorne CMP. Određivanje antisrčanih autoantitela (AHA) koje je novijeg datuma urađeno kod težih slučajeva 17 inflamatorne kardiomiopatije (GRAFIKON 1) i od toga su 8 njih imali antimio kardna autoantitela, ali njihova uloga nije još definisana.

Kvantitativni ehokardiografski parametri kod pacijenata sa klinički suspektim miokarditisom su prikazani na TABELI 4 i GRAFIKONIMA 3 i 4.

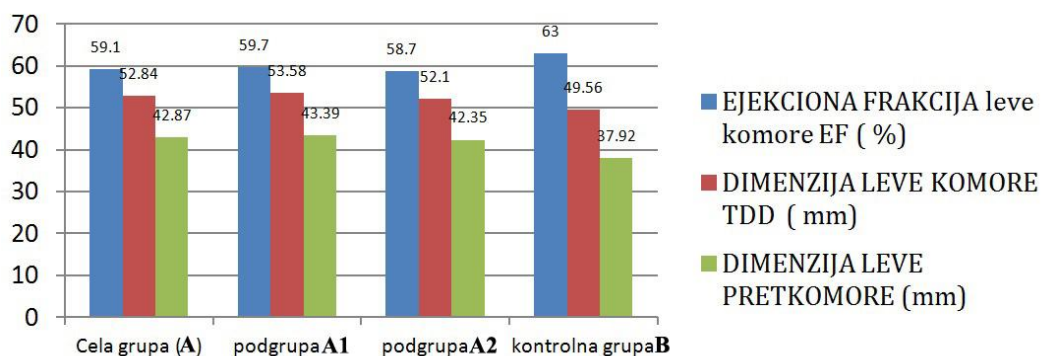
TABELA 4. Kvantitativni ehokardiografski parametri u odnosu na virusnu serologija kod klinički suspektnog miokardita

KVANTITATIVNI EHO KARDIOGRAFSKI Xsr±SD	Cela grupa (A) N=126	podgrupa A1 N=43/126 (34,1%) POZITIVNA IgM	podgrupa A2 N=83/126 (66%) NEGATIVNA IgM	kontrolna grupa B N=103	Statistički Značajnost razlika studentov T-test p NS=NE SIGNIFIKANTNA
DIJASTOLNA DISFUNKCIJA REPREZENTOVANA ODNOSOM E/e'	11,9± 4,8	12,3±5,3	11,6±4,7	8,7±4,6	A vs B, <0,001 A1 VS A2 0,400, NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, 0,00019
LONGITUDINALNA SISTOLNA FUNKCIJA (TKIVNI DOPLER)-SISTOLNA BRZINA LATERALNOG ANULUSA S'	6,9± 1,3	7,2 ± 1,4	6,9± 1,2	9,9± 2,1	A vs B <0,001 A1 VS A2 0,300, NS A1 VS B- <0,0001 A2 vs B- <0,0001
DIMENZIJA LEVE PRETKOMORE (mm)	42,87±4,60	43,39 ±4,43	42,35 ±4,74	37,92± 3,72	A vs B <0,001 A1 VS A2. 0,113, NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, <0,001
EJEKCIJNA FRAKCIJA leve komore EF (%)	59,1±7,6	59,7±6,9	58,7±8,2	63±7,9	A VS B <0,001 A1 vs A2- 0,554 NS A1 VS B- 0,0004 A2 vs B- 0,0001
DIMENZIJA LEVE KOMORE TDD (mm)	52,84± 5,85	53,58± 6,05	52,10 ±5,57	49,56±4,26	A vs B <0,001 A1 VS A2 0,076 NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, 0,0004
INDEKS MASE MIOKARDA g/m ²	121,8±28,5	123,3±29,6	119,5±30,9	98,1± 20,2	A vs B <0,001 A1 vs A2 0,425 NS A1 VS B <0,001 A2 vs B <0,001

GRAFIKON 3. kvantitativni ehokardiografski parametri tkivnog Dopplera: dijastolna funkcije i longitudinalna sistolna funkcija u odnosu na virusnu serologija kod klinički suspektnog miokardita



GRAFIKON 4. Ehokardiografski parametri sistolne funkcije i dimenzija leve komore i pretkomore u odnosu na virusnu serologija kod klinički suspektog miokardita



Cela grupa A klinički suspektog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu B ima statistički visoko značajno snižene parametre sistolne funkcije (EF=59,1±7,6% vs. 63±7,9%; p<0,001) (tabela 4 i grafikon 3) uključujući i longitudinalnu sistolnu funkciju S' putem tkivnog doplera 6,9±1,3 cm/s vs. 9,9±2,1; p<0,001 (tabela 4 i grafikon 4).

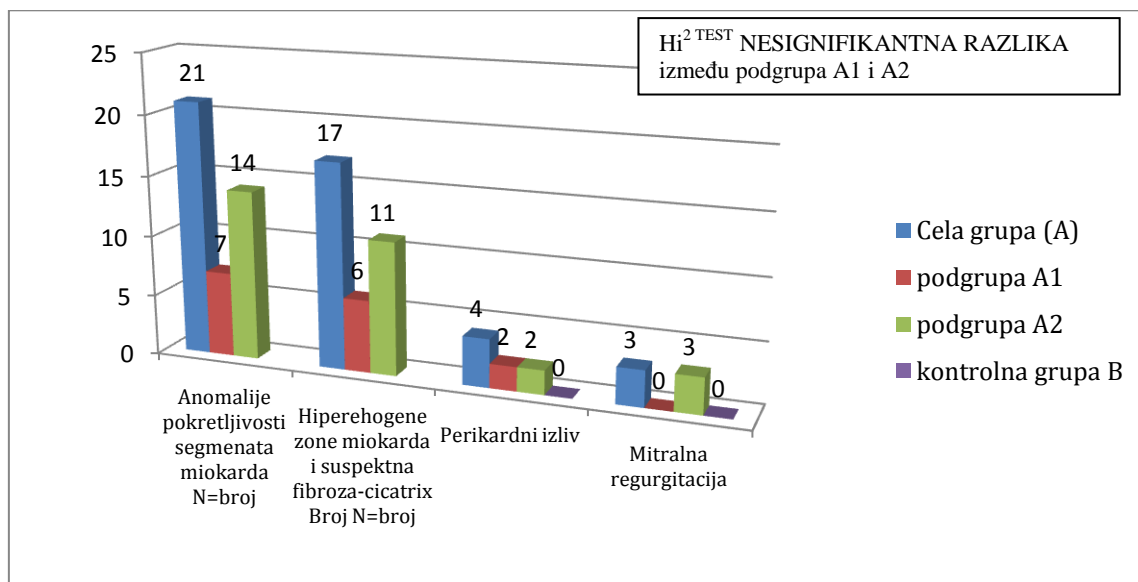
Dijastolna disfunkcija (E/e'11,9±4,8 vs. 8,7±4,6; p<0,001) prikazana na tabela 4 i grafikonu 3, je visoko značajno izražena u ispitivanoj grupi vs kontrolna grupa. Povećanje teledijastolne dimenzije leve komore (TDD, EDD), indeksa mase miokarda (LVMI) i dimenzije leve pretkomore (TABELA 4 i GRAFIKON 4) je statistički visoko značajno povećana u grupi klinički suspektog miokarditisa. Cela grupa klinički suspektog

miokardita ima indeks mase miokarda statistički značajno veći, što se objašnjava edemom miokarda a ne hipertrofijom kao u hipertenziji.

Komparacijom podgrupa A1 i A2 nije nađena statistički značajna razlika, između IgM pozitivnih i IgM negativnih pacijenata u odnosu na kvantitativne ehokardiografske promene (TABELA 4 i GRAFIKONI 3 i 4) što znači da povišen titar IgM antitela i serokonverzija ne ukazuju na stepen oštećenja miokarda i samim tim na težu formu miokarditisa.

Kvalitativne ehokardiografske promene su prikazane na GRAFIKONU 5. Ove promene se ne javljaju u kontrolnoj grupi, što ukazuje na njihovu dobru specifičnost. Kao iza kvantitativne ehokardiografske parametre nema statistički značajne razlike između podgrupa A1 i A2 (Xi2 test nesignifikantne razlike).

GRAFIKON 5. Kvalitativne ehokardiografske promene kod klinički suspektnog miokarditisa



DISKUSIJA

Do danas ne postoji takozvani zlatni standard za dijagnozu akutnog miokarditisa zbog niske specifičnosti i senzitivnosti tradicionalnih dijagnostičkih testova. Endomikardna biopsija sa patohistološkim pregledom, imunohistohemijom i prisustvom virusnog genoma jesu najpouzdanije metode i omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisana za teže i nejasne slučajeve dilatacionih i/ili inflamatornih kardiomiopatija. Akutni virusni miokarditis je generalno blaga i samoograničavajuća posledica sistemske infekcije kardiotropnim virusima [41]. Međutim, pacijenti mogu razviti privremeno ili trajno oštećenje srčane funkcije, uključujući akutnu kardiomiopatiju sa hemodinamskom kompromitacijom ili teške aritmije. Akutni fulminantni miokardit je redak, javlja se prvenstveno u dece kao kardiogeni šok ili edem pluća a prepoznavanje na vreme spašava život. EF se najčešće se vraća skoro u normalu ali rezidualna dijastolna disfunkcija može da limitira veće napore kod nekih koji su preležali fulminantni miokardit [13]. Proporcija dilatacionih kardiomiopatija (DCM) zbog virusne infekcije ostaje kontraverzna [42]. U najvećoj seriji od 1426 osoba dečijeg uzrasta miokarditis je uzrok DCM u 34% [43]. Precizno predviđanje KV rizika u ranijim fazama miokardita posebno

je važno zbog pravovremene identifikacije visokorizičnih bolesnika [15].

Najveći broj objavljenih studija retko ima uključene i inicijalne i follow-up biopsije [44,45,46] i ima samo iznesene inicijalne nalaz EMB na početku simptoma. Serije bez EMB imaju postavljenu dijagnozu hroničnog miokardita na osnovu kliničke prezentacije, povišene inflamatorne markere i imidžing karakterizaciju kod pacijenata sa normalnom koronarografijom [47]. Predhodne studije procenjuju da se 30% DCM razvija iz miokardita [45,46,48,49].

Pacijenti sa akutnim miokarditisom uobičajeno se prezentuju sa bolom u grudima, dispnjom ili sa oba simptoma uz tahikardije i disritmije [1,13,50,51,52]. U nedavnoj seriji od 245 pacijenata sa klinički sumnjivim miokarditisom, najčešći simptomi su bili umor (82%), dispneja pri naporu (81%), aritmije (55%, supraventrikularna i ventrikularna), palpitacije (49%) i bol u grudima u mirovanju (26%) [53]. Ovo je saglasno sa našim rezultatima, gde su aritmije i palitacije dominirale u 84%, dok je bol u grudima bio duplo češći (66%). Virusni prodrom groznice, mialgije i respiratornih simptoma javlja se u između 20% i 80% slučajeva, pacijent može lako propustiti da prijavi prodrome, pa se na to ne može osloniti u dijagnozi.

Od naših 126 slučajeva klinički suspektnog miokardita većina je imala neke elektropatološke EKG promene-112/126 (89%),

a sa normalnim EKG je bilo 14/126 (11%) te on ne može da posluži za isključenje miokardita. Ipak kod ovih 14 pacijenata su postojale ehokardiografske promene I kriterijumi kliničke prezentacije. Disritmije nemaju specifičnost za miokardit, dok EKG znaci oštećenja miokarda depresija ili elevacija ST, blok leve grane Hisovog snopa govore u prilog lezije miokarda ali ne ukazuju na uzrok. Procena senzitivnosti EKG za miokarditis na oko 47%, dok je specifičnost vrlo niska [52]. Troponin na primer ima još nižu senzitivnost za miokarditis 34% ali dobru specifičnost preko 89% [52].

Analizom parametara merenih transtorakalnom ehokardiografijom u kriterijumima za klinički suspektan miokarditis dominirala je dijastolna disfunkcija leve komore, koju reprezentuje odnos $E/e'_{\text{prim}} \geq 9$ u 39/126 (31%), od toga je 17 (14%) pacijenata, oko polovine imalo težu dijastolnu disfunkciju gradus III ($E/e'_{\text{prim}} \geq 14$). U jednoj seriji od 147 pacijenata sa jako redukovanom EF ($23 \pm 8\%$), dijastolnu disfunkciju je imalo 42%, ali su to bili teži bolesnici sa inflamatornom kardiomiopatijom. Poboljšanje dijastolne funkcije u 58% tih pacijenata posle lečenja i praćenja oko 6 meseci je prognostički važno, isto kao i poboljšanje EF i nosi rastuću prognostičku vrednost za stratifikaciju rizika [54]. Globalna sistolna disfunkcija leve komore ($EF < 50\%$) nađena je kod samo 19/126 (15%) naših pacijenata i kod svih je bila prisutna blaga dilatacija leve komore i kriterijumi za inflamatornu kardiomiopatiju. Značajno je veći broj bolesnika sa sistolnom disfunkcijom u italijanskoj studiji kod biopsijom dokazanom miokarditu u seriji od 41 pts [55], gde je sistolna disfunkcija leve komore bila prisutna u 69% a regionalni poremećaji u kontraktilnosti u 64%, hipertrofija leve komore zbog edema miokarda u 20%, promene u teksturi miokarda 23%, ventrikularnu trombu u 15% i restriktivni patern punjenja leve komore u 7%. Većina naših pacijenata je imala normalnu ejectionu frakciju njih 107 pts ili 85%, što je važan prognostički faktor u većini relevantnih studija [56,57,58]. U registru jednog nemačkog centra na 210 EMB-dokazanih miokardita 50% ili tri puta više nego u našim rezultattima je imalo sniženu ejectionu frakciju, zbog kliničkog spektra teških bolesnika sa miokarditom koji se šalju na EMB. Posle dvogodišnjeg praćenja i lečenja standardnom terapijom za srčanu insuficijenciju, 26% je normalizovalo EF a 27% je ostalo sa sniženom

EF [59]. Studija Grun S. i saradnika [56] sa serijom od 222 konsekutivna pts sa EMB dokazanim virusnim miokarditom, iznosi mortalitet od 19% sa medijanom 4,7 godina. Generalno oko 1/4 bolesnika sa EMB dokazanim virusnim miokarditom razvija se u pravcu pogoršanja srčane funkcije i budu podvrgnuti transplantaciji srca ili egzistiraju. [15]. Prediktori ishoda variraju u raznim studijama sa EMB: Perzistencija NYHA klase III do IV, dilatacija leve pretkomore i poboljšanje EF unutar 6 meseci jesu nezavisni prediktori dugoročnog ishoda [42]. Kinderman i saradnici iznose da visoka NYHA klasa, imunološki znaci inflamacije i nedostatak betablokatora u terapiji jesu prediktori lošeg ishoda a ne histološke karakteristike Dallas kriterijuma ili prisustvo virusnog genoma [10].

Regionalna sistolna disfunkcija po našim istraživanima bila je utvrđena u 21/126 (17%) i u ovim slučajevima mora se isključiti cicatrix posle asimptomatskog infarkta stres ehokardiografskim testom farmakološkim ili fizičkim opterećenjem a u inkonkluzivnim slučajevima MSCT ili invazivnom koronarografijom [60].

Ehokardiografija je odličan alat za dijagnozu i praćenje pacijenata sa miokarditom i DCM. Speckle tracking ehokardiografija (slika deformacije miokarda) ima sve veći značaj u ranim stadijumima miokardita i detekciji progresije u kardiomiopatiju [50].

Promena vrste virusa izazivača miokardita je u skladu sa drugim studijama [7,8,11,12], dok jedna od ređih novijih studija iz Bugarske nalazi na serološku dominaciju Koksaki virusa kao mogućeg izazivača miokardita [61]. Jasna dinamika titra IgM je zabeležena kod malog broja pacijenata u 23/126 (18%) osoba sa dominacijom Parvo B19 antitela a pad titra uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13/126 (10%) bolesnika. Povećanje dinamika titra cirkulišućih antivirusnih antitela od akutne ka subakutnoj i hroničnoj fazi može da potpomogne Dg virusnog miokardita sa mogućim spontanom oporavkom [13]. Senzitivnost antivirusnih antitela je niska i procenjena na osnovu više studija na 25-32% a specifičnost na 40% [52]. To govori za aktivni proces infekcije bilo gde u organizmu i ima doprinos mogućoj kauzalnoj dijagnozi samo uz jake dokaze zahvaćenosti miokarda putem važećih ESC kriterijuma za klinički suspektan miokarditis. U najznačajnijoj studiji na ovu temu,

Mahfoud F. i saradnici [26] su ispitivali serologija virusa i upoređivali je sa nalazom PCR putem endomikardne biopsije sa histološkim i imunohistohemijskim nalazom kod 124 pacijenta starosti 40 ± 15 godina sa sumnjom na miokarditis. Virusni genom je detektovan u miokardu lančanom reakcijom polimeraze. Akutnu virusnu infekciju kardiotropnim virusima dijagnostikovali su putem IgM u početnom uzorku ili serokonverzija IgG u narednom uzorku. Imunohistohemijski znaci upale bili su prisutni kod 54 pacijenta. Virusni genom je otkriven u miokardu 58 pacijenata (47%). Kod 20 pacijenata (16%), akutna virusna infekcija dijagnostikovana je serologijom, što je u skladu sa našim rezultatom od 18%. Ali samo kod 5 od 124 pacijenta (4%) postojali su serološki dokazi o infekciji istim virusom koju je otkrila EMB. Senzitivnost serologije virusa bila je samo 9% a specifičnost 77%. Nedostatak korelacije između serologije i EMB je dokaz protiv rutinske upotrebe virusne serologije kod svih pacijenata sa klinički suspektim miokarditom. Senzitivnost virusne serologije je jako niska u odnosu na EKG i ehokardiografiju, a specifičnost umerena, te istu ne treba koristiti rutinski u evaluaciji miokardita, već u selekcionisanim slučajevima uz ESC kriterijume gde se ne radi CMR i EMB. Iz kliničkog iskustva se zna da je teško neke pacijente razuveriti da nemaju "Koksaki virus u srcu". Psihičko opterećenje pacijenata i vezivanja za "Koksaki bolest" za koji su ubeđeni da ga nose više godina samo na osnovu povećanih serumskih IgG antivirusnih antitela je kontraproduktivno sa socijalnomedicinskog stanovišta. Antisrčana antitela (AHA) nemaju ustanovljenu ulogu, jer se javljaju i u drugim bolestima (CAD, genetske CMP) a senzitivnost je slična kao i kod virusne serologije 25-30% i specifičnost oko 40% [52]. Međutim i sami patohistološki Dallas kriterijumi [52] bez imunohistologije i PCR imaju slabu senzitivnost 35 do 50% i dobru specifičnost 78 do 89%. Dopunjeni imunohistohemijom i PCR identifikacijom genoma virusa senzitivnost je zadovoljavajuća 65% do 70% a specifičnost 80 -100%. Nažalost čak i EMB ima lažno negativne nalaze, zavisno odakle su uzimani uzorci i da li je tehnički uzeto dovoljno tkiva.

Komparacijom grupe A1 i grupe A2 nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima, što znači da IgM antitela i serokonverzija ne ukazuju na teže

forme miokardita. Nema do sada studija o ovom aspektu.

Cela grupa A klinički suspektnog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu B ima statistički visoko značajno redukovane parametre globalne sistolne ($EF=59,1 \pm 7,6$ vs. $63 \pm 7,9$; $p < 0,001$) i longitudinalne sistolne funkcije ($S'=6,9 \pm 1,3$ vs $9,9 \pm 2,1$) što upućuje da ove suptilne promene mogu u svakodnevnoj kliničkoj praksi da nas navedu da mislimo na miokarditis. U individualnoj distribuciji sistolna disfunkcija je upola manje zastupljena od dijastolne (15% Vs 31%). Dijastolna disfunkcija, uprkos kompleksnosti procene je još izraženije snižena u odnosu na kontrolnu grupu B, kada posmatramo najreprezentativniji parametar E/e' ($E/e' 11,9 \pm 4,8$ vs. $8,7 \pm 4,6$; $p < 0,001$). Dilatacija leve pretkomore i leve komore su visoko značajno povećanih srednjih vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu. Masa miokarda i indeks mase miokarda su moguće merilo edema miokarda kod miokardita i značano su većih srednjih vrednosti u ispitivanoj grupi vs. kontrolna grupa ($121,8 \pm 28,5$ g/m² vs. $98,1 \pm 20,2$, $p < 0,001$) što je važno za postavljanje radne dijagnoze klinički suspektnog miokardita, praćenje toka bolesti i efekta lečenja. Sve ehokardiografske promene su, bez patognomoničnosti i specifičnosti za miokardit, ali imaju dobru dijagnostičku senzitivnost. Sposobnost ehokardiografskih parametara za predviđanje razvoja manifestne srčane insuficijencije mortaliteta i neželjenih KV događaja u populaciji inflamatorne kardiomiopatije je dokazana je u malom broju studija. Kod bolesnika sa klinički suspektim miokarditom koji još nisu započeli lečenje srčane insuficijencije i/ili aritmija, potvrđena je povezanost i ejeckione frakcije i dijastolne disfunkcije sa KV mortalitetom [62,63,64]. Paradoksalno u skorašnjoj meta-analizi Chen-a WH. i saradnika prisustvo virusnog genoma ne pogoršava dugotrajnu prognozu pacijenata sa miokarditsom ili inflamatornom kardiomiopatijom. Ipak virus-pozitivni pacijenti koji nisu bili pod specifičnim antivirusnim tretmanom imaju lošiju prognozu od virus negativnih. Znači da rana dijagnoza prisustva virusne infekcije miokarda poboljšava prognozu pacijenata [64].

U ovom našem ispitivanju nismo imali konzistentne podatke o vrednost parametara kardijalnih biomarkera Troponina I i T kao i NT-pro BNP, što je objektivni nedostatak ove studije.

Takodje tada nismo rutinski radili volumen indeks leve pretkomore (LAVI) koji je bolji pokazatelj dijalne funkcije od dimenzije leve pretkomore. Ehokardiografija putem deformacije miokarda spekl-treking tehnologijom (myocardial strain) će dati jači eho alat u evaluaciji klinički suspektog miokarditisa.

ZAKLJUČAK

Dijagnoza akutnih virusnih miokardita nije laka i postavlja se na osnovu kriterijuma za klinički suspektan miokarditis Evropskog udruženja kardiologa (ESC) koji uključuju kliničke prezentacije i 4 različite dijagnostičke kategorije, sa dominantnom ulogom EKG i ehokardiografije u svakodnevnoj kliničkoj praksi uz obavezno isključenje drugih kardiovaskularnih bolesti. Cela grupa klinički suspektog miokarditisa A imala je visoko stistički značajno niže parametre sistolne i dijalne funkcije u odnosu na kontrolnu grupu B. Dominirala je dijalna disfunkcija leve komore u 31% gde je 17 pacijenata imalo težu dijalnu disfunkciju gradus III i klinički srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom

frakcijom. Regionalna sistolna disfunkcija utvrđena je u 17% a globalna sistolna disfunkcija leve komore (EF<50%) kod 15% sa dilatacijom leve komore i kriterijumima za inflamatornu kardiomiopatiju. Promene u teksturi miokarda- hiperehogene zone miokarda i znaci fibroze-cicatrixu bili su prisutni u 13% ispitanika. te visoko značajno povećanje teledijastolne dimenzije leve komore, indeksa mase miokarda i dimenzije leve pretkomore Normalan ehokardiografski nalaz je imalo 24 (19%) pacijenta ali uz kliničke i EKG kriterijume za miokarditis. Ipak 81% pacijenata imalo je neku od ehokardiografskih patoloških promena, koje su specifičnije za dijagnozu od EKG promena. Normalan EKG i ehokardiografski nalaz ne mogu da služe za isključenje dijagnoze miokardita. Komparacijom podgrupa sa prisustvom dinamike titra antivirusnih IgM antitela (A1) i bez iste (A2) nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Senzitivnost IgM titra na kardiotropne viruse je jako niska i ne treba je koristiti u rutinskoj dijagnozi miokardita.

LITERATURA:

1. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter lombardy registry. *Circulation*. 2018; 138(11):1088-1099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
2. Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. *Br Heart J* 1986;56(1):55-61. doi: 10.1136/hrt.56.1.55.
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
4. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO et al : Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *Circulation* 2015;132(22):e273-80. doi: 10.1161/CIR.0000000000000239.
5. Harmon KG, Asif IM, Meleshewski JJ et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in High school Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1493-1502. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021. Epub 2016 Sep 28.
6. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S: Sudden cardiac death in young athletes: Practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1027-2013. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1032.
7. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073-20 82. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296. Epub 2008 Jul 9
8. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00692-4
9. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G. et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21(4):245-74. doi:10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3.
10. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A. et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
11. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(33):2636-48. 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehn210. Epub 2013 Jul 3.
12. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405. Epub 2020 Nov 12.
13. Lakdawala NK, Stevenson LW and Loscalzo J. cardiomyopathy and myocarditis. IN: Jameson JL, Kasper DL, Lomgo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine 20.th ed*. New York: McGraw Hill; 2018.p. 1779-1797.
14. Richardson P, Mc Kenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition

- and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
15. Arbustini E, Agozzino M, Favalli V and Narula J. Myocarditis. IN: Valentin Fuster, Robert A. Harrington, Jagat narula, Zubin J. Eapen, editors. HURST'S The HEART 14th ed. New York: McGraw Hill; 2017.p. 1528-1560.
 16. Raukar NP, Cooper LT. Implications of SARS-CoV-2-Associated Myocarditis in the Medical Evaluation of Athletes. *Sports Health*. 2021;13(2):145-148. doi: 10.1177/1941738120974747. Epub 2020 Nov 17.
 17. Bhatia HS, Bui QM, King K, DeMaria A, Daniels LB. Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;34:100770. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100770. Epub 2021 Mar 24.
 18. Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, Pothuru S, Pydi R, Kancherla N. et al. Myocarditis associated with Covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2021;e14470. doi: 10.1111/ijcp.14470.
 19. Ozieranski K, Tyminska A, Jonik S, Marcolongo R, Baritussio A, Grabowski M. et al. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? *J Card Fail*. 2021;27(1):92-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002. Epub 2020 Nov 6.
 20. Sala S, Peretto G, Gramagna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D. ET AL. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286.
 21. Leslie T Cooper and Kirk U. Knowlton, MYOCARDITIS IN: IN: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019 p 1617-1630.
 22. Sanguineti F, Garot P, Mana M, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):78. doi: 10.1186/s12968-015-0185-2.
 23. Teele SA, Allan CK, Laussen PC, et al.: Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr*. 2011;158(4):638-643.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.015.
 24. Mlczoch E, Darbandi-Mesri F, Luckner D, Salzer-Muhar U: NT-pro BNP in acute childhood myocarditis. *J Pediatr*. 2012; 160(1):178-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.065.
 25. Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al.: Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008;41(1):35-45. doi: 10.1080/08916930701619235.
 26. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al.: Virus serology in patients with suspected myocarditis: Utility or futility?. *Eur Heart J*. 2011;32(7):897-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehq493.
 27. Marwick TH, De Maria AN, Blanchard DG and Zoghbi WA. Echocardiography, Dilated cardiomyopathy. IN: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. HURST'S The HEART 14th ed. New York: McGraw Hill; 2017.p. 353-432.
 28. Vojkan Čvorović i Ivan Stanković. Transezofagijalna ehokardiografija IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. Klinička ehokardiografija 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. p.477-490.
 29. Escher F, Kasner M, Kühn U, Heymer J, Wilkenschoff U, Tschöpe C, Schultheiss HP. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:875420. doi: 10.1155/2013/875420. Epub 2013 Mar 20.
 30. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, Al-Saadi N, Makowski M, Spillmann F, et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCPeF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017;243:374-378. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.038.
 31. Caspar T, Fichot M, Ohana M, El Ghannudi S, Morel O, Ohlmann P. Late Detection of Left Ventricular Dysfunction Using Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with History of Nonsevere Acute Myocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(8):756-762. doi: 10.1016/j.echo.2017.04.002. Epub 2017 Jun 7.
 32. Uziębło-Życzkowska B, Mielniczuk M, Ryczek R, Krzesiński P. Myocarditis successfully diagnosed and controlled with speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):19. doi: 10.1186/s12947-020-00203-4.
 33. Trifunović-Zamaklar D, Gordana Krljanac. Analiza deformacije miokarda. IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. Klinička ehokardiografija 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. p.421-436.
 34. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(16):1977-1987. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.
 35. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1964-1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
 36. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.
 37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
 38. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
 39. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1.
 40. Dušan Bastać, Radosava Cvjetan i Angelina Stevanović. Izvođenje ehokardiografskog pregleda. IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. Klinička ehokardiografija 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. p.23-40.
 41. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circulation Research*. 2019;124(11):1568-1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
 42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al.: Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118(6):639-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.

43. Towbin JLA, Colan S. et al. Incidence, causes and outcome of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-1876. doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
44. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):763-73. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.
45. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13):1965-1970. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
46. Kuhl U, Lassner D, von Schlippenback J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1295-1296. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.026.
47. Cihakova D, Rose NR. Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv Immunol*. 2008;99:95-114. doi: 10.1016/S0065-2776(08)00604-4.
48. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation*. 2013;128(22):2384-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003092.
49. Caforio A, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiological features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076.
50. Thor Edvardsen : Cardiomyopathies, myocarditis and the transplanted heart IN John Camm et al. editors. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd ed. 2019. p.457-460.
51. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(2):119-46. doi: 10.1093/ehjci/jeu210.
52. Peter Liu and Kenneth L. Baughman. Myocarditis IN Robert O. Bonow, Douglas L. Mann Douglas P. Zipes, Peter Libby editors. *BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE*. Philadelphia 9th ed. 2012 p.1595-1610.
53. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al.: High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
54. Cavalcante JL, Marek J, Sheppard R, Starling RC, Mather PJ, Alexis JD et al. Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischaemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):1027-35. doi: 10.1093/ehjci/jev311. /
55. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988;62(4):285-91. doi: 10.1016/0002-9149(88)90226-3.
56. Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1604-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
57. Abbate A, Sinagra G, Bussani R, et al. Apoptosis in patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):995-1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.041.
58. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young* 2017;27(3):443-451. doi: 10.1017/S1047951116000706. Epub 2016 May 26.
59. McCarthy 3rd RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342(10):690-5. DOI: 10.1056/NEJM200003093421003.
60. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015; 131(10):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
61. Ivanova SK, Angelova SG, Stoyanova AS, Georgieva IL, Nikolaeva-Glomb LK et al. Serological and Molecular Biological Studies of Parvovirus B19, Coxsackie B Viruses, and Adenoviruses as Potential Cardiotropic Viruses in Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv)* 2016;58(4):250-256. doi: 10.1515/folmed-2016-0036
62. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, Fardman A, Goitein O, Ben-Zekry S, Peled Y, et al. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *Am J Med*. 2020;133(4):492-499. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.015
63. White JA, Hansen R, Abdelhaleem A, Mikami Y, Peng M, Rivest S, Satriano A, et al. Natural history of myocardial injury and chamber remodeling in acute myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):e008614. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008614.
64. Chen WH, Guo YS, Zhang DH and Zhang HJ. Long-Term Prognosis of Suspected Myocarditis and Cardiomyopathy Associated with Viral Infection of the Myocardial Tissue: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9342792. doi: 10.1155/2019/9342792.

UDK 618.14-072.1
618.177-089
COBISS.SR-ID 46373897

ZNAČAJ OPERATIVNE HISTEROSKOPIJE U TRETMANU PATOLOGIJE KAVUMA UTERUSA KOD INFERTILNIH PACIJENTKINJA

Aleksandar P. Dević (1), Ana M. Dević (1), Mladenko Vasiljević (2), Goran Zajić (3)

(1) KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR ZEMUN, BOLNICA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, SRBIJA; (2) GINEKOLOŠKO-AKUŠERSKA KLINIKA „NARODNI FRONT“ BEOGRAD, MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU, UNIVERZITET U BEOGRADU, BEOGRAD, SRBIJA; (3) AKADEMIJA TEHNIČKO-UMETNIČKIH STRUKOVNIH STUDIJA BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: UVOD: Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO) o neplodnosti para govorimo onda kada se i pored redovnog nezaštićenog odnosa u toku jedne godine ne dogodi trudnoća. Jedan od razloga steriliteta su urođene i stečene anomalije materice. Najbolja vizuelizacija unutrašnjosti materice se radi histeroskopski. Histeroskopija je minimalno invazivna hirurška procedura koja omogućava dijagnostiku i otklanjanje urođenih, ali i stečenih patoloških promena u šupljini materice. Kod infertilnih pacijentkinja učestalost anomalija je veća i kreće se od 3-6% , a kod habitaulnih pobačaja 5-10%. Cilj rada je bio da se proceni uspeh operativne video-histeroskopije u tretmanu patoloških promena kavuma uterusa usled pojave mioma uterusa kod infertilnih pacijentkinja, na osnovu broja recidiva u prvih šest meseci posle operacije i broja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. **MATERIJAL I METODE:** Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 infertilnih pacijentkinja do 40 godina starosti kod kojih je urađena operativna histeroskopija zbog dijagnostikovanih mioma u kavumu uterusa. Pacijentkinje su operisane na odeljenju steriliteta u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni Front“ u Beogradu. Od patoloških promena kavuma uterusa histeroskopski su odstranjeni submukozni miomi materice tip 0 i tip I. **REZULTATI:** Histeroskopski su najčešće resecirani submukozni miomi tip 0 i tip 1 veličine od 21-25 mm, koji su bili lokalizovani na zadnjem zidu korpusa uterusa. Ne postoji statistički značajna razlika u veličini submukoznih mioma između pacijentkinja sa primarnim sterilitetom i pacijentkinja sa sekundarnim sterilitetom ($U=76,000$; $p>0.05$). Nađena je visoko statistički značajna korelacija starosnih grupa i tipa steriliteta uz umerenu jačinu povezanosti varijabli ($r=0,408$; $p<0,001$), što nam ukazuje na značajno češću povezanost sekundarnog steriliteta i starije životne dobi pacijentkinja. Dužina trajanja steriliteta kod pacijentkinja sa primarnim sterilitetom je statistički značajno veća u odnosu na pacijentkinje sa sekundarnim sterilitetom, ($U=3907,5$; $p<0.05$). Ne postoji značajna razlika u odnosu na pojedine lokalizacije submukoznih mioma između pacijentkinja sa primarnim sterilitetom i pacijentkinja sa sekundarnim sterilitetom ($U=76,500$; $p>0.05$). Komplikacije histeroskopske miomektomije se dele na intraoperativne i postoperativne. Ukupno je bilo komplikacija kod 3 pacijentkinje. Desile su se 2 intraoperativne komplikacije(1%) tokom histeroskopske operacije: perforacija uterusa i krvarenje sa mesta resekcije Postoperativno je samo kod jedne pacijentkinje došlo do stvaranje adhezija posle operacije (0,5%). Ukupno je bilo 1,5% komplikacija kod operisanih pacijentkinja. Recidiv submukoznog mioma se javio kod samo jedne (0,5%) pacijentkinja tokom šestomesečnog postoperativnog toka. **ZAKLJUČAK** Video-histeroskopija predstavlja sigurnu i efikasnu endoskopsku proceduru za dijagnozu i hirurško uklanjanje submukoznih mioma kao jednog od faktora patoloških stanja šupljine materice. Submukozni miomi koji deformišu šupljinu materice smanjuju fertilnu sposobnost žene. Procenat intraoperativnih komplikacija bio je mali samo 1% kao i postoperativnih komplikacija 0,5%. Procenat recidiva šest meseci od operacije je bio minimalan 0,5%. Prednosti histeroskopskog pristupa su kraće trajanje zahvata, bolja preglednost operativnog polja, veća preciznost zahvata, manja bolnost, manji morbiditet, izostanak rezova, brži oporavak i dostizanje radne sposobnosti.

Ključne reči: infertilitet, histeroskopija, submukozi miom.

Adresa autora: Aleksandar P. Dević, Kliničko bolnički centar Zemun, Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Srbija
E-mail: anavjestica74@gmail.com
Rad primljen: 08.06.2021. Elektronska verzija objavljena: 23.09.2021.

U radu su predstavljeni najznačajniji rezultati subspecijalističkog rada pod nazivom "Značaj operativne histeroskopije u tretmanu patologije kavuma uterusa kod infertilnih pacijentkinja", autor dr Aleksandar P. Dević, mentor prof. dr Mladenko Vasiljević.

UVOD

Histeroskopija je minimalno invazivna hiruška procedura koja ima najveći značaj u dijagnostici i lečenju urođenih anomalija materice [1,2]. Histeroskopski pregled se uglavnom obavlja u prvoj fazi menstruacionog ciklusa [3]. Histeroskopija može da se izvodi i nezavisno od faze menstrualnog ciklusa ukoliko je pacijentkinja pripremljena oralnim hormonskim kontraceptivima [4]. Histeroskopija je interencija koja može biti: dijagnostička i operativna [5,6]. Posle histeroskopskih operacija značajno se povećava procenat fertiliteta, ukupni procenat trudnoća, procenat živorođene dece, a značajno se smanjuje procenat spontanih pobačaja kod ovih žena [7,8]. U našoj zemlji ukupna učestalost infertiliteta se kreće oko 15%. Od uterušnih uzroka neplodnosti najčešći su: urođene anomalije materice i miomi materice [9]. Značaj mioma kao uzroka steriliteta dobija sve više na važnosti zbog sve većeg broja žena koje se odlučuju u kasnijim godinama da rađaju, tj u periodu kada je češća pojava miomatoznih promena na uterusu [10,11]. Prihvaćeni parametri mioma kao uzroka steriliteta: subserozni miomi veličine ≥ 5 cm, intramuralni miomi veličine 2-3cm, submukozni miomi veličine 1-2cm [12]. Dokazano je da je procenat trudnoća i implantacija značajno smanjena kod pacijenata sa intramuralnim i submukoznim miomima, čak i kada ne postoji deformitet kavuma [13]. Procenat trudnoća do kojih dolazi nakon miomektomije se kreće i do 60% [14,15].

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se proceni uspeh operativne video-histeroskopije u tretmanu patoloških promena kavuma uterusa izazvanih pojavom mioma kod infertilnih pacijentkinja, a na osnovu broja recidiva u prvih šest meseci posle operacije i broja intraoperativnih i postoperativnih komplikacija.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 infertilnih pacijentkinja, do 40 godina starosti, kod kojih je zbog dijagnostikovanih mioma u kavumu uterusa urađena operativna histeroskopija u cilju otklanjanja istih. Pacijentkinje su odabrane metodom slučajnog izbora, operisane tokom

2013. i 2014. godine u GAK Narodni front. Za izvođenje video-histeroskopije korišćen je rigidni protočni histeroskop dijametra spoljašnje košulje 9 mm sa resektoskopom koji nosi bipolarnu elektrodu kojom se reseciraju patološke promene u šupljini materice [16,17]. Za distenziju šupljine materice korišćen je fiziološki rastvor tj. 0,9% NaCl [18]. Od patoloških promena kavuma uterusa histeroskopski su odstranjivani: submukozni miomi materice tip 0 i tip I [19]. Uspeh histeroskopskih operacija je procenjen na osnovu broja recidiva koji su se javili u prvih 6 meseci posle operacije [20]. Kod svih pacijentkinja su analizirani sledeći parametri: životna dob, zanimanje, stepen stručne spreme, vrsta infertiliteta, dužina trajanja infertiliteta, postojanje ranijih pobačaja ili porođaja, nalaz ultrazvuka, nalaz histerosalpingografije, dijagnostikovani miomi kavumu uterusa. Odluka o izvođenju video-histeroskopske operacije donošena je na osnovu nalaza ultrazvuka ili nalaza histerosalpingografije [21]. Submukozne miome smo klasifikovali prema klasifikaciji Evropskog udruženja za histeroskopiju na tip 0 (pendularni tj. potpuno smešten u šupljini materice), tip I ($\leq 50\%$ je lokalizovano u miometrijum u $\geq 50\%$ u šupljini materice) i tip II ($\geq 50\%$ je lokalizovano u miometrijum u $\leq 50\%$ u šupljini materice) [19,22,23]. Histeroskopske operacije su izvođene u prvoj fazi ciklusa između 6. i 12. dana ciklusa, u opštoj endotrahealnoj anesteziji, nakon adekvatne preoperativne pripreme pacijentkinja [21,16]. Dobijeni podaci su statistički obrađeni primenom metoda deskriptivne (srednja vrednost, standardna devijacija) i analitičke statistike (Hi kvadrat test, Mann Whitney U test i Studentov t test). Datoteka je formirana na računaru ASUS X% 1 RL, u programskom paketu SPSS 10.0 pomoću koga je izvršena analiza podataka. Dobijeni rezultati su prikazani grafički i tabelarno i upoređeni su sa rezultatima drugih autora. Na osnovu dobijenih rezultata doneseni su određeni zaključci.

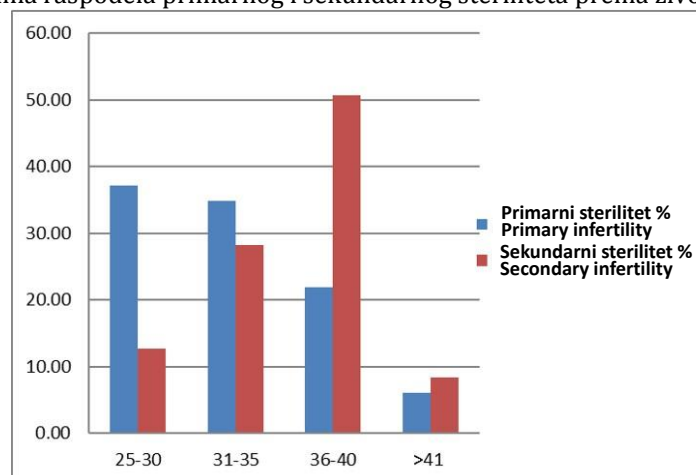
REZULTATI

U ovom poglavlju su kroz tabele i grafikone prikazani najvažniji dobijeni rezultati ovog rada. Na grafikonu 1. je prikazana distribucija primarnog i sekundarnog steriliteta prema životnoj dobi pacijentkinja.

Na grafikonu 1. je prikazana procentualna raspodela primarnog i sekundarnog steriliteta

prema životnoj dobi pacijentkinja.

Grafikon 1. Procentualna raspodela primarnog i sekundarnog steriliteta prema životnoj dobi pacijentkinja.

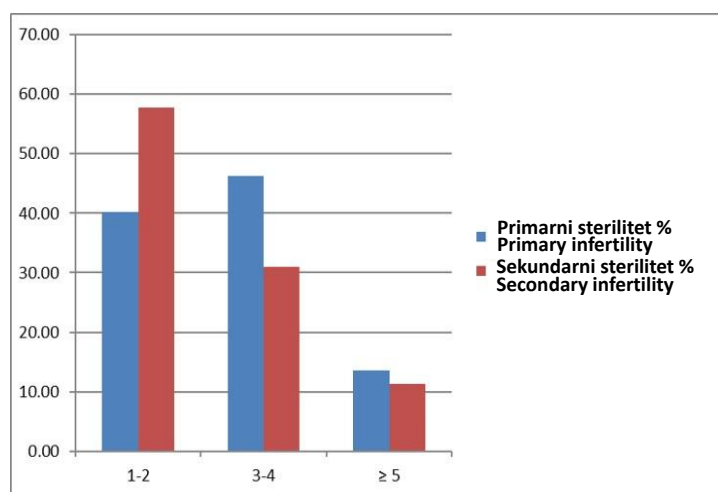


Postoji visoko statistički značajna razlika u distribuciji grupa formiranih prema životnoj dobi, između pacijentkinja sa primarnim i pacijentkinja sa sekundarnim sterilitetom ($U=2493,5$; $p<0.001$). Takođe, nađena je visoko statistički značajna korelacija starosnih grupa i tipa steriliteta ($r=0,408$; $p<0,001$), što nam

ukazuje na značajno češću povezanost sekundarnog steriliteta i starije životne dobi pacijentkinja.

Na grafikonu 2. je prikazana raspodela primarnog i sekundarnog steriliteta prema dužini trajanja steriliteta kod obe grupe pacijentkinja.

Grafikon 2. Procentualna raspodela primarnog i sekundarnog steriliteta prema dužini trajanja kod ispitanih pacijentkinja

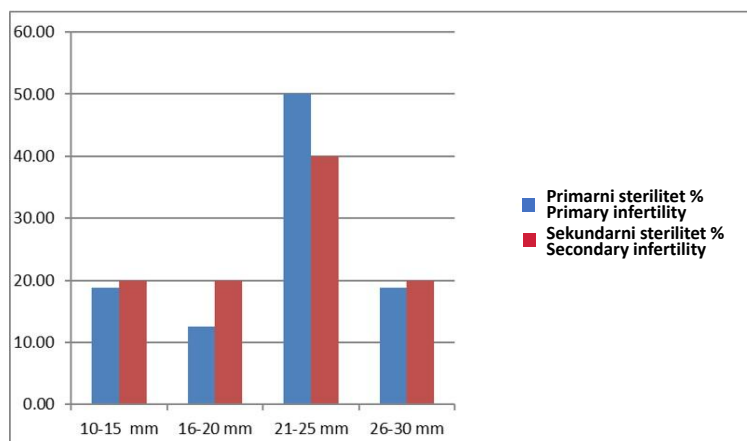


Dužina trajanja steriliteta kod pacijentkinja sa primarnim sterilitetom je statistički značajno veća u odnosu na pacijentkinje sa sekundarnim sterilitetom, ($U=3907,5$; $p<0.05$). Takođe, nađena je statistički značajna korelacija dužine trajanja steriliteta i tipa steriliteta ($r=0,151$;

$p<0,05$), što nam ukazuje na značajno češću povezanost primarnog steriliteta i dužeg trajanja steriliteta.

Na grafikonu 3. je prikazana raspodela veličine submukoznih mioma kod pacijentkinja sa primarnim i sekundarnim sterilitetom

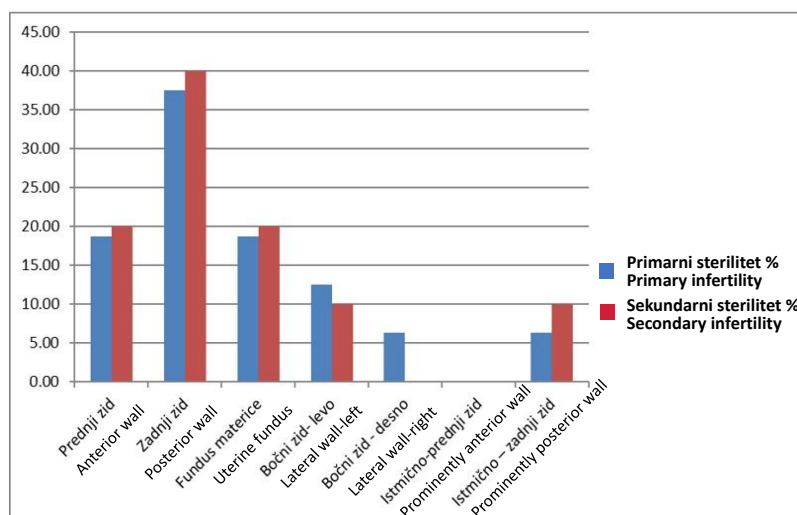
Grafikon 3. Procentualna raspodela veličine submukoznih mioma u pacijentkinja sa primarnim i sekundarnim sterilitetom



Ne postoji statistički značajna razlika u veličini submukoznih mioma između pacijentkinja sa primarnim sterilitetom i pacijentkinja sa sekundarnim sterilitetom ($U=76,000$; $p>0.05$).

Na grafikonu 4. je prikazana raspodela submukoznih mioma prema lokalizaciji u uterusu kod pacijentkinja sa primarnim i sekundarnim sterilitetom.

Grafikon 4. Procentualna raspodela lokalizacije submukoznog mioma kod pacijentkinja sa primarnim i sekundarnim sterilitetom



Ne postoji značajna razlika u odnosu na pojedine lokalizacije submukoznih mioma između pacijentkinja sa primarnim sterilitetom i pacijentkinja sa sekundarnim sterilitetom ($U=76,500$; $p>0.05$).

U tabeli 1. su prikazane najčešće komplikacije koje su se dešavale tokom histeroskopske operacije.

Tabela 1. Intraoperativne komplikacije pri histeroskopskim operacijama

Intraoperativne komplikacije	Broj i procenat pacijenata	
	N	%
Krvarenje tokom operacije	1	0.5
Perforacija uterusa	1	0.5
Ukupno	2	1

U tabeli 2. su prikazane najčešće postoperativne komplikacije nakon histeroskopske operacije.

Tabela 2. Postoperativne komplikacije pri histeroskopskim operacijama

	N	%
Stvaranje adhezija posle operacije	1	0.5
Ukupno	1	0.5

U tabeli 3. je prikazana učestalost recidiva šest meseci nakon histeroskopske operacije mioma.

Tabela 3. Učestalost recidiva šest meseci nakon histeroskopske miomektomije

	Broj i procenat pacijenata	
	N	%
Miomektomia	1	0.5

Nakon šest meseci od histeroskopske hirurške miomektomije došlo je do pojave recidiva kod jedne pacijentkinje, $p > 0.05$.

DISKUSIJA

Posmatrajući vrstu infertiliteta u odnosu na životnu dob naših ispitivanih pacijentkinja, našli smo da je primarni infertilitet bio približno podjednako zastupljen kod pacijentkinja životne dobi od 25 do 30 godina i onih životne dobi od 31 do 35 godina, dok je sekundarni infertilitet najčešće bio zastupljen kod pacijentkinja životne dobi od 36 do 40 godina. Primarni infertilitet je kod najvećeg broja naših pacijentkinja trajao 3-4 godine, a sekundarni infertilitet 1-2 godine. Transvaginalni UZ (TVUZ) pokazuje tačnost u dijagnostici mioma uterusa [23,24]. Uredan nalaz je nađen kod 10,6% pacijentkinja. Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na pojedine lokalizacije submukoznih mioma

uterusa između pacijentkinja sa primarnim i sekundarnim infertilitetom, kao što ne postoji značajna razlika u veličini submukoznih mioma između ove dve grupe pacijentkinja [25].

Submukozni miomi su bili zastupljeni u 12,12% naših pacijentkinja sa primarnim infertilitetom i u 14,08% pacijentkinja sa sekundarnim infertilitetom. Veličina mioma kretala od 21 do 25mm i kod pacijentkinja sa primarnim infertilitetom i sa sekundarnim infertilitetom. I drugi autori u svom ispitivanju navode da je prosečna veličina submukoznih mioma kod pacijentkinja koje su podvrgnute histeroskopskoj miomektomiji bila 2,1 cm [25,26]. Većina autora se slaže da se histeroskopskim putem mogu odstranjivati tip 0i tip 1 submukozni miomi veličine do 6 cm i tip 2 submukozni miomi veličine do 4 cm [20,25,26]. U pokušaju da da odgovor na pitanje da li veličina i lokalizacija submukoznih mioma utiče na reproduktivni ishod vršeno je poređenje

žena sa i bez submukoznih mioma i nije nađena značajna razlika u stopi porođaja koja je iznosila 30,5% za žene sa miomima i 33,7% za žene bez mioma [15]. Najveća metaanaliza na ovu temu do sada Sunkareisar. iz 11 različitih studija dobila je 21% manju stopu rođenja kod pacijentkinja sa submukoznim miomima bez distorzije kavuma u odnosu na pacijente bez prisustva mioma [19,21].

Najčešća lokalizacija submukoznog mioma kod naših pacijentkinja iz obe grupe bila je na zadnjem zidu korpusa uterusa, a zatim na prednjem zidu i u fundusu uterusa. Miomi smešteni u rogovima materice su teže dostupni za uklanjanje, pa su povezani sa većim rizikom od komplikacija pri njihovom uklanjanju [16]. Kod svih naših pacijentkinja resekcija submukoznih mioma urađena je u jednom aktu. Drugi autori navode da su kompletnu resekciju submukoznih mioma uradili u 92,9% slučajeva, a inkompletnu resekciju u 7,1% slučajeva [27].

Komplikacije tokom histeroskopije su intraoperativne i postoperativne. Komplikacije su se javile kod ukupno 3 pacijentkinje. Od intraoperativnih komplikacija kod jedne pacijentkinje je došlo do perforacije uterusa tokom dilatacije cervikalnog kanala, a kod jedne pacijentkinje je došlo do krvrenja iz uterusa tokom resekcije mioma. Od postoperativnih komplikacija kod jedne pacijentkinje je došlo do stvaranja adhezija intraoperativno posle resekcije mioma. Kod 0,5% pacijentkinja je došlo do recidiva u okviru prvih šest meseci od operacije, recidiv submukoznog mioma se pojavio kod 1 pacijentkinje.

Drugi autori navode da je procenat intraoperativnih komplikacija oko 5,4%, a rizik

od perforacije uterusa je naročito izražen u toku resekcije submukoznog mioma tipa 2 [16]. Ruptura uterusa u trudnoći i porođaju nakon histeroskopske miomektomije sreće se u 1% slučajeva [13]. Stopa trudnoća nakon histeroskopske miomektomije je bila 29,7% [14]. Stopa trudnoća je bila 40% ako je miom bio jedini uzrok infertiliteta, a u 33,3% ako je miom bio smešten potpuno u šupljini materice [14].

ZAKLJUČAK

Video-histeroskopija predstavlja sigurnu i efikasnu endoskopsku proceduru za dijagnozu i hiruško uklanjanje submukoznih mioma kao jednog od faktora patoloških stanja šupljine materice. Submukozni miomi koji deformišu šupljinu materice smanjuju fertilnu sposobnost žene. Histeroskopski su najčešće resecirani submukozni miomi tip 0 i tip 1 veličine od 21-25 mm, koji su bili lokalizovani na zadnjem zidu korpusa uterusa. Procenat intraoperativnih komplikacija bio je 1%. Kod jedne pacijentkinje je došlo do perforacije uterusa, a kod 1 do krvrenja iz uterusa. Procenat postoperativnih komplikacija bio je 0,5%. Kod 1 pacijentkinje došlo je do stvaranja intrauterusnih priraslica nakon resekcije mioma. Procenat recidiva šest meseci od operacije je bio 0,5%, kod 1 pacijentkinje je došlo do recidiva submukoznog mioma. Pravilnim planiranjem i izvođenjem zahvata moguće je maksimalno smanjiti rizik od nastanka komplikacija. Prednosti histeroskopskog pristupa su kraće trajanje zahvata, bolja preglednost operativnog polja, veća preciznost zahvata, manja bolnost, manji morbiditet, izostanak rezova, brži oporavak i dostizanje radne sposobnosti.

LITERATURA:

1. Koskas M, Mergui JL, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstetrics and gynecology international*. 2010. dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2010/168096/>
2. Patil SG, Bhute SB, Inamdar SA, Acharya NS, Shrivastava DS. Role of diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding and its histopathologic correlation. *Journal of gynecological endoscopy and surgery*. 2009;1(2):98-104.
3. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2204-8.
4. Pasic RP, Levine RL. *A Practical Manual of Hysteroscopy and Endometrial Ablation Techniques: A Clinical Cookbook*. CRC Press; 2004. <https://doi.org/10.3109/9780203640395>
5. Munro MG, Christianson LA. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015;58(4):765-97.

6. Kosmidis C, Pantos G, Efthimiadis C, Gkoutziomitrou I, Georgakoudi E, Anthimidis G. Laparoscopic excision of a pedunculated uterine leiomyoma in torsion as a cause of acute abdomen at 10 weeks of pregnancy. *The American journal of case reports*. 2015;16:505.
7. Zhang Y, Hua KQ. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2014;24(2):95-9.
8. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, Pinn VW, Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human reproduction update*. 2014;20(3):309-33.
9. Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Shafie M, Sherif L, Badawy A. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;155(1):54-7.
10. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent advances in uterine fibroid etiology. In *Seminars in reproductive medicine* 2017;35(2):181. NIH Public Access.
11. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *Journal of human reproductive sciences*. 2013;6(1):35.
12. Pakrashi T. New hysteroscopic techniques for submucosal uterine fibroids. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(4):308-13.
13. Shuiqing M, Xuming B, Jinghe L. Pregnancy and its outcome in women with malformed uterus. *Chinese Medical Sciences Journal= Chung-kuo ihsueh k'ohsueh tsachih*. 2002;17(4):242-5.
14. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *Journal of human reproductive sciences*. 2013;6(1):35.
15. Zhang Y, Hua KQ. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2014;24(2):95-9.
16. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human reproduction update*. 2001;7(2):161-74.
17. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, Doerr HG, Schott GE, Hucke J, Wallwiener D, Beckmann MW. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. *Fertility and sterility*. 2005;84(5):1493-7.
18. Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(3):353-62.
19. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2010;25(2):418-29.
20. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human reproduction*. 2008;23(3):538-42.
21. Nasri MN, Setchell ME, Chard T. Transvaginal ultrasound for diagnosis of uterine malformations. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(11):1043-5.
22. Mynbaev OA, Sparic R, Stark M, Malvasi A, Marinelli E, Zaami S, Tinelli A. The medical device applied to uterine fibroids morcellation: analysis of critical biological issues and drawbacks from a medical-legal prospective. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(3):318-25.
23. Vitale SG, Ferrero S, Caruso S, Barra F, Marín-Buck A, Vilos GA, Vitagliano A, Török P, Ciebiera M, Cianci A. Ulipristal acetate before hysteroscopic myomectomy: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2020;75(2):127-35.
24. Capezzuoli T, Vannuccini S, Fantappiè G, Orlandi G, Rizzello F, Coccia ME, Petraglia F. Ultrasound findings in infertile women with endometriosis: evidence of concomitant uterine disorders. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(9):808-12.
25. Phaliwong P. The Effect of Myoma uteri on Infertility. *Siriraj Medical Journal*. 2020;72(5).
26. Stamenov GS, Vitale SG, Corte LD, Vilos GA, Parvanov DA, Nikolova DN, Ganeva RR, Haimovich S. Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner. *Human Fertility*. 2020:1-29.
27. Lasmar RB, Xinmei Z, Indman PD, Celeste RK, Sardo AD. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):2073-7.

UDK 616.728.4-001.5
COBISS.SR-ID 46361097

ULOGA I ZNAČAJ FIKSACIJE ZADNJEG MALEOLUSA KOD TRIMALEOLARNIH PRELOMA

Marko Mladenović (1), Predrag Stojiljković (1,2), Desimir Mladenović (2), Andrija Krstić (1), Vladimir Anđelković (3)

(1) KLINIČKI CENTAR NIŠ, KLINIKA ZA ORTOPEDSKU HIRURGIJU I TRAUMATOLOGIJU, NIŠ, SRBIJA.; (2) UNIVERZITET U NIŠU, MEDICINSKI FAKULTET, NIŠ, SRBIJA.; (3) ODELJENJE ZA ORTOPEDSKU HIRURGIJU I TRAUMATOLOGIJU, ZDRAVSTVENI CENTAR, LESKOVAC.

SAŽETAK: UVOD. Prelomi skočnog zgloba su na trećem mestu po učestalosti, posle preloma zgloba kuka i ručnog zgloba. Prelomi zadnjeg maleolusa su česti, oko 7% do 44% od svih preloma skočnog zgloba, a samostalno su veoma retki i to je prelom Volkmann-ovog trougla. Skočni zglob je noseći zglob u čovečjem telu, a prelomi uglavnom nastaju u okviru rotacije tela sa fiksiranim stopalom u različitim pozicijama. Zadnji maleolus je veoma važna struktura u stabilizaciji distalnog tibiofibularnog zgloba. **MATERIJAL I METODE** - retrospektivno prikazujemo grupu od 21 pacijenta koji su imali prelom skočnog zgloba a i operisani su u Klinici za ortopediju i traumatologiju u Nišu u periodu od januara 2013. do decembra 2015. godine. Osnovni kriterijum za operativno lečenje je veličina fragmenta, >25% od zglobne površine tibije i dislokacija >2mm. Sve prelome skočnog zgloba klasifikovali smo po Lauge-Hansen sistemu a koji se bazira na mehanizmu povrede. Efekat lečenja smo procenjivali prema Olerud-Molander klasifikaciji, praćeni su subjektivni i objektivni znaci. **REZULTATI** - etiološki razlozi preloma su: pad na istom nivou - sport, klizanje 11 (52,3%) pacijenata, pad sa visine 6 (28,6%) i saobraćajni udes 4 (21,1%). Prema Lauge-Hansen klasifikaciji bilo je 15 (71,4%) pacijenata sa prelomom tipa SER, 4 (19%) tipa PER i 2 (9,6%) tipa PA. Krajnji rezultat lečenja je odličan kod 13 (61,9%) bolesnika, dobar kod 7 (33,4%) i loš kod 1 (4,7%). Posttraumatski artritis (PTA) procenjuvan je posle godinu dana od operacije i prisutan je kod 12 (57,1%) pacijenata - stepen 1 i 2. **ZAKLJUČAK** - veličina odlomljenog fragmenta zadnjeg maleolusa i stepen dislokacije određuju način lečenja preloma zadnjeg maleolusa. Operativno lečenje preloma daje odlične rezultate.

Ključne reči - skočni zglob, malleolus posterior, fiksacija, posttraumatski artritis.

UVOD

Prelomi skočnog zgloba relativno su česti, incidenca pojavljivanja je 187 prelomana 100.000 (1:800) stanovnika godišnje [1], tj. 3,92% u odnosu na sve prelome tela [2]. Prelomi zadnjeg maleolusa su česti, oko 7% do 44% od svih preloma skočnog zgloba [3,4], a samostalno su veoma retki i to je prelom Volkmann-ovog trougla [5]. Skočni zglob je noseći zglob u čovečjem telu, a prelomi uglavnom nastaju u okviru rotacije tela sa fiksiranim stopalom u različitim pozicijama. Destot [6] je 1911. godine prvi dao opis zadnjeg maleolusa, a Henderson [7] je 1932. godine prvi uveo termin trimaleolarni prelom. Trimaleolarni prelomi skočnog zgloba imaju lošiju prognozu od povreda bez preloma zadnjeg maleolusa, tzv. bimaleolarni prelomi [8,9] - tada nastaje fraktorni displasman, poremećaj kongruencije artikularnih površina, tibiotalarna subluksacija i

nestabilnost skočnog zgloba. Cilj tretmana preloma skočnog zgloba je redukcija i obuzdavanje talusa u anatomskom položaju i njegovo uglavljanje u zglobnu viljušku.

Zadnji maleolus je veoma važna struktura u distalnom tibiofibularnom zglobu - pruža ograničenje distalne fibule i stabilizuje tibiofibularnu sindesmozu preko posteroinferiornog tibiofibularnog ligamenta (PITFL) i inferotransverzalnog ligamenta (ITL). Ogilvie-Harris i saradnici [10] navode da PITFL pruža 42% snage i stabilnosti sindesmoze. Integritet zadnjeg maleolusa i ligamentarnih pripoja je važan za prenos težine, zadnju stabilnost talusa i za rotatornu stabilnost. Ovaj tip preloma skočnog zgloba udružen je sa prelomom posteriornog tuberculuma tibie na kome se pripaja PITFL.

Indikacije za internu fiksaciju preloma zadnjeg maleolusa zavise od veličine i stepena

dislokacije fragmenta. Za dijagnostiku preloma koristi se lateralna radiografija, mada se sve više preporučuje kompjuterizovana tomografija (CT). Ukoliko fragment zauzima više od 25% od plafona tibije i postoji dislokacija više od 2 mm, onda je prisutna nestabilnost skočnog zgloba sa udruženom povredom sindesmoze i perzistentne zadnje subluksacije talusa – tada postoji apsolutna indikacija za operaciju [11,12]. Na snimcima se određuje i ugao između bimalolarne osovine i linije preloma zadnjeg maleolusa, koji iznosi do 400, a predstavlja stepen spoljne rotacije tibije [12]. Zadnji maleolus treba biti fiksiran iz više razloga: on predstavlja deo artikularne površine tibije, sa prelomom nastaje nekongruencija skočnog zgloba, remeti se kontaktni pritisak između zglobnih površina - što je fragment veći pritisak je veći [13]. Zbog pripoja PITFL od fibule do zadnjeg maleolusa, nefiksirani zadnji maleolus sa vremenom dovodi do sekundarne dislokacije fibule iako je ona fiksirana, a to stvara mogućnost za postero-lateralnu nestabilnost talusa. Posle redukcije i fiksacije zadnjeg maleolusa, artikularna površina tibije je restaurirana, fibula nije skraćena, sindesmoza je stabilna i rehabilitacija pacijenta je brža [14]. Prelomi skočnog zgloba se događaju kada sila spoljašnje rotacije, abdukcije ili addukcije deluje na stopalo koje je fiksirano u supinaciji (u 70% slučajeva) ili pronaciji (u 30% slučajeva) [15]. Cilj rada je da prikazemo ulogu i značaj fiksacije zadnjeg maleolusa pri hirurškom tretmanu trimaleolarnih preloma.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno prikazujemo grupu od 21 pacijenta koji su imali prelom skočnog zgloba i operisani su u Klinici za ortopediju i traumatologiju u Nišu u periodu od januara 2013. do decembra 2015. godine. Urađena je i fiksacija zadnjeg maleolusa, a minimalno vreme praćenja je 18 meseci.

Kriterijumi za uključivanje povređenih u ovu studiju su: 1) definitivna dijagnoza preloma skočnog zgloba bazirana na kliničkom i radiološkom nalazu; 2) uključen je i prelom zadnjeg maleolusa; 3) fragment zadnjeg maleolusa zahvata >25% od zglobne površine tibije; 4) fragment je nestabilan i deplasiran >2mm; 5) urađena je redukcija i fiksacija maleolusa; 6) starost pacijenata od 18 do 70 godina; 7) kompletno kliničko praćenje na 3, 6, 12 i 18 meseci.

Klinički pregled i radiološko ispitivanje je neophodno, potrebno je uraditi i CT posle povređivanja i posle operacije, ako za to postoje uslovi.

Veličinu fragmenta zadnjeg maleolusa određivali smo na LL radiološkom snimku. Dobija se deljenjem dužine distalne artikularne površine tibije sa dužinom fragmenta – to je distanca od linije preloma do zadnjeg ruba tibije, izraženo u procente. Vertikalnu dislokaciju merimo na LL snimku, to je visina stepenika zadnjeg ruba tibije, izraženo u mm. Na istom snimku merili smo i stepen spoljne rotacije [12], (Slika 1).

Slika 1. Antero posteriorni i lateralni radiografski prikaz luksantne frakture sa kompletnom dislokacijom i trimaleolarnim prelomom.



Sve prelome skočnog zgloba klasifikovali smo po Lauge Hansen sistemu [16], koji se bazira na mehanizmu povrede. Prva reč opisuje poziciju stopala, a druga pokrete talusa u odnosu na ekstremitet. Postoji pet tipova preloma skočnog zgloba: supinaciono external rotacioni tip (SER), supinaciono addukcioni (SA), pronaciono external rotacioni (PER), pronaciono abdukcioni (PA) i pronaciono dorzifleksioni (PD) tip. Prelomi zadnjeg maleolusa najčešće nastaju (>70%) kod SER tipa preloma, u IV stadijumu, a potom kod PER [17,18].

Haraguchi et al. [19] su dali klasifikaciju preloma zadnjeg maleolusa, postoje tri tipa.

I tip – zadnje spoljašnja kosa linija preloma, fragment je klinast i obuhvata zadnje spoljašnji deo plafona tibije, odgovarajući hirurški pristup je posterolateralni,

II tip – transverzalno unutrašnji prelom, frakturna linija obuhvata tibial notch (udubljenje za fibulu) pa sve do medijalnog maleolusa i obično postoje dva fragmenta, odgovarajući

hirurški pristup je medijalni ili produženi medijalni, a sa ciljem da se fiksira samo medijalni fragment koji je uvek veći,

III tip – mali ljuspasti prelom, zahvata zadnju ivicu tibije u vidu ljuspe, ovaj tip preloma ne zahteva hiruršku intervenciju.

Odmah posle pripreme bolesnika (treba težiti ranoj hirurškoj intervenciji) radili smo operativni zahvat u spinalnoj ili intravesnoj sprovodnoj anesteziji uz upotrebu Tourniquet-a. Za direktnu redukciju i fiksaciju zadnjeg maleolusa koristili smo posterolateralni pristup i plasirali šraf (1 ili 2) u postero-anterior (PA) projekciji, ploču nismo koristili. Indirektnu redukciju smo ostvarili posle osteosinteze lateralnog i medijalnog maleolusa uz transfiksaciju sindesmoze, potom uradimo Rtg snimak i odredimo poziciju zadnjeg maleolusa – ako je ona dobra, plasiramo šraf u AP ili PA poziciju (Slika 2). Kod jednog broja bolesnika nismo radili fiksaciju fragmenta zbog veličine, manji od 15% tibijalne zglobne površine.

Slika 2. Antero posteriorni i lateralni radiografski prikaz kombinovane osteosinteze zadnjeg, spoljašnjeg i unutrašnjeg maleolusa.



Posle operacije postavljali smo potkolenu gipsanu longetu za period od tri nedelje, a posle 6 nedelja dozvoljen je hod sa štakama i osloncem na operisanu nogu sa postupnim povećanjem opterećenja. Radi

provere redukcije zadnjeg maleolusa, posle operacije uradimo kontrolni radiološki snimak, a preporučuje se i CT. Redukcija može biti odlična (artikularni stepenik je <1mm) i tada je artikularna površina ravna, dobra (stepenik

<2mm) i loša repozicija (>2mm) kada je površina neravna [20].

Rezultate lečenja smo procenjivali prema Olerud-Molander klasifikaciji [21], praćeni su subjektivni i objektivni znaci. Posttraumatski artritis (PTA) određivali smo na Rtg snimcima u toku praćenja pacijenata, a prema sledećem skor: 0 – normalan zglob, 1 – osteofiti bez suženja zglobnog prostora, 2 – suženje zglobnog prostora sa ili bez osteofita, 3 – nestajanje i deformacija zglobnog prostora (22).

REZULTATI

Prikazana je serija od 21 operisanog pacijenta. Bilo je 12 (57,1%) žena i 9 (42,9%) muškaraca, od 18 do 70 godina, (prosek 48,8). Etiološki razlozi preloma su: pad na istom nivou - sport, klizanje 11 (52,3%) pacijenata, pad sa visine 6 (28,6%) i saobraćajni udes 4 (21,1%).

Veličina fragmenta zadnjeg maleolusa bila je u proseku 27,3% (od 25% do 34%).

Stepen spoljašnje rotacije, tj. ugao između dve linije je bio od 00 do 400.

Prema Lauge Hansen klasifikaciji bilo je 15 (71,4%) pacijenata sa prelomom tipa SER, 4 (19%) tipa PER i 2 (9,6%) tipa PA.

Prema Haraguchi klasifikaciji preloma zadnjeg maleolusa bilo je 12 (57,1%) pacijenata sa prelomom tipa I, 6 (28,5%) tipa II i 3 (14,4%) tipa III.

Vreme proteklo od povrede do operacije, u proseku je 1,6 dana (1 – 5 dana).

Direktna redukcija i fiksacija šrafom urađena je kod 6 pacijenata, indirektna redukcija i fiksacija kod 12 i kod 3 pacijenta urađena je fiksacija lateralnog i medijalnog maleolusa i tako je postignuta redukcija zadnjeg maleolusa koji nije fiksiran.

Postoperativna direktna redukcija odlična je kod 5 (83,3%) bolesnika, a dobra kod 1 (16,7%). Kod indirektno redukcije fragmenta odličan rezultat je kod 6 (50%) bolesnika, a dobra i loša kod po 3 (25%). Komparacijom ovih rezultata evidentno je da je kvalitet redukcije preloma signifikantno veći u grupi sa direktnom redukcijom u poređenju sa grupom gde je redukcija urađena indirektno ($p=0,039$).

Posle prosečnog praćenja od 16 meseci (od 12 do 18 meseci) ocenili smo rezultate prema Olerud – Molander skor. Bilo je odličnih rezultata (91% - 100%) kod 13 (61,9%) bolesnika, dobrih (61% - 90%) kod 7 (33,4%) i loših (0% - 30%) kod 1 (4,7%), (Slika 3 A,B).

Slika 3. Fotografija prikazuje anterolateralni aspekt plantarne (A) i dorzalne (B) fleksije stopala.



Postoperativno, pojavila se površna infekcija rane kod 2 (9,4%) bolesnika – tretirani su antibiotikom, parenteralno za 4 dana, i postoperativni tromboflebitis kod 1 (4,7%)

bolesnika – lećen je niskomolekularnim Heparinom. Nije bilo preloma šrafova i svi prelomi su zarasli do tri meseca.

Posttraumatski artritis (PTA) procenjivan je posle godinu dana od operacije i dobili smo sledeće rezultate: stepen 0 kod 9 (42,9%) pacijenata, stepen 1 kod 10 (47,7%) i stepen 2 kod 2 (9,4%) pacijenta – ukupno, 12 (57,1%) pacijenata imalo je PTA.

DISKUSIJA

Prelomi skočnog zgloba su na trećem mestu po učestalosti, posle preloma zgloba kuka i ručnog zgloba. Krajnji funkcionalni ishod je bolji kod bimaleolarnih u odnosu na trimaleolarne prelome. Sreću se kod mladih i tada je trauma velike energije (udes, pad sa visine i sport), a kod starih osoba trauma niske energije izaziva prelome zbog osteoporoze. Kod mladih postoji rizik za razvoj posttraumatskog artritisa sa promenom kvaliteta života zbog redukcije funkcije skočnog zgloba i hroničnog bola. Kod starih pacijenata postoji rizik za infekciju, komplikacije rane i dezintegracije fiksacije [11].

Prelomi skočnog zgloba su intraartikularni, samim tim dolazi do povrede artikularnih površina, disrupcije osteohondralnog sloja, displasmana zglobnih površina i prisustva krvi i koštanog sadržaja u zglobu [23].

Sa biomehaničkog aspekta, zadnji maleolus igra značajnu ulogu u prenosu tibiotarnog opterećenja. On deluje preventivno na zadnji displasman talusa, a sa veličinom fragmenta raste i rizik za zadnju subluksaciju talusa, a posebno ako je fragment veći od 25% zglobne površine tibije [24,25]. Zadnji maleolus je važna struktura i u distalnom tibiofibularnom zglobu – on pruža koštano ograničenje distalnoj fibuli i stabilnost sindesmoze preko posterior inferior tibiofibular ligamenta (PITFL) i inferior transversum ligament (ITL).

Ramseyet al. i Lloyd et al. [26,27] ukazuju na veliki intraartikularni kontaktni pritisak kod displasmana talusa kao posledica povrede skočnog zgloba. Pomeranje talusa za 1mm i spoljašnja rotacija fibule od 30 dovode do opadanja tibiotarnog kontakta za 40%, nastaje inkongruencija zgloba, a pad kontaktne površine izaziva porast pritiska po jedinici merenja. Nastaje veliki stres koji oštećuje zglobnu hrskavicu, a to je odlučujući faktor u patogenezi PTA. Cilj hirurške intervencije kod preloma zadnjeg maleolusa je postići artikularnu kongruenciju, postići stabilnost i obnoviti funkciju skočnog zgloba. Iz ovih razloga, imperativ je postići anatomska redukciju i

obezbediti glatku i ravnu površinu hrskavice. Anatomska redukcija artikularnih površina je esencijalni faktor dobrog ishoda lečenja nestabilnih preloma zadnjeg maleolusa [28].

Ortopedska redukcija i fiksacija zadnjeg maleolusa može biti direktna i indirektna. Za direktni pristup i redukciju koristi se zadnje lateralni pristup, a indirektno može se redukovati i lateralni maleolus [29]. Zbog duboke pozicije zadnjeg maleolusa i tendo – neuro – vaskularnog snopa ove regije, ovaj pristup je zahtevan. Haraguchi et al. [19] ovaj pristup preporučuju za I tip preloma zadnjeg maleolusa. Za prelom tipa II preporučuje se medijalni prošireni pristup. Fiksacija fragmenta može biti direktna, a izvodi se šrafovim ili pločom [8]. Indirektna fiksacija se izvodi postavljanjem šrafa u AP ili PA pravcu, ali tek kada se uradi osteosinteza lateralnog i medijalnog maleolusa pa radiološki proverimo poziciju zadnjeg maleolusa [12]. Kod preloma zadnjeg maleolusa III tipa, repozicija fragmenta može se ostvariti na principu ligamentotakse jer posle repozicije lateralnog maleolusa i transfiksacije tibiofibularne sindesmoze dolazi do spontane repozicije zadnjeg maleolusa – povlači ga intaktni PITFL na svoje mesto [18,30]. Stepent redukcije i stabilnost fiksacije su najveći kod direktne repozicije i osteosinteza pločom, a manja kod indirektna repozicije i stabilizacije [31]. Huber et al. [32] iznose da je indirektna redukcija i stabilnost postignuta u 27% slučajeva, a u 83% kod direktne redukcije i stabilizacije. I naši rezultati se kreću u ovim okvirima.

Odnos i povezanost zadnjeg maleolusa i tibiofibularne sindesmoze je veoma važan zbog PITFL i ITL. Ovi ligamenti se pripajaju na fibuli i zadnjem maleolusu i veoma su važne strukture distalnog tibiofibularnog zgloba jer pružaju stabilnost lateralnoj strani skočnog zgloba, tj. lateralnom delu talusa i fibuli. Ako je PITFL očuvan i uradi se otvorena repozicija i fiksacija zadnjeg maleolusa, stabilnost sindesmoze je veća od stabilnosti kada se uradi transsindezmalna fiksacija. PITFL kompleks je jezgro stabilnosti tibiofibularne sindesmoze. Prelom zadnjeg maleolusa menja stabilnost sindesmoze jer nastaje povređivanje i gubitak funkcije PITFL [33]. Rigidna fiksacija fibule i redukcija i fiksacija zadnjeg maleolusa mogu restaurirati ligamentarnu tenziju PITFL adekvatno i stabilisati sindesmozu bez transsindezmalne fiksacije. Gardner et al. [34]

utvrdili su na kadaverima da je posle repozicije i stabilizacije zadnjeg maleolusa postignuta stabilnost distalnog tibiofibularnog zgloba 70%, a posle transindezmalne fiksacije 40%.

Funkcionalni ishod preloma skočnog zgloba udružen sa prelomom zadnjeg maleolusa zavisi od: veličine fragmenta zadnjeg maleolusa, od njegove kominucije, kvaliteta anatomske repozicije i stabilnosti fiksacije i od artikularne stabilnosti [18]. Naši klinički rezultati su dobri i slični su rezultatima koje objavljuju drugi autori [14,20,33].

Česta kasna komplikacija kod preloma zadnjeg maleolusa je posttraumatski artritis (PTA). Okidač za njegov nastanak su promene artikularnih površina izazvane traumom na distalnoj tibiji i talusu [35]. Rizični faktori za

nastanak PTA su: rezidualni artikularni deplasman, nestabilnost ili subluksacija zgloba izazvana povredom, oštećenje artikularnih površina u vreme nastanka povrede [36]. Boist and Dust [37] u svojoj seriji imali su PTA gradus 2 i 3 u 67% slučajeva, i rezultati prikazani u našoj seriji bolesnika su slični.

ZAKLJUČAK

Prelomi zadnjeg maleolusa su česti u sklopu povreda skočnog zgloba. Fiksacija zadnjeg maleolusa je obavezna ako je fragment veći od 25% od tibijalne zglobne površine. U seriji prikazanih ispitanika dobijeni su odlični rezultati, a to nameće opravdanost i potrebu operativnog lečenja.

LITERATURA:

- Daly PJ, Fitzgerald RH Jr, Melton LJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ankle fractures in Rochester, Minnesota. *Acta Orthop Scand* 1987;58:539-44.
- Salai M, Dudkiewicz I, Novikov I, Amit Y, Chechick A. The epidemic of ankle fractures in the elderly—is surgical treatment warranted? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(9):511-513.
- Court-Brown CM, McBirnie J, Wilson G. Adult ankle fractures—an increasing problem? *Acta Orthop Scand*. 1998;69(1):43-47.
- Hai-lin XU, Li-min LIU, Bao-guo JIANG, et al. Multicenter follow-up study of ankle fracture surgery. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(4):574-578.
- Neumaier Probst E, Maas R, Meenen NM. Isolated fracture of the posterolateral tibial lip (Volkman's triangle) *Acta Radiol*. 1997;38(3):359-362.
- Destot E. *Traumatismes du poignet et rayons X*. Paris:Masson;1911;109-134.
- Henderson MS. Trimalleolar fractures of the ankle. *Surg Clin North Am*. 1932;12:86
- Anwar A, Zhang Z, Lv D, Lv G, Zhao Z, Wang Y, Cai Y, Qasim W, Nazir MU, Lu M. Biomechanical efficacy of AP, PA lag screws and posterior plating for fixation of posterior malleolar fractures: a three dimensional finite element study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19: 73.
- Odak S, Ahluwalia R, Unnikrishnan P, Hennessy M, Platt S. Management of Posterior Malleolar Fractures: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(1):140-5.
- Ogilvie-Harris DJ, Reed SC, Hedman TP. Disruption of the ankle syndesmosis: biomechanical study of the ligamentous restraints. *Arthroscopy*. 1994;10:558-560.
- Duan X, Kadakia AR. Operative Treatment of Posterior Malleolar Fractures. *Open Orthop J*. 2017;11:732-742.
- Naoki H, Hiroki H, Hidekazu T, Fumio K. Pathoanatomy of posterior malleolar fractures of ankle. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1085-1092.
- Hartford JM, Gorczyca JT, McNamara JL, Mayor MB. Tibiotalar contact area. Contribution of posterior malleolus and deltoid ligament. *Clin Orthop Relat Res* 1995;320:182-187.
- Solan MC, Sakellariou A. Posterior malleolus fractures: worth fixing. *Bone Joint J*. 2017;99-B(11):1413-1419.
- Vasileios Lampridis, Nikolaos Gougoulas, and Anthony Sakellario. Stability in ankle fractures. Diagnosis and treatment. *EFORT Open Rev*. 2018; 3(5): 294-303.
- Lauge Hansen N. Ligamentous ankle fractures. Diagnosis and treatment. *Acta Chir Scand* 1949; 97: 544 - 50.
- Xing W, Wang Y, Sun L, Wang L, Kong Z, Zhang C, Zhang Z. Ankle joint dislocation treating dislocated trimalleolar fractures accompanied with the complex posterior malleolus fracture without separation of the tibiofibular syndesmosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12079.
- Fitzpatrick DC, Otto JK, McKinley TO, Brown TD. Kinematic and contact stress analysis of posterior malleolus fractures of the ankle. *J Orthop Trauma*. 2004;18:271-8.
- Haraguchi N, Haruyama H, Toga H, Kato F. Pathoanatomy of posterior malleolar fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88-A:1085-1092.
- Xu HL, Li X, Zhang DY, Fu ZG, Wang TB, Zhang PX, Jiang BG, Shen HL, Wang G, Wang GL, Wu XB. Purpose A retrospective study of posterior malleolus fractures. *Int Orthop*. 2012;36(9):1929-36.
- Olerud C, Molander H. A scoring scale for symptom evaluation after ankle fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984;103:190-4.
- Domsic RT, Saltzman CL. Ankle osteoarthritis scale. *Foot Ankle Int* 1998;19:466-71.
- Olson SA, Furman B, Guilak F. Joint injury and post-traumatic arthritis. *HSS J*. 2012;8(1):23-5.
- McDaniel WJ, Wilson FC. Trimalleolar fractures of the ankle. An end result study. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;122:37-45.
- De Vries JS, Wiggman AJ, Sierevelt IN, Schaap GR. Long-term results of ankle fractures with a posterior malleolar fragment. *J Foot Ankle Surg*. 2005;44:211-217.
- Ramsey PL, Hamilton W. Changes in tibiotalar area of contact caused by lateral talar shift. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1976;58:356-357.

27. Lloyd J, Elsayed S, Hariharan K, Tanaka H. Revisiting the concept of talar shift in ankle fractures. *Foot Ankle Int.* 2006;27:793-796.
28. Gougoulas N, Khanna A, Sakellariou A, Maffulli N. Supination-External Rotation Ankle Fractures: Stability a Key Issue. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(1): 243-251.
29. Talbot M, Steenblock TR, Cole PA. Posterolateral approach for open reduction and internal fixation of trimalleolar ankle fractures. *Can J Surg.* 2005;48(6):487-90.
30. Mak KH, Chan KM, Leung PC. Ankle fracture treated with the AO principle-an experience with 116 cases. *Injury.* 1985;16(4):265-72.
31. O'Connor TJ, Mueller B, Ly TV, Jacobson AR, Nelson ER, Cole PA. "A to p" screw versus posterolateral plate for posterior malleolus fixation in trimalleolar ankle fractures. *J Orthop Trauma.* 2015;29(4):e151-6.
32. Huber M, Stutz PM, Gerber C. Open reduction and internal fixation of the posterior malleolus with a posterior ant glide plate using a postero-lateral approach-a preliminary report. *Foot Ankle Surg.* 1996;2(2):95-103.
33. Bilgehan Tosun, Ozgur Selek, Umit Gok, and Halil Ceylan. Posterior Malleolus Fractures in Trimalleolar Ankle Fractures: Malleolus versus Transyndesmal Fixation. *Indian J Orthop.* 2018; 52(3): 309-314.
34. Gardner MJ, Brodsky A, Briggs SM, Nielson JH, Lorch DG. Fixation of posterior malleolar fractures provides greater syndesmotoc stability. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;447:165-71.
35. van den Bekerom MP, Haverkamp D, Kloen P. Biomechanical and clinical evaluation of posterior malleolar fractures. A systematic review of the literature. *J Trauma* 2009;66:279-84.
36. Anderson DD, et al. Is elevated contact stress predictive of post-traumatic osteoarthritis for imprecisely reduced tibial plafond fractures? *J Orthop Res.* 2011;29(1):33-9.
37. Bois AJ, Dust W. Posterior fracture dislocation of the ankle: Technique and clinical experience using a posteromedial surgical approach. *J Orthop Trauma.* 2008;22:629-36.

UDK 615-053.2(497.11)"1996/2015"
COBISS.SR-ID 46369033

PRIMENA OFF- LABEL LEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Sara Radojević, Dušanka Krajnović

UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: ZNAČAJ PROBLEMA. Savremena upotreba lekova u terapiji oboljenja dece i novorođenčadi se sve više bazira na off-label primeni lekova. Off-label primena lekova podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primena za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primena kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primena alternativnim putevima primene i primena lekova u indikacijama kada je kontraindikovan prema dozvoli za dati lek. Primena off-label lekova je uglavnom vezana za prevenciju, dijagnostiku ili terapijske mere koje su u skladu sa relevantnom legislativom sa primarnim ciljem da poboljšaju, održe ili poprave zdravstveno stanje. Masovnoj primeni ovih lekova doprineo je nedostatak adekvatnih formulacija za pedijatrijsku populaciju, nepostojanje odgovarajućih terapijskih paralela za terapiju oboljenja dece i mali broj kliničkih ispitivanja koja uključuju pedijatrijsku populaciju. U protekle dve decenije, mnoge zakonodavne i regulatorne inicijative su preduzete širom sveta za poboljšanje primene lekova kod dece. Međutim, i dalje se deci prepisuju off-label i nelicencirani lekovi. Cilj ovog rada je bio da se prikaže pregled literature u kojoj je istraživana off-label i nelicencirana upotreba u pedijatrijskoj populaciji. MATERIJAL I METODE Preko pretraživača Google Scholar i Pub Med-a i pomoću ključnih reči off label drug, pediatric medicine, use in paediatrics pretražena je literatura, u periodu od maja do avgusta 2019. godine. Odabrane studije koje su prikazane u radu objavljene su u periodu od 1996. do 2015. One su kao predmet istraživanja imale primenu off-label i unlicensed lekova u pedijatrijskoj populaciji. REZULTATI RADA: U toku istraživanja identifikovano je 101 studija, od kojih je u ovom radu prikazano 7 reprezentativnih sa ciljem prikazivanja off-label primene lekova u različitim terapijskim grupama: kardiološki, respiratorni, antialergijski lekovi, antibiotici, onkološki lekovi i analgetici. U istraživanju sprovedenom na odeljenju pedijatrijske kardiologije na Univerzitetu dečijoj bolnici u Beogradu su učestvovala 544 pacijenta i obuhvaćeno je 2037 receptata, sa 102 različita leka, od kojih je 41% bilo registrovanih lekova, 11% neregistrovanih i 47% lekova propisanih koji su primenjeni off -label. Kaptopril je jedini registrovan ACE inhibitor za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i jedan je od najviše propisanih lekova u ovoj studiji, s tim što je jedna trećina receptata bila propisana off-label, a u vezi sa dozom katopila [17] nazalni kortikosteroidi propisivani off-label su 76% , dok je 22% činila off-label primena antihistaminika. Antibiotici koji su najčešće propisivani van preporučene doze su aminoglikozidi, konkretno amikacin i gentamicin. Najčešća klinička indikacija za primenu doza van preporučenih opsega je sumnja ili potvrđena dijagnoza sepse. ZAKLJUČAK: Analizom literature, prevalenca propisivanja off-label i neregistrovanih lekova u pedijatrijskoj populaciji je evidentna i veoma rasprostranjena sa širokim varijacijama zavisno od zemlje i leka u opsegu od od 19% do 76% u proseku oko 30 do 40%. Lekovi propisani za decu treba da budu registrovani za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i upotrebljeni u skladu sa odobrenim indikacijama za decu, kad god je to moguće. Iako postoje indikacije u kojima upotreba off-label lekova ima više koristi od rizika, to dovodi do sve veće primene ovih lekova i kada takva upotreba nije opravdana, odnosno može biti manje efikasna ili štetna. Nedostatak indikacija za primenu kod dece, u odnosu na dozu ili neadekvatna formulacija za pedijatrijsku populaciju može da spreči decu od dobijanja efikasne terapije ili može dovesti do grešaka u putevima primene datog leka. Potrebno je preduzeti mere za racionalniju upotrebu lekova u pedijatriji koje podrazumevaju kolaboraciju zdravstvenih radnika u cilju obezbeđivanja lekova za decu koji su dokazano efikasni, kvalitetni bezbedni za primenu.

Ključne reči: off label lekovi, opravdanost primene off label lekova, pedijatrijska medicina, lekovi u pedijatriji

UVOD

Primena leka koja je u skladu sa dozvolom za lek kojom je definisana formulacija, doziranje, godine starosti i koju izdaje relevantno regulatorno telo, naziva se primena leka u skladu sa dozvolom za lek (on-label). Svrha izdavanja dozvole za lek je da se obezbedi da se lekovi ispituju u pogledu njihove efikasnosti, bezbednosti i kvaliteta. Kada se lek propisuje van ispitanih indikacija, terapija može da bude manje bezbedna, efikasna i pouzdana jer se temelji isključivo na pretpostavkama i ekstrapolaciji. Ispituje se opravdanost propisivanja ovih lekova, naročito u pedijatrijskoj populaciji, zbog postojanja velikih razlika između dece i odraslih, čak i između dece različitih uzrasta, u pogledu farmakodinamskih i farmakokinetičkih odgovora na lek.

U poslednje vreme, primena leka koja nije u skladu sa odobrenim smernicama vezanim za indikaciju, starosnu dob, režim doziranja ili put primene je sve češća. Off-label primena lekova podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primena za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primena kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primena alternativnim putevima primene i primena lekova u indikacijama kada je kontraindikovano prema dozvoli za dati lek. Primena off-label lekova je uglavnom vezana za prevenciju, dijagnostiku ili terapijske mere koje su u skladu sa relevantnom legislativom sa primarnim ciljem da poboljšaju, održe ili poprave zdravstveno stanje.

Off-label primenu lekova treba razlikovati od primene lekova bez dozvole (off-licence). Nelicenciranom upotrebom lekova se smatra upotreba leka koji nije registrovan u Republici Srbiji, ali jeste u drugim zemljama, ili koji je registrovan, ali ga treba prevesti u neku drugu formulaciju ili leka koji nije registrovan (npr. za lečenje retkih bolesti). Neregistrovani lekovi su lekovi koji nisu odobreni od strane regulatornog tela za puštanje u promet. Off-label upotrebom se smatra upotreba leka na način koji se razlikuje od načina opisanog u dozvoli za stavljanje leka u promet: korišćenje leka za lečenje indikacije koja nije navedena u sažetku karakteristika lekova, korišćenje leka u starosnoj grupi van dozvoljenog opsega, korišćenje leka u većoj dozi od navedene u sažetku karakteristika leka.

Najčešći razlog za primenu neregistrovanih lekova su modifikacije registrovanih lekova (mrvljenje tablete da bi se formirala suspenzija), lekovi koji su registrovani za primenu kod odraslih, ali za formulaciju za primenu u pedijatriji je potrebna posebna dozvola za lek (lek za odrasle se primeni u manjoj dozi za decu), novi lekovi koji zahtevaju specijalnu dozvolu proizvođača (npr. injekcija kofeina koja se primenjuje u slučaju apneje zbog nezrelosti pluća). Upotreba lekova van upotrebne dozvole podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primenu za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primenu kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primenu alternativnim putevima primene i primenu lekova u indikacijama kada je kontraindikovano prema dozvoli za dati lek.

Savremena upotreba lekova u terapiji oboljenja dece i novorođenčadi se sve više bazira na primeni lekova off-label zbog nedostatka adekvatnih formulacija za pedijatrijsku populaciju, nepostojanje odgovarajućih terapijskih paralela za terapiju oboljenja dece i gotovo nepostojanje kliničkih ispitivanja koja uključuju pedijatrijsku populaciju [1,2,3,4]. Katastrofa talidomida (fokomelija kod novorođenčadi) i efekat upotrebe hloramfenikola kod dece (siva beba sindrom) pokrenuo je proces ispitivanja i registracije lekova [5]. Glavni cilj registracije lekova je da se obezbedi da lek bude kvalitet, bezbedan i efikasan. Nažalost, veliki broj lekova za decu nema dozvolu za stavljanje u promet ili odobrenje za promet [6]. Ovo sugeriše da za mnoge lekove koji se primenjuju kod dece nedostaju dokazi izvedeni iz farmakokinetike, adekvatnog doziranja ili studija vezanih za formulacije [7,8]. Fokusiranje na druge faktore koji utiču na farmakokinetiku i farmakodinamiku doziranja lekova dobijalo je malo pažnje tokom razvoja lekova za decu. Zbog toga su se koristili mnogi lekovi van svojih licenciranih preporuka, što je uobičajeno poznat kao off-label propisivanje, što je postao sve češći trend u propisivanju kod dece. Propisivanje van upotrebne dozvole kod dece je rasprostranjeno uglavnom u sistemski primenjenim lekovima, ali i lokalno primenjenim lekovima [9].

Nekoliko faktora koji dovode do off-label propisivanja kod dece identifikovani su u prošlosti. Nakon toga, zakonodavne, regulatorne, vladine i profesionalne inicijative uvedene su i

primenjene globalno da bi se dobili što bolji podaci o dejstvu lekova na decu i posledično o upućivanju zdravstvenih radnika da koriste kvalitetne lekove koji su delotvorni za decu i ne izazivaju štetnost prilikom primene. Inicijative preduzete za poboljšanje upotrebe lekova kod dece prvo su sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) od 1994. do početka 2000. godine [10-13]. Skoro deceniju kasnije uključile su se i druge zemlje (Evropska Unija, Kanada, Australija, Japan, Kina i Koreja) kao i međunarodne institucije (Svetska zdravstvena organizacija i Međunarodni savet za harmonizaciju tehničkih zahteva za farmaceutske lekove za humanu upotrebu) [14]. Podaci iz literature pokazuju da je većina inicijativa preduzetih u prošlosti bila usmerena na podsticanje povećanja istraživanja za upotrebu lekova kod dece, kako bi se poboljšao proces registracije i omogućila bezbedna primena lekova u dečijoj populaciji. Međutim, uprkos brojnim preduzetim globalnim inicijativama, broj sprovedenih kliničkih ispitivanja kod dece je još uvek nedovoljan, odnosno upotreba lekova kod dece je retko zasnovana na dokazima iz kliničkih ispitivanja [15].

Cilj ove studije je da pruži pregled svetskog trenda i prevalence propisivanja off-label lekova od 1996. do 2016. godine, i sugestija o budućim pravcima vezanim za studije vezane za off-label propisivanje kod dece.

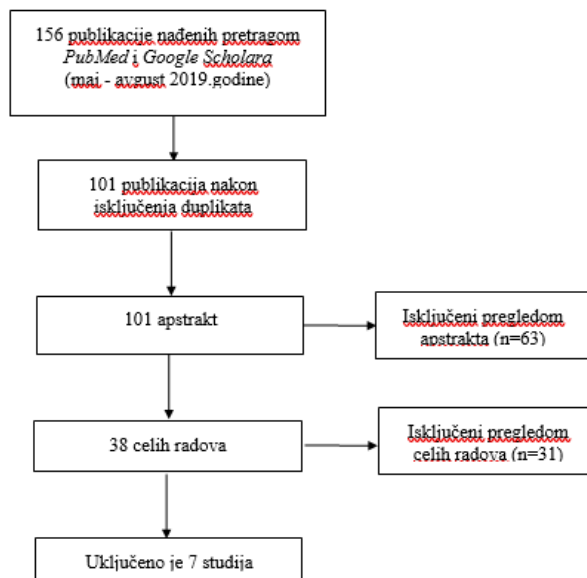
MATERIJAL I METODE

Prikupljanje podataka izvršeno je elektronskom pretragom indeksne baze PubMed i Google Scholar. Protokol pretraživanja i izbora literature je definisan primenom PRIZMA metode [16]. Odgovarajući dijagram toka je grafički prikazan na Slici 1. Pretraga je obavljena u periodu od maja do avgusta 2019. godine. Odabrane studije koje su prikazane u radu objavljene su u periodu od 1996. do 2015. godine. Pretraživane ključne reči su: off label drug, pediatric medicine, use in pediatrics. Uključene su originalna istraživanja koje su dale podatke o obimu primene off-label i unlicensed lekova u pedijatrijskoj populaciji kao i jedan sistematski pregled.

Kriterijumi za uključivanje bili su: 1) objavljeni radovi u celom tekstu (in extenso) u periodu od januara 1996. do decembra 2016. godine 2) članci na srpskom i engleskom jeziku 3) studije koje prikazuju podatke o rezultatima prevalenci propisivanja lekova van upotrebne dozvole kod dece; 4) off label primena kardioloških, respiratornih, antialergijskih, onkoloških, analgetskih lekova i antibiotika. Kriterijumi za isključenje bili su: 1) beleške i konferencije 2) off label primena drugih terapijskih grupa lekova.

Naslov i sažetak članaka su pomno ispitani da se utvrdi mogu li se uključiti studije u ovaj pregled. Sledeće informacije su izvučene iz prihvatljivih studija: 1) identifikacija studije 2) detalji studije (dizajn studija, postavka, period studija, metoda) 3) definisanje off label primene lekova 4) reference izvora 5) kvantifikovanje ishoda 6) rezultati.

Slika 1. PRIZMA dijagram



REZULTATI I DISKUSIJA

U toku istraživanja identifikovana je 101 studija, od kojih je u ovom radu prikazano 7 najreprezentativnijih sa ciljem prikazivanja off-label primene lekova u različitim terapijskim grupama: kardiološki, respiratorni, antialergijski lekovi, antibiotici, onkološki lekovi i analgetici.

U istraživanju sprovedenom na odeljenju Pedijatrijske kardiologije na Univerzitetnoj dečijoj bolnici u Beogradu učestvovalo je 544 pacijenta i obuhvaćeno je 2037 receptata, sa 102 različita leka, od kojih je 41% bilo registrovanih lekova, 11% neregistrovanih i 47% lekova propisanih koji su primenjeni off-label. Lekovi su off-label propisivani: zbog uzrasta 21% i zbog drugačije doze 26%. Najveći broj neregistrovanih i off-label lekova (72%) je propisivano deci uzrasta između 2-11 godina. Kaptopril je jedini registrovan ACE inhibitor za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i jedan je od najviše propisanih lekova u ovoj studiji, s tim što je jedna trećina receptata bila propisana off-label, a u vezi sa dozom katopila [17].

U nacionalnoj kohortnoj studiji sprovedenoj u Italiji, u periodu 2002.-2006. godine analizirani su medicinski kartoni dece mlađe od 14 godina i ispitivan je stepen propisivanja lekova koji pripadaju ATC kodu R03 - β (beta) mimetici, inhalacioni glukokortikoidi, inhalacioni antiholinergici,

kombinovane formulacije, antialergijski lekovi, ksantini i antagonisti leukotrijenskih receptora. 90% R03 receptata su obuhvatali 11 aktivnih supstanci ili kombinacija. Inhalacioni glukokortikoidi su najviše propisivani off-label, pri čemu je 19% bilo u pogledu godina, a 56% u pogledu indikacije za primenu. Najveći broj off-label lekova je bio kod dece mlađe od 2 godine [18]. U kohortnoj studiji, sprovedenoj u Holandiji, najveći broj propisanih lekova - off-label i neregistrovanih je takođe bio najveći u grupi dece starosti od 1 meseca do 2 godine. Jednogodišnji kumulativni rizik off-label i neregistrovanih lekova je 45%, među decom sa najmanje jednim receptom za respiratorni lek [19].

U prospektivnoj studiji, koja je trajala od februara do marta 2000. godine, na Dečijoj klinici u Velikoj Britaniji, na odeljenjima intenzivne nege, analgetici koji su se primenjivali kod dece su klasifikovani na one koji se primenjuju u skladu sa dozvolom za lek i one koji se primenjuju off-label, a u skladu sa važećim registrima lekova u Britaniji. Istraživanje je obuhvatilo 715 receptata, od čega je 67% bilo lekova sa dozvolom, propisanih u skladu sa sažetkom karakteristika o leku, a 33% je bilo lekova sa dozvolom, ali propisanih van upotrebne dozvole. Diklofenak, petidin i morfin u najvećem procentu propisivani off-label, dok su lekovi najčešće propisivani off-label u smislu

doze. Visok procenat off-label primene ovog leka, pokazan u ovoj studiji, objašnjava se činjenicom da diklofenak nije odobren za terapiju bola kod dece, ali da se kod odraslih intra- i postoperativno pokazao kao efikasan [20].

U studiji Silva D (2013) pokazano je da su najviše propisivani off-label lekovi nazalni kortikosteroidi, 76% od ukupnog broja lekova propisanih na recept [21], dok je 22% činila off-label primena antihistaminika. U ostalim studijama, off-label primena antihistaminika je varirala između 4,5-43%. Cetirizin, levocetirizin i loratadin su najviše ispitivani u pogledu dugotrajne bezbednosti kod primene u pedijatrijskoj populaciji. Uprkos farmakokinetičkim studijama sprovedenim za antihistaminike nove generacije, nedostaju studije bezbednosti dugotrajne primene kod dece [22].

U istraživanju sprovedenom u tri evropske zemlje, Italiji, Velikoj Britaniji i Grčkoj evaluirana je off-label primena antibiotika, kao najfrekventnije propisivanih lekova deci. Broj propisanih lekova sa neregistrovanom dozom bio je visok u sve tri zemlje na neonatološkim odeljenjima, ali je broj bio značajno veći u Italiji u odnosu na Veliku Britaniju. Antibiotici koji su najčešće propisivani van preporučene doze su aminoglikozidi, konkretno amikacin i gentamicin. Najčešća klinička indikacija za primenu doza van preporučenih opsega je sumnja ili potvrđena dijagnoza sepse, mada je

značajna primena lekova van preporučenih doza u medicinskoj profilaksi bila zastupljenija u Italiji i Grčkoj, u odnosu na Veliku Britaniju. Antibiotici najfrekventnije propisivani van registrovane indikacije su fluorohinoloni u Velikoj Britaniji i ampicilin i gentamicin u Italiji i Grčkoj, dok su najčešće indikacije bile sumnja na sepsu ili dijagnostifikovana sepsa. Na pedijatrijskom odeljenju, antibiotici najčešće propisivani van registrovane doze su amoksisilin-klavulanat u Italiji, cefuroksim u Grčkoj i gentamicin u Velikoj Britaniji. Doze su bile više od preporučenih u Italiji i Grčkoj i manje od preporučenih u Velikoj Britaniji. Najčešće doziranje van registrovanih preporuka su bile indikacije – sepsa, infekcije donjih respiratornih puteva i hiruška profilaksa u sve tri zemlje, bez razlike u prevalenciji. Off-label u smislu doze je bila najzastupljenija u grupi dece starosti 28 dana – 23 meseca [23].

Upotreba antikancerskih lekova je precizno opisana u dozvoli za lek u pogledu tipa ili podtipa tumora i dužine tretmana. Za propisivanje antikancerskih lekova se veruje da se često propisuju van upotrebne dozvole, dok je mali broj studija sproveden, kako bi se dobila realno stanje. Prospektivne studije, sprovedene između 1990. i 2002. godine, ukazale su na proporciju off-label primene lekova kod dece i kod odraslih. Većina off-label lekova je za bila za palijativnu negu pacijenata, neki su bili u vezi sa boljim kliničkim efektom i u terapiji specifičnih tumora, bili su deo standardne terapije [24].

Tabela 1: Tabela prikaz studija koje su tema ovog rada

Autori/ časopis/ godina	Studija	Cilj	Metoda	Rezultati
Bajcetic et al./Eur J Clin Pharmacol/ 2005	Off label i neregistrovani lekovi u pedijatrijskoj kardiologiji	Obim i priroda propisivanja lekova off label u pedijatrijskoj kardiologiji, kod hospitalizovanih pacijenata	Prospektivna studija; kartoni pacijenata	Problem off label i neregistrovanih lekova je u skladu sa nedostatkom adekvatnih formulacija na globalnom nivou
Jong, Eland et al./ Eur Respir J/2004	Neregistrovani i off label respiratorni lekovi koji se propisuju pedijatrijskoj populaciji	Neregistrovani i off label respiratorni lekovi koji se propisuju deci, Holandija	Kohortna, nacionalna studija; podaci su prikupljeni iz kompjuterizovane baze medicinskih kartona dece	Veliki procenat respiratornih lekova koji se propisuju deci su neregistrovani ili registrovani ali propisani off label

Baiardi et al./Acta Paediatrica/ 2009	Primena leka u skladu sa dozvolom za lek i off label primena respiratornih lekova u pedijatrijskoj populaciji u Italiji	Da se odredi stepen propisivanja respiratornih lekova (ATC sifra: R03) u Italiji i da se proceni obim primene off label lekova, a vezano za dozu ili indikaciju	Kohortna studija	Postoji potreba za sprovođenjem koliničkih studija, sa ciljem povećanja trenutnog znanja o registrovanim lekovima i da izvrši revizija procesa registrovanja i regulatornih procedura kako bi se smanjila off label upotreba lekova
Conroy et al /Paediatric Anaesthesia/ 2001	Upotreba off label i neregistrovanih analgetika u menadžmentu terapije bola u pedijatriji	Dokumentovati incidencu i prirodu upotrebe neregistrovanih i off label analgetika kod dece	Prospektivna studija; kao alat je korišćen upitnik	67% lekova je bilo registrovani; 33% je registrovano, ali primena je off label; u studiji nije identifikovana primena neregistrovanih lekova
Silva et al./ WAO Journal/ 2014	Propisivanje off label lekova u terapiji alergijskih bolesti kod dece	Pregled literature koji je za cilj imao da opiše i prodiskutuje off label upotrebu lekova u terapiji i kontroli alergijskih lekova kod dece	Pregledni rad	Postoji potreba za novim predlogom kako bi se istakao prioritet za pedijatrijska klinička istraživanja, koja bi mogla da ispune sve potrebe pedijatrijske populacije, pogotovo u oblasti alergije i respiratornih bolesti
Porto et al./Eur J Clin Pharmacol/ 2010	Upotreba antibiotika off label u tri evropske zemlje kod dece	Cilj je bio da se evaluiira off label upotreba antibiotika u tri evropske zemlje – Velika Britanija, Italija i Grčka	Recepti za antibiotike su evaluirani za sve hospitalizovane pacijente na neonatološkom odeljenju intenzivne nege: 2 bolnice u Velikoj Britaniji, jedne bolnice u Italiji i jedne bolnice u Grčkoj	Off label primena lekova je uglavnom vezana za dozu ili indikaciju, retko za godine. jedini antibiotici koji su identifikovani da su off label primenjeni, a vezano za godine su: meropenem za neonatuse i hinoloni i linezolid za stariju decu, sto predstavlja prioritet za buduće studije
Leveque/Lancet Oncol/ 2008	Off label primena onkoloških lekova	Obim off label propisivanja onkoloških lekova	Pregled prospektivnih studija u periodu od 1990-2002.	Procenat primene off label lekova kod dece i odraslih 6-33,2%

ZAKLJUČAK

Analizom literature, prevalenca propisivanja off-label i neregistrovanih lekova u pedijatrijskoj populaciji je evidentna i veoma rasprostranjena sa širokim varijacijama zavisno od zemlje i leka u opsegu od 19% do 76% u proseku oko 30 do 40%. Lekovi propisani za decu treba da budu registrovani za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i upotrebljeni u skladu sa odobrenim indikacijama za decu, kad god je to moguće. Iako postoje indikacije u kojima upotreba off-label i neregistrovanih lekova ima više koristi od rizika, koji primena tog leka predstavlja, to dovodi do sve veće primene ovih lekova i kada takva upotreba nije opravdana, odnosno može biti manje efikasna ili štetna. Nedostatak indikacija za primenu kod dece, u

odnosu na dozu ili neadekvatna formulacija za pedijatrijsku populaciju može da spreči decu od dobijanja efikasne terapije ili može dovesti do grešaka u putevima primene datog leka. Porast prevalencije off-label primene lekova sugerise da zakonodavne, regulatorne inicijative nisu dovoljne za poboljšanje upotrebe lekova kod dece. Aspekti ponašanja i znanja koji se odnose na off-label propisivanje kao i naponi na integrisanju dokaza u praksi takođe mora biti ocenjena i konsolidovana kao deo o zajedničkim naporima da se smanje propusti u propisivanju za decu. Potrebno je preduzeti mere za racionalniju upotrebu lekova u pedijatriji koje podrazumevaju kolaboraciju zdravstvenih radnika u cilju obezbeđivanja lekova za decu koji su dokazano efikasni, kvalitetni i bezbedni za primenu.

LITERATURA:

1. Goločorbin-Kon S. i dr. Lekovi u prometu 2014. Novi Sad: OrtoMedics
2. Bajčetić M, Uzelac Vidonja T. Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji, Arhiv za farmaciju 2012, 62: 279-87.
3. Krajnović D, Arsić J. Etička pitanja u pedijatrijskim kliničkim studijama: izazovi i problemi kod pacijenata sa retkim bolestima. JAHR 2014; 10: 277-89.
4. Krajnović D. Etički i društveni aspekti u vezi sa retkim bolestima. U: Drezgić R, Radinković Ž, Krstić P (ured.) Horizont bioetike: moral u doba tehničke reprodukcije života, Beograd: Univerzitet u Beogradu-Institut za filozofiju i društvenu teoriju 2012: 231-52.
5. Mandić I, Krajnović D. Talidomidska tragedija - lekcija iz prošlosti. Timočki medicinski glasnik 2009;34(2):126-34.
6. Riedel C, Lehmann B, Broich K, Sudhop T. Improving drug licensing for children and adolescents: position paper from the More Medicines for Minors Symposium 8 June 2015 in Bonn. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016; 59:1587-92.
7. Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? Pediatrics. 1996; 98:118-23.
8. Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. Pharmacol Res. 2011; 64:169-75.
9. Ufer M, Rane A, Karlsson Å, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58:779-83.
10. Nahata MC. New regulations for pediatric labeling of prescription drugs. Ann Pharmacother. 1996; 30:1032-3.
11. Suydam LA, Kubic MJ. FDA's implementation of FDAMA: an interim balance sheet. Food Drug Law J. 2001; 56:131-5.
12. Ward RM, Kauffman R. Future of pediatric therapeutics: reauthorization of BPCA and PREA. Clin Pharmacol Ther. 2007; 81:477-9.
13. Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. JAMA. 2013; 310:202-4.
14. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H. et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:1-10.
15. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières JF. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. J Pediatr Pharmacol Ther. 2015; 20:316-28.
16. Dijkers, M., Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. KT Update (1)5. Austin, TX: SEDL, Center on Knowledge Translation for Disability and Rehabilitation Research, 2013. Available from: http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.pdf
17. Bajcetić M, Jelisavčić M, Mitrović J, Divac N, Simeunović S, Samardžić R. et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology, Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 775-9.
18. Jong G.W. T, Eland I.A, Sturkenboom M.C.J.M, van den Anker J.N, Stricker B.H.C. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children, Eur Respir J 2004; 23: 310-3.
19. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Girotto S, Sturkenboom M. et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population, Acta Paediatrica 2010; 99: 544-9.
20. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management, Paediatric Anaesthesia 2001, 11: 431-6.
21. Morais-Almeida, M., & Cabral, A. J., Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. Allergologia et Immunopathologia 2014; 42(4): 342-7. doi:10.1016/j.aller.2013.02.011
22. Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children, World Allergy Organization Journal 2014; 7:4.
23. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M. et al., Off-label antibiotic use in children in three European countries, Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:919-27.
24. Dominique L, Off-label use of Anticancer Drugs, Lancet Oncol 2008; 9:1102-07.

UDK 616.441-072.5
COBISS.SR-ID 46350345

ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE ČVOROVA U ŠTITASTOJ ŽLEZDI

Aleksandar Aleksić (1,4), Vlada Mitov (2), Aleksandar Jolić (2), Vanja Antić (3), Nataša Savić (4)

(1) SPECIJALISTIČKA INTERNISTIČKA ORDINACIJA ALEKMED ZAJEČAR; (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ODELJENJE INTERNE MEDICINE; (3) ZDRAVSTVENI CENTAR ČUPRIJA, ODELJENJE PNEUMOFIZIOLOGIJE; (4) AKADEMIJA VASPITAČKO - MEDICINSKIH STRUKOVNIH STUDIJA ODSEK ČUPRIJA

Sažetak: Nodusi ili čvorovi u štitastoj žlezdi su veoma česti i mogu se naći kod 50-68% odraslih osoba u opštoj populaciji. Samo oko 5% ovih nodusa su maligni i zahtevaju lečenje. Obično ne daju nikakve tegobe. Kada se otkriju, treba na osnovu kliničkog, ehosonografskog i citološkog nalaza, te po potrebi i korišćenjem dopunskih dijagnostičkih metoda, proceniti njihovu biološku prirodu i doneti odluku o potrebi lečenja. Na osnovu ultrazvučnih karakteristika nodusa odlučuje se da li je potrebna dalja dijagnostika, u smislu aspiracione punkcije tankom iglom (FNA) i citološkog pregleda, nakon čega se donosi odluka o daljem postupku. Ultrazvuk je inicijalna dijagnostička metoda za detekciju tiroidnih nodusa. Osim prisustva nodusa ona tačno određuje veličinu, lokalizaciju i broj nodusa u štitastoj žlezdi (ŠŽ). Ova neinvazivna metoda pregleda je bezbedna, neškodljiva i može se ponavljati. FNA je veoma važna dijagnostička metoda, ali njeno izvođenje mora biti selektivno s obzirom da se sistematično punktiranje svih čvorova bez obzira na veličinu ili izgled, ne preporučuje. Važno je da indikacije za FNA budu zasnovane i na kliničkim karakteristikama, kao i na ehosonografskoj stratifikaciji rizika od maligniteta. Zato se primenjuju uputstva za standardizovanje ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde u pogledu rizika (Thyroid Imaging Reporting and Data System -TI-RADS). Najbolje su preporuke za stratifikaciju rizika od maligniteta tireoidnih nodula vodiči izdati od Evropske tireoidne asocijacije i Američkog koledža radiologa (European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: EU-TIRADS; American college of radiology-ACR 2015 :ACR TI-RADS).

Ključne reči: tiroidni čvorovi, ultrazvučni pregled, TI-RADS, punkcija tankom iglom (FNA).

UVOD

Nodusi ili čvorovi u štitastoj žlezdi su veoma česti i mogu se naći kod 50-68% odraslih osoba u opštoj populaciji. Samo oko 5% ovih nodusa su maligni i zahtevaju lečenje. Obično ne daju nikakve tegobe. Kada se otkriju, treba na osnovu kliničkog, ehosonografskog i citološkog nalaza, te po potrebi i korišćenjem dopunskih dijagnostičkih metoda, proceniti njihovu biološku prirodu i doneti odluku o potrebi lečenja. Na osnovu ultrazvučnih karakteristika nodusa odlučuje se da li je potrebna dalja dijagnostika, u smislu aspiracione punkcije tankom iglom (FNA) i citološkog pregleda, nakon čega se donosi odluka o daljem postupku [1-5]. Trenutno je FNA najefikasnija metoda za utvrđivanje prirode čvora. Međutim, mnogi čvorovi su benigni a čak i maligni čvorovi, naročito oni manji od 1cm, često pokazuju indolentno i neagresivno ponašanje. Prema tome, svi otkriveni čvorovi ne zahtevaju FNA. Pouzdana neinvazivna metoda kojom se

otkrivaju čvorovi koji su indikovani za FNA, bila bi izuzetno poželjna [6]. Ultrazvuk je inicijalna dijagnostička metoda za detekciju tiroidnih nodusa. Osim prisustva nodusa, ona tačno određuje veličinu, lokalizaciju i broj nodusa u štitastoj žlezdi (ŠŽ). Ova neinvazivna metoda pregleda je bezbedna, neškodljiva i može se ponavljati [7]. Procena rizika od maligniteta je veoma važna kod pacijenata sa čvorovima u žlezdi kako bi se identifikovali oni čvorovi koje treba punktirati tankom iglom. Glavni nedostatak ovog pregleda je u tome što u velikoj meri zavisi od subjektivnosti lekara koji vrši pregled [8]. Zbog toga se pokušalo sa pronalaženjem formule za procenu rizika u odnosu na ultrazvučne karakteristike i standardizovanja ultrazvučnog opisa, kako bi se umanjila subjektivnost ispitivača. Koike E. i sar. iz Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation iz Japana su još 2001. godine postavili formulu za predikciju maligniteta tiroidnih nodusa na osnovu 5 ultrazvučnih

karakteristika nodusa: margine, oblik, ehogenost, ehostruktura i kalcifikacije [9,10]. Kako nijedna karakteristika ne može pouzdano da predvidi malignitet, savetuje se upotreba i kombinacija više osobina, odnosno karakteristika. Jedan ovakav sistem, odnosno način kombinovanja i bodovanja više osobina čvora u štitastoj žlezdi objavili su 2009. Horvath i saradnici kao Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). Sastoji se od skale od 6 karakteristika za stratifikaciju rizika od maligniteta. Nakon toga su izdate slične preporuke Korejskog društva za radiologiju štitaste žlezde, Američkog udruženja za štitastu žlezdu, Američkog udruženja kliničkih endokrinologa, Američkog koledža za endokrinologiju i Italijanske asocijacije kliničkih endokrinologa [8].

Američki koledž radiologa (American college of radiology-ACR) 2015. godine izdao je uputstva za pristup najčešćim tiroidnim čvorovima i dao uputstva za standardizovanje ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde. Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) [6].

Na osnovu pregleda literature, Američke asocijacije kliničkih endokrinologa, Američke tiroidne asocijacije i korejskih vodiča, 2017.

formirana je nova EU-TI RADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) klasifikacija za ocenu tiroidnih nodusa i donošenje odluke o eventualnoj FNA nodusa [7,8].

U daljem tekstu, biće opisani European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) i American college of radiology (ACR), Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS), ACR TI-RADS.

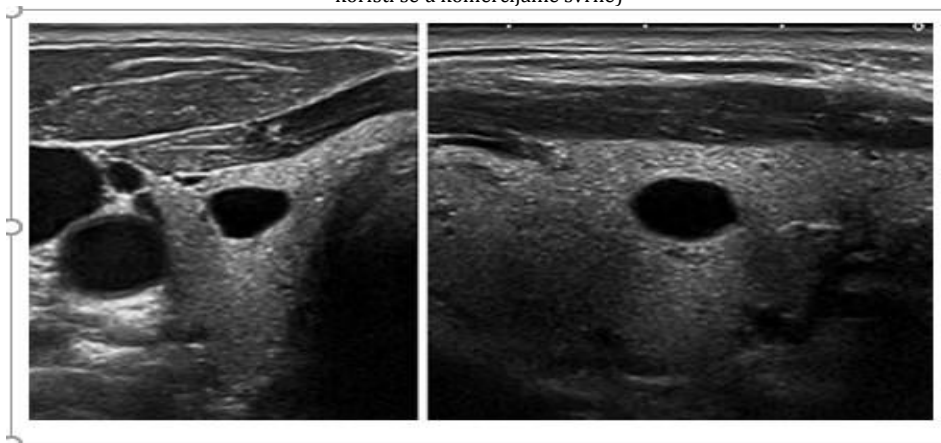
Uputstva za standardizovanje ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde EU-TI RADS

Kategorija EU-TIRADS 1, jeste kategorija, odnosno štitasta žlezda (ŠŽ) koja ne sadrži noduse.

Benigna kategorija (EU-TIRADS 2), rizik od maligniteta blizu 0%.

U ovu kategoriju spadaju potpuno anehogeni čvorovi (ciste) i potpuno spongiformni čvorovi. Čisto cistične promene, ciste, karakteriše odsustvo zadebljanja zidova, posteriorno pojačanje signala kao i odsustvo čvrste komponente, bez obzira na njihovu veličinu. Slika 1.

Slika 1. Potpuno cističan nodus. (preuzeto iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6: 225–237. u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe)



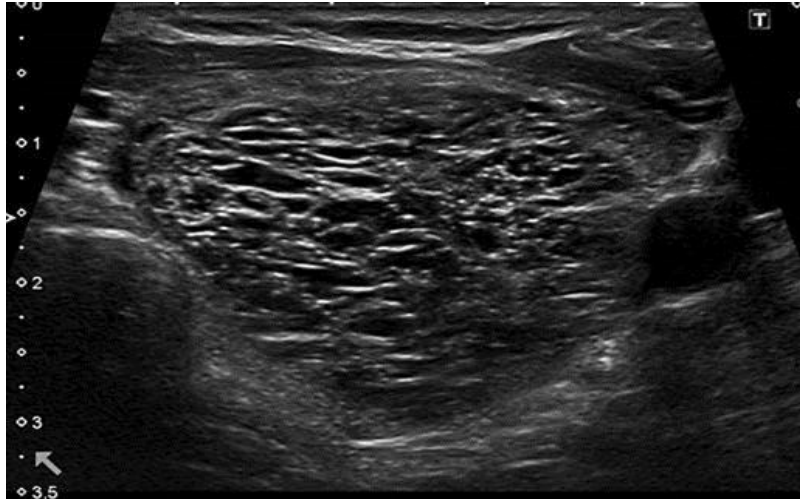
Ova kategorija uključuje i ciste koje su podeljene u odvojene odeljke fibrozim septama. Prisustvo ehogenog materijala unutar ciste se često susreće i može odgovarati ili ugrušku fibrina, koloida ili pravoj čvrstoj komponenti, koja se može razlikovati primenom Dopler-a. Ako postoji sumnja u vezi sa postojanjem čvrste komponente unutar ciste,

takav čvor treba svrstati u kategoriju niskog rizika. Spongiformni čvorovi, sastavljeni su od sićušnih cističnih prostora koji zahvataju čitav čvor, pri čemu veličina čvora ne igra ulogu u proceni rizika od maligniteta. Mali cistični prostori su odvojeni brojnim izoehogenim pregradama (Slika 2). Ako cistični prostori ne ispunjavaju čitav čvor, čvor treba svrstati u

kategoriju čvorova sa niskim rizikom. Čisto cistične promene i potpuno sunderaste čvoriće treba smatrati benignim. FNA se ne savetuje kod ovih promena, bez obzira na njihovu veličinu,

čak se za ovakve benigne cistične noduse, kao terapija prvog izbora, savetuje ablacija etanolom [8,11].

Slika 2. Spongiformni čvor. (preuzeto iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–237. u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe)

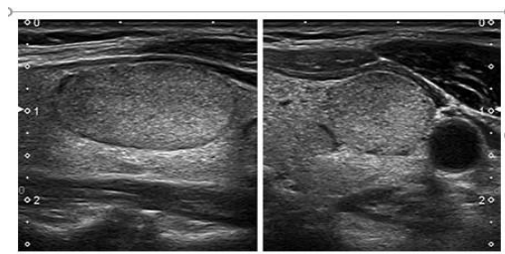


Kategorija niskog rizika (EU-TIRADS 3), kod koje rizik od maligniteta iznosi 2-4%.

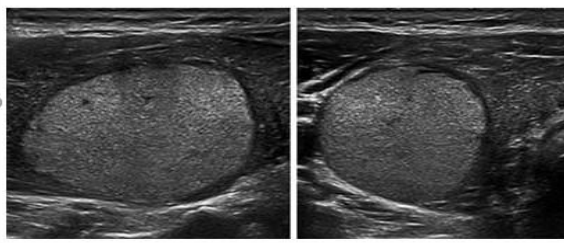
Ove čvorove karakteriše ovalan oblik, glatke ivice (margine), što se ehogenosti tiče, ovi čvorovi su izoehogeni ili hiperehogeni, bez ikakvih karakteristika visokog rizika (slika 3 izoehogeni nodus; slika 4: hiperehogeni nodus). Čvorovi sa ovim karakteristikama imaju mali rizik od maligniteta i treba razmotriti FNA za čvorove > 20 mm. Prag od 20 mm je izabran na osnovu argumenta da se udaljene metastaze retko nalaze kod folikularnih karcinoma < 2 cm [12]. Grupisane i udružene čvorove (polinodozne strume) ovakvih karakteristika

treba uključiti u ovu kategoriju, a FNA treba razmotriti ako su jedan ili više čvorova > 20 mm. Treba istaći da potpuno homogen izoehogeni nodus može odgovarati u manje od 4% slučajeva folikularnom karcinomu ili folikularnoj varijanti PTC (papillary thyroid carcinoma) [13,14]. Međutim, čak minimalne cistične promene u čvoru idu u prilog benignosti [15]. Tako da čvorove ovalnog oblika, koji su izoehogeni ili hiperehogeni sa glatkim marginama i bez visoko rizičnih karakteristika treba svrstati u grupu sa malim rizikom od maligniteta. FNA se obično preporučuje samo za čvorove > 20 mm [8].

Slika 3. Izoehogeni nodus. (Iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–237. . u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe))



Slika 4. Hiperehogeni nodus. (Iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–237. . u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe))

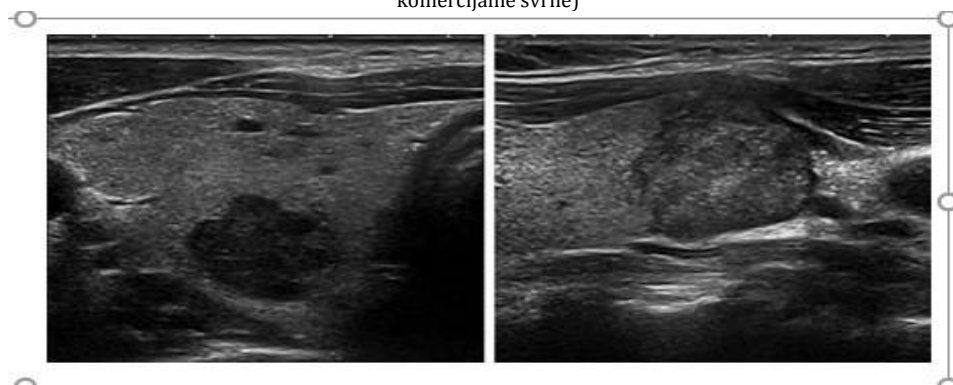


Kategorija srednjeg rizika (EU-TIRADS 4) kod koje rizik od maligniteta iznosi 6–17%.

Ove čvorove karakteriše ovalni oblik, glatke ivice, blago do umerena hipoehogenost, bez ostalih karakteristika visokog rizika: (slika 5). Razlika između kategorije sa niskim i srednjim rizikom leži u ehogenosti solidne komponente čvora. U slučaju heterogene ehogenosti solidne komponente, prisustvo bilo kakve hipoehogene promene klasifikuje čvor u kategoriju srednjeg rizika. Prisustvo tankog haloa, delimično cističnih promena, artefakta tipa repa

komete, periferna vaskularnost, smanjuju rizik od maligniteta. Hipoehogene čvorove treba svrstati u kategoriju sa srednjim rizikom, uključujući i one sa cističnim područjima, imajući u vidu da je rizik manji u delimično cističnih čvorova nego kod potpuno kompaktnih čvorova. Karakteristike kao što su diskontinuirane periferne margine, obodne makrokalcifikacije, gusti halo I pretežno centralna vaskularizacija mogu povećati rizik od maligniteta. U ovoj grupi, prag za FNA je preporučen za čvorove veće od 15mm [8].

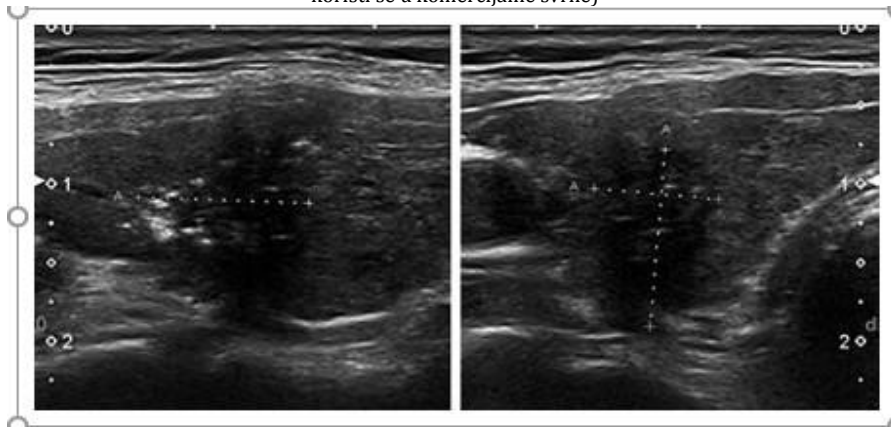
Slika 5. Hipoehogeni nodus. (Iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–237. . u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe)



Kategorija visokog rizika (EU-TIRADS 5), kod koje rizik od maligniteta iznosi 26–87% Karakteristika ovih čvorova je prisustvo najmanje jedne od sledećih karakteristika, koje

spadaju u karakteristike (obeležja) visokog rizika: neovalni oblik (viši no širi), nepravilne ivice, mikrokalcifikacije i izrazita hipoehogenost: (slika 6.)

Slika 6. Nodus iz kategorije visokog rizika. (Iz: Gilles R. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–237. . u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe)



Sve ove karakteristike pokazuju visoke stope specifičnosti (83–84%), ali takođe niske stope senzitivnosti (26–59%). Izražena hipoehogenost ima najmanju osetljivost od četiri opisane karakteristike i specifična je samo ako je čvor kompaktan, jer izrazito hipoehogen čvor može biti ostatak prethodne ciste. U delimično cističnom čvoru, mikrokalcifikacije su najbolji prediktor maligniteta, dok se druge osobine čine manje značajnim. Istovremeno prisutvo više anomalija, nazubljene, isprekidane ivice sa spikulacijama, lobulacijama, tačkasta ehogena žarišta, neovalni oblik, povećavaju rizik od maligniteta. Čvorovi sa ovakvim osobinama koji su veći od 10 mm trebaju da se podvrgnu FNA, sem kod inoperabilnih pacijenata iz bilo kog razloga ili se očekuje kratak životni vek, zbog postojanja ostalih komorbiditeta [8]. U slučaju benignog citološkog rezultata, FNA takvog čvora, punkciju treba ponoviti u roku od 3 meseca da bi se smanjio broj lažno negativnih nalaza. U slučaju čvorova manjih od jednog centimetra sa visoko rizičnim UZ karakteristikama, preporučuje se aktivno praćenje čvora kao i praćenje patoloških limfnih čvorova na vratu i simptoma i znaka koje sam pacijent prijavljuje. Poznato je da malo ko ili niko od ovih pacijenata neće razviti udaljene metastaze odnosno da je mortalitet zanemarljiv čak i ako čvor odgovara karcinomu, u slučaju subsantimetarskih dimenzija čvorova [8]. Pacijentima sa subcentimetarskim čvorovima i vrlo sumnjivim ultrazvučnim karakteristikama, ali bez abnormalnih limfnih čvorova na vratu, treba predložiti mogućnost aktivnog nadzora kao jedne mogućnosti ili FNA pod kontrolom ultrazvuka.

EU-TIRADS bodovanje je korisno i kod multinodularne štitaste žlezde za odabir čvorova koji su kandidati za FNA. Tokom ehosonografskog pregleda treba identifikovati, odnosno uočiti ultrazvučno visoko rizične čvorove, opisati ih, i predložiti FNA ako je čvor veći 10 mm. Identifikovati čvorove srednjeg rizika; opisati samo one čvorove koji su veći od 5 mm, a za FNA predložiti one koji su veći od 15 mm. Identifikovati čvorove niskog rizika; opisati samo one koji su veći od 10 mm i predložiti za FNA za one koji su veći od 20 mm. Ako postoji više čvorova, više od tri, detaljno opisati samo one suspektne (prema prethodnim kriterijumima rizika i veličine), ostale evidentirati [8].

ZNAČAJ OSTALIH ULTRAZVUČNIH KARAKTERISTIKA

Oblik, margine, ehogenost, sastav i mikrokalcifikacije su osnovne karakteristike koje omogućavaju EU TIRADS klasifikaciju. Međutim, još neke od ultrazvučnih karakteristika mogu se koristiti za dodatnu procenu i klasifikaciju rizika i modulaciju indikacija za FNA.

Sumnjiva limfadenopatija

Ultrazvučna procena cervikalnih limfnih čvorova trebalo bi da bude izvedena kod svih pacijenata sa čvorovima na štitnoj žlezdi, posebno kod onih sa srednjim i visokim rizikom. Kod sumnjivih limfnih čvorova treba uraditi FNA limfnog čvora za citološku analizu kao i za određivanje tireoglobulina i kalcitonina [8].

Ekstratiroidna propagacija, širenje i invazija okolnog tkiva

Propagacija u susedne strukture i prekid kontinuiteta tireoidne kapsule može se smatrati specifičnom karakteristikom za invazivni malignitet. Naleganje na kapsulu, odnosno blizak kontakt sa kapsulom ima manju specifičnost za makroskopsku ekstratiroidnu invaziju i širenje kroz kapsulu. Prisustvo neizmenjenog tiroidnog parenhima, od 2mm između nodusa i neprekinute, kompaktne tiroidne kapsule, ukazuje na to da gotovo ne postoji makroskopsko ekstratiroidno širenje i invazija dok smanjuje rizik i od mikroskopske invazije kapsule i ekstratiroidnog širenja. Prekid kontinuiteta kapsule, naleganje na kapsulu i ispupčenje kapsule treba obavezno naglasiti u izveštaju, odnosno ultrazvučnom opisu, zbog moguće invazije kapsule i ekstratiroidno širenje [8].

Makrokalifikacije i hiperehogene tačke (fokusi)

Makrokalifikacije se mogu definisati kao ehogeni fokusi (tačke) veće od 1 mm sa postojanjem posteriornog zasenčenja (akustične senke).

1. Izolovane centralne intranodularne makrokalifikacije nisu neminovno povezane sa malignitetom, odnosno ne ukazuju neminovno na malignitet.
2. Izolovana makrokalifikacija, koja gotovo potpuno ispunjava kalcifikovani čvor ima nizak rizik od maligniteta.
3. Kalcifikacije na obodu, obodne kalcifikacije (periferne ili krivolinijske) ili (slika prekinute ljuske jajeta) po obodu čvora, povećavaju rizik od maligniteta ako je njihov kontinuitet prekinut [8].

Hiperehogene tačke (fokusi, mrlje)

Ove promene odgovaraju perimilimetarskim hiperehogenim promenama i mogu biti uzrokovane:

1. Koloidnim kristalima ili ostacima fibrina koji stvaraju artefakte (reverberacije) repa komete i gotovo uvek su znak benignosti promene.
2. Posteriorno akustično pojačanje (posteriornog, zadnjeg zida ciste, odnosno mikrocističnog područja) se uglavnom vidi kod visokofrekventnih sondi i odlika su koja ukazuje na benignost.
3. Prave mikrokalifikacije odgovaraju psamomskim telima oko kojih su višestruka okrugla ehogena žarišta veličine do 1 mm bez postojanja posteriornog zasenčenja (akustične

senke ili fara) i uvek su smeštena u čvrstu, homogenu komponentu čvora. Mikrokalifikacije u velikoj meri sugerišu na malignitet.

4. Hiperehogene mrlje neodređenog značaja koje se ne mogu sa sigurnošću svrstati u prethodne tri kategorije. Pre linearne nego okrugle i bez mikrocističnih šupljina i artefakata repa komete. Izolovane makrokalifikacije nisu specifične za malignitet. Njihovo prisustvo treba korelirati sa ostalim ultrazvučnim karakteristikama. Ehogene mrlje izgleda repa komete sugerišu benignost. Prave mikrokalifikacije treba razlikovati od ostalih ehogenih mrlja i takve čvorove podvrgnuti FNA [8].

Halo

Smatra se da halo odgovara kapsuli čvora ili okolnim krvnim sudovima, odnosno da ponekad odgovara okolnom komprimovanom parenhimu. Tanak oreol smanjuje rizik od maligniteta (0,3mm), dok debeli halo ili odsustvo haloa povećava rizik od maligniteta. Međutim, ne može se dati jasna definicija tankog i debelog haloa [8].

Vaskularizacija

Što se tiče vaskularnosti, opis vaskularnosti uz pomoć kolor doplera često se koristi u kliničkoj praksi. Maligni čvorovi su skloniji da imaju vaskularnost tipa III, dok benigni čvorovi pokazuju vaskularnost tipa I i II. Tip I vaskularnosti, označava odsutnu ili oskudnu vaskularnost. Tip II, označava prisutnu perinodalnu i oskudnu intranodalnu vaskularizaciju i tip III označava oskudnu perinodalnu a naglašenu intranodalnu vaskularizaciju.

Međutim, veoma je važno da se intranodularni signal povećava sa povećanjem veličine benignog čvora. Vaskularnost kao kriterijum ostaje za procenu čvora ostaje kontroverzan, uglavnom zato što je procena vaskularnosti u velikoj meri zavisna od opreme i podešavanja ultrazvučnog aparata i zbog toga što u velikoj meri zavisi od subjektivne procene ispitivača. Stoga radna grupa ETA ne preporučuje uključivanje vaskularnosti u procenu u TIRADS skora [8].

Rast čvorova

Što se tiče rasta tireoidnih čvorova, objavljeni rezultati sugerišu da rast čvorova ne može tačno razlikovati benigne i maligne lezije, tako da se određivanje rasta čvorova ne preporučuje kao kriterijum za razlikovanje malignih i benignih čvorova [8].

EU-TIRADS sistem bodovanja zasnovan je na prisustvu ultrazvučnih karakteristika koje su visoko suspektne na malignitet. Ovaj sistem obuhvata pet kategorija, ultrazvučnih nalaza. Prva kategorija podrazumeva odsustvo čvorova na štitastoj žlezdi, ostale četiri uključuju benigne, nisko suspektne, srednje suspektne i visoko suspektne kategorije. U poređenju sa drugim sistemima za bodovanje rizika, glavna prednost EU-TIRADS je olakšanje bodovanja u korišćenju specifičnih ultrazvučnih karakteristika za otkrivanje karcinoma štitaste žlezde sa visokom osetljivošću što bi trebalo da omogući smanjenje nepotrebne FNA procedure [8].

Veoma malo čvorova zahtevaće invazivnu obradu što uključuje citologiju i molekularno ispitivanje (FNA). Ultrazvučni pregled sa procenom kliničkih faktora rizika biće dovoljan za početnu strategiju praćenja i dijagnostike. Ovo je posebno važno za slabe, starije osobe sa komorbiditetima jer je malo verovatno da će ih ugroziti sam tumor štitaste žlezde, a preterana dijagnostika i intervencije mogu naneti više štete nego koristi. Cilj je identifikovati najbolju strategiju za pojedinca u pogledu ishoda bolesti i kvaliteta života, izbegavajući zamke preterane dijagnostike i preteranog lečenja [16].

AMERIČKI KOLEDŽ RADIOLOGA (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY- ACR) 2015. THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM ACR TI-RADS

Američki koledž radiologa (American college of radiology-ACR) 2015. godine izdao je uputstva za pristup najčešćim tiroidnim čvorovima i dao uputstva za standardizovanje ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde. Thyroid Imaging Reporting and Data System ACR TI-RADS[6]. Kod ovog sistema, pri proceni čvora, potrebno je odrediti (bodovati) svaku od karakteristika odnosno ultrazvučnih osobina čvora, koje će kasnije biti navedene, nakon čega se sabiraju poeni. Ukupan broj poena određuje nivo ACR TI-RADS skora, koji se kreće od TR1 što je benigno do TR5 što je visoko sumnjiv nalaz za malignitet. Preporuke za FNA i ultrazvučno praćenje čvora su bazirane na nivou broja poena i njegovom maksimalnom prečniku. Ultrazvučne karakteristike, odnosno osobine koje treba

bodovati, su sastav čvora (kompozicija), ehogenost čvora, oblik čvora, margine, odnosno ivice čvora i ehogene tačke odnosno fokusi [6].

Sastav

Čvorovi koji su cistični ili skoro kompletno cistični ne donose nikakve poene, jer su skoro uvek benigni. Slično ovome sundefasta građa je visoko povezana sa benignim karakteristikama bez obzira na druge osobine. Međutim, sundefasti čvor mora da bude sastavljen od najmanje 50% malih cističnih prostora. Čvorovi ne bi trebalo da se karakterišu kao sundefasti samo na osnovu prisustva nekoliko rasutih cističnih elemenata u solidnom čvoru. Mešoviti cistično solidni čvorovi, kategorišu se kao pretežno čvrsti i pretežno cistični. Čvrsta komponenta koja je ekscentrično postavljena i ima oštar ugao u odnosu na zid čvora je sumnjiva kao i solidna komponenta koja je hipoehogena, sa lobulacijama i tačkastim ehogenim fokusima. Kompletno cistični, dominantno cistični i sundefasti čvorovi, boduju se sa nula poena. Mešoviti, cistično solidni čvorovi se boduju jednim poenom, a dominantno, odnosno pretežno solidni sa dva poena [6].

Ehogenost

Ova osobina se odnosi na reflektivnost čvora u odnosu na okolno tiroidno tkivo, osim za veoma hipoehogene čvorove gde se koriste mišići sa pripojem za hoidnu kost kao osnova za poređenje ehogenosti. Ova kategorija takođe uključuje anehogene promene sa nula poena, što se odnosi na cistične ili skoro cistične čvorove i izrazito hipoehogene čvorove kojima bi bilo dodeljeno tri poena zbog njihove veoma hipoehogene slike. Anehogeni čvorovi dobijaju nula poena, izoehogeni i hiperehogeni jedan poen, a hipoehogeni dva poena, dok izrazito hipoehogeni čvorovi dobijaju tri poena [6].

Oblik

Viši nego širi (jajast) je nesenzitivan, ali visoko specifičan indikator maligniteta. Ova osobina se procenjuje u aksijalnoj ravni time što se poredi visina i širina čvora koji se meri horizontalno i vertikalno u transverzalnom preseku. Viša nego šira konfiguracija je obično očigledna i retko zahteva formalna merenja. Ovakav oblik dobija tri poena, ovalan oblik nula poena [6].

Ivice

Glatke i jasne ivice čvora smanjuju rizik od maligniteta, ivice (margine čvora) sa ovakvim karakteristikama dobijaju nula poena. Kod

čvorova kod kojih ne možemo proceniti ivice, svrstavamo ih u kategoriju čvorova sa loše definisanom ivicom čvora i ta kategorija dobija nula poena. Režnjevita (lobulirana) ili neregularna margina se odnosi na zupčastu ili igličastu ivicu, sa ili bez izbočina u okolni parenhim i ovakva karakteristika čvora se boduje sa dva poena. Širenje van granice tiroidne žlezde se klasifikuje kao ekstenzivno ili minimalno i boduje se sa tri poena. Obimno (ekstenzivno) ekstratiroidno širenje, koje karakteriše invazija okolnog mekog tkiva ili vaskularnih struktura je visoko pouzdan znak maligniteta i jedan je od nepovoljnih prognostičkih znakova. Minimalna invazija može da bude ehosonografski sumnjiva ako imamo malo tiroidnog parenhima između nodusa i tiroidne kapsule, ili postoji nadutost (izbočenost) kontura i gubitak ehogenosti tiroidne granice [6].

Ehogeni fokusi

Artefakt repa komete je ehogeni fokus sa ehoima u obliku slova V čija je dubina veća od 1mm. Nalaze se u cističnim komponentama i karakteristika su benignosti, tako da za ovu karakteristiku čvor dobija nula poena. Makrokalkifikacije su grubi ehogeni fokusi koji su praćeni akustičnim senkama. Za postojanje istih dobija se jedan poen. Periferne kalkifikacije koje se nalaze duž cele margine ili duž jednog dela margine, dobijaju dva poena. Neki autori su skrenuli pažnju na isprekidane periferne kalkifikacije sa ispučenim mekim tkivom, kao sumnjive na malignitet. Kod čvorova sa kalkifikacijama koje prouzrokuju jaku akustičku senku koja sprečava ili ograničava procenu unutrašnjih karakteristika, naročito ehogenost i sastav, najbolje je pretpostaviti da je čvor solidan (čvrst) i pripisati mu 2 poena za sastav i jedan poen za ehogenost [6].

Tačkasti (punktiformni) ehogeni fokusi su manji od makrokalkifikata i oni su bez akustične senke. Za njihovo postojanje čvor dobija tri poena. U solidnim sastojcima tiroidnih čvorova oni mogu da odgovaraju psamomatoznim telašcima (kalkifikacijama) koja su udružena sa papilarnim karcinomima, pa se prema tome smatraju visoko sumnjivim, naročito u kombinaciji sa drugim sumnjivim osobinama. Ova kategorija uključuje ehogene fokuse koji su udruženi sa malim artefaktima repa komete u solidnim komponentama čvora, za razliku od velikih artefakata repa komete koji si navedeni ranije. Značajno, mali ehogeni

fokusi mogu da se vide kod sunderastih čvorova, gde verovatno predstavljaaju zadnje zidove sitnih cisti. One nisu sumnive u ovom slučaju i ne treba im dati nikakve poene [6].

Dodatne benigne pojave

Nekoliko ultrazvučnih nalaza je opisano kao karakteristično za benigne promene sa velikim stepenom pouzdanosti. Ti nalazi uključuju postojanje uniformne hiperehogenosti (beli vitez), kao i šarolike pojave hiperehogenih oblasti, podeljenih od hipoehogenih trakama koje podsećaju na kožu žirafe, obe prisutne u Hašimotovom tiroiditisu.

Veličina čvora kao indikacija za FNA

U publikaciji iz 2005. godine Machens i saradnici [17] objavili su da je kumulativni rizik zaudaljene metastaze za papilarne i folikularne karcinome štitaste žlezde znatno porastao za čvorove veće od 2 cm, tako da je predlagao biopsiju čvorova većih od 2 cm. Machens i saradnici su svoju analizu zasnovali na veličini tumora u resekovanim uzorcima, a ne na ultrazvuku. Naknadna istraživanja pokazala su značajan nedostatak podudarnosti između sonografskog i patohistološkog određivanja veličine, sa tendencijom ultrazvuka da rezultiraju većim merenjima [18].

ACR TI-RADS je u skladu sa većinom drugih smernica i preporučio FNA za vrlo sumnjive čvorove od 1 cm ili veće, odnosno za blago sumnjive i umereno sumnjive čvorove veće od 2,5 i 1,5 cm. Biopsija obično nije indikovana kod žlezde koja je izmenjena višestruko konfluentnim čvorovima sličnih karakteristika [6].

Ultrazvučni izveštaj

Za ultrazvučni izveštaj veoma je bitna tačna dimenzija tiroidnih nodusa, pošto maksimalna dimenzija nodusa određuje da li dati čvor treba bioptirati ili pratiti. Čvorove treba meriti u tri ravni. Maksimalna dimenzija u aksijalnoj projekciji, maksimalna dimenzija u perpendikularnoj projekciji u odnosu na prethodno merenje, maksimalna longitudinalna dimenzija u sagitalnoj ravni. Merenje treba da uključi i halo čvora ako je prisutan. Može da se koristi i kalkulacija koja određuje obim i zapreminu. Sem dimenzija, neophodno je opisati i ultrazvučne karakteristike, prethodno navedene, na osnovu kojih se vrši bodovanje. Treba opisati da li čvor dodiruje traheju ili da li je blizu traheozofagealnog žleba (mesto nervusa laringeusa rekurensa). Precizan opis lokacije čvorova na sonogramima je jednako

važna, posebno kada je žlezda heteroehogena ili su prisutni višestruki čvorovi. U polinodoznoj žlezdi, tačno i detaljno opisati samo čvorove koji ispunjavaju kriterijume za FNA, ostale samo naznačiti. Što se FNA tiče, ne savetuje se biopsija više od dva čvora, pri čemu se punktiraju najsuspektiji čvorovi. Odluku o ponavljanju biopsije obično donose lekari koji prate pacijenta zasnovanu na prethodnim rezultatiima FNA po Bethesda sistemu za citopatologiju štitnjače [18].

Definicija rasta

Kriterijumi za značajan rast zavise od veličine čvora pri čemu u obzir mora da se uzme i varijabilnost merenja. Značajno uvećanje se definiše kao povećanje od 20% u najmanje dve dimenzije čvora i minimalno povećanje od 2mm, ili 50% ili veće povećanje obima [6].

Vreme praćenja

Postoji mala saglasnost u literaturi oko optimalnog vremena praćenja čvorova, pošto stepen rasta pouzdano ne razlikuje benigne od malignih čvorova. Intervali pregleda kraći od jedne godine nisu preporučeni, osim za dokazane malignitete pod aktivnim nadzorom koji mogu da zahtevaju i češće praćenje. Savetuje se da intervale praćenja određujemo u odnosu na broj bodova dodeljenih čvoru. Za leziju od TR5 preporučujemo kontrolu jednom godišnje u roku od 5 godina. Za TR4 kontrole treba raditi prve, druge, treće i pete godine. Za TR3 kontrole mogu da se izvode prve, treće i pete godine.

Praćenje može da se prekine nakon pet godina, ako nema promena u veličini, jer stabilnost u ovom vremenskom intervalu pouzdano ukazuje da se čvor ponaša benigno, što važi za sve kategorije čvorova [6].

Nema objavljenih podataka za lečenje čvorova koji se značajno uvećavaju, ako je njihova veličina i dalje ispod praga za FNA i ostaju u istom broju bodova ACR TI-RADS skora u roku od pet godina, ali je njihovo praćenje i dalje potrebno. Ukoliko se prilikom praćenja poveća ACR TI-RADS čvora sledeću kontrolu treba uraditi za godinu dana, bez obzira na njegov početni nivo [6].

Procena vratnih limfnih čvorova

Sumnjiv nalaz je sugestivan kod limfnih žlezdi loptastog oblika, hiperehogenih žlezdi, gubitka normalnog ehogenog hilusa, prisustva izraženijeg perifernog protoka, odnosno vaskularizacije od hilusnog. Heteroehogenost sa cističnim komponentama i tačkastim ehogenim

fokusima koji mogu da predstavljaju mikrokalcifikate, takođe je suspektan nalaz [6].

Kategorizacija (skorovanje) čvorova nakon bodovanja

Nakon bodovanja ultrazvučnih osobina čvorova, čvorove kategorišemo kao TR1-TR5. TR1, benigni čvorovi sa 0 poena TR2, nesuspekti čvorovi sa 2 poena, pri čemu se za ove čvorove ne savetuje FNA, TR3 minimalno sumnjivi čvorovi sa 3 poena, pri čemu se za čvorove veće od 2,5 cm savetuje FNA a za čvorove veće od 1,5 cm praćenje, TR4 umereno sumnjivi čvorovi koji imaju 4-6 poena, pri čemu se za čvorove veće od 1,5 cm savetuje FNA a za čvorove veće od 1 cm praćenje i TR5 visoko sumnjivi čvorovi koji imaju više od 7 poena, pri čemu se za čvorove veće od 1cm savetuje FNA a za veće od 0,5 cm praćenje [6].

Pored ultrazvučnog izgleda čvora, moraju se uzeti u obzir i drugi faktori kada se odlučuje o FNA. TSH bi trebao biti meren kod svih pacijenata kako bi se isključila mogućnost postojanja hiperfunkcionog čvora. Ovakve lezije ne zahtevaju biopsiju, jer su praktično uvek benigne. Faktori rizika za malignitet su izlaganje jonizujućem zračenju tokom detinjstva akcidentalno ili iz medicinskih razloga, pozitivna porodična anamneza za malignitet štitaste žlezde, pojava čvorova kod dece i starijih, kliničke karakteristike, čvorovi koji su čvrsti, tvrdi, fiksirani za podlogu i okolinu, brzo rastu. Nedavno je potvrđeno da je i lokacija čvora nezavisni faktor rizika za malignitet. Čvorovi koji se nalaze u istmusu nose veći rizik za malignitet, dok oni koji se nalaze u donjoj trećini režnja nose najmanji rizik u poređenju sa onima iz srednjih ili gornjih partija režnja. Ovi faktori se obično ne svrstavaju u algoritam stratifikacije, ali mogu uticati na definitivni stav u zajedničkom donošenju odluka sa pacijentima o daljim dijagnostičko terapijskim procedurama [19].

Zaključak

Određene ultrazvučne osobine, karakteristike čvorova u štitastoj žlezdi, mogu u značajnoj meri da ukazuju na malignitet, te se koriste kao kriterijumi za FNA. Osobine sa najvećim dijagnostičkim značajem za predviđanje maligniteta su oblik čvora, viši no širi u transverzalnom preseku, odnosno jajast izgled, postojanje sitnih kalcifikacija u čvoru, nepravilne margine, dok su čvrstost i cističan izgled čvora i prisustvo haloa oko čvora u

značajnoj meri ukazuju na benignost. Veličina čvorova je nepouzdan parameter za procenu čvora. Ove ultrazvučne osobine imaju različitu senzitivnost i specifičnost, ali na žalost nijedna sama po sebi nije dovoljna za sigurno odbacivanje ili potvrdu maligniteta. FNA je veoma važna dijagnostička metoda, ali njeno izvođenje mora biti selektivno s obzirom da se

sistematično punktiranje svih čvorova, bez obzira na veličinu ili izgled, ne preporučuje. Važno je da indikacije za FNA budu zasnovane i na kliničkim karakteristikama, kao i na ehosonografskoj stratifikaciji rizika od maligniteta.

LITERATURA:

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al.; American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules - 2016 UPDATE. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
2. Liénart F. Thyroid nodule: benign or malignant? *Rev Med Brux.* 2012;33(4):254-62.
3. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-7.
4. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:707-735.
5. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-1771.
6. Franklin N, Tessler, MD, CMA, William D. Middleton, MD, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee Franklin N, Tessler, MD, CMA, William D. Middleton, MD, Edward G. Grant, M. *J Am Coll Radiol* 2017;14:587-595.
7. Merima R. Goran. Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet 2018. Beograd.
8. Gilles Russa Steen J. Bonnemab Murat Faik Erdoganc Cosimo Duranted Rose Ngue Laurence Leenhardt aThyroid and Endocrine Tumors, Institute of Endocrinology, Pitié Salpêtrière H. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237
9. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg.* 2001; 136(3):334-7.
10. Oh EM, Chung YS, Song WJ, Lee YD. The pattern and significance of the calcifications of papillary thyroid microcarcinoma presented in preoperative neck ultrasonography. *Ann Surg Treat Res.* 2014; 86(3):115-21.
11. Enrico P, Herve M, Andrea F, Laszlo H. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020;9:172-185.
12. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269-2273.
13. Yoon JH, Kim EK, Hong SW, Kwak JY, Kim MJ: Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1431-1437.
14. Kim DS, Kim JH, Na DG, Park SH, Kim E, Chang KH, Sohn CH, Choi YH: Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med* 2009;28(12):1685-92.
15. Na DG, Kim JH, Kim DS, Kim SJ: Thyroid nodules with minimal cystic changes have a low risk of malignancy. *Ultrasonography* 2016; 35:153-158.
16. Giorgio Grani, Marialuisa Sponziello, Valeria Pecce, Valeria Ramundo, and Cosimo Durante. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(9):2869-2883.
17. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103:2269-73.
18. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Concordance between thyroid nodule sizes measured by ultrasound and gross pathology examination: effect on patient management. *Diagn Cytopathol* 2007;35:579-83.
19. Giorgio G, Marialuisa S, Valeria P, Valeria R, Cosimo D. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2020; 105(9):2869-2883.

UDK 616.98-084:578.834]:577.161.2
COBISS.SR-ID 46357769

MOLEKULARNI MEHANIZAM PROTEKTIVNOG DELOVANJA VITAMINA D U SLUČAJU INFEKCIJE VIRUSOM SARS-COV-2 KOD EPIDEMIJE COVID-19

Ljubiša Mihajlović (1), Milica Mihajlović (2), Vladan Mihajlović (3)

(1) AKADEMIJA TEHNIČKO VASPITAČKIH STUDIJA NIŠ; GENEINFO NIŠ; (2) CENTAR ZA FORENZIKU I PRIMENJENU MOLEKULARNU GENETIKU, BIOLOŠKOG FAKULTETA, UNIVERZITETA U BEOGRADU; (3) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU

Sažetak: Virus SARS-CoV2, koji uzrokuje COVID-19, svoje patofiziološko dejstvo ostvaraju intenzivnim vezivanjem za receptore enzima angiotensin-konvertaze 2 (ACE2) ćelija domaćina. Blokodom ACE2 receptora, inhibiraju se fiziološke funkcije ćelije, značajne za normalnu funkciju različitih organa, a posebno za zaštitu pluća. Zato je broj funkcionalno aktivnih ACE2 receptora od izuzetnog značaja za otpornost organizma na COVID19. Veći broj receptora-veća otpornost organizma. Povećan broj ACE2 receptora produžava neophodno vreme za razvoj imunološkog odgovora organizma na virus. Dosadašnje iskustvo iz neposredne borbe sa COVID19 je potvrdilo ovo pravilo: (A) žene su generalno otpornije (gen za ACE2 receptor je na X hromozomu, a žene imaju 2x hromozoma), (B) mlađi otporniji na virus (starenjem se smanjuje broj ACE2 receptora), (C) hronični bolesnici osetljiviji (imaju smanjen broj ACE2 receptora). Zato je povećanje broja ACE2 receptora izuzetno značajno za protektivnu snagu organizma u borbu sa COVID-19. Vitamin D povećava ekspresiju gena ACE2 čime se povećava broj ACE2 receptora, a što može biti značajna prevencija u borbi sa COVID-19.

ključne reči: COVID-19, Virus SARS-CoV2, receptori angiotensin-konvertaze 2 (ACE2), vitamin D

Molekularni mehanizam patofiziološkog delovanja SARS-CoV2 virusa

Čovek od davnina živi okružen korona virusima i nikada do sada nije bilo pandemija ovakvih razmera. Međutim, nova korona ili virus pod nazivom SARS-CoV2 koji se prvi put pojavio u Wuhanu u Kini ubrzo je zarazio ceo svet i razvio se u ozbiljnu pandemiju.

Pitanje je zbog čega je SARS-CoV2 za razliku od drugih predhodnih korona virusa postao tako patogen? Šta je to dovelo do toga da ovaj virus postane tako patogen?

Na ovo pitanje danas već postoji odgovor. Ključna stvar je što je novi korona virus SARS-CoV2 stekao novu mutaciju u svom S proteinu koja mu omogućava skoro 1000 puta intenzivnije vezivanje za ACE2 receptor [1]. Novonastala mutacija je u delu S proteina pod nazivom mesto cepanja furina (furin-cleavage site), a što za posledicu ima lakše otvaranje S proteina i intenzivnije vezivanje za ACE2 receptor, koji predstavlja ulazna vrata virusa za infekciju ćelija.

Znači, patološki efekat SARS-CoV2 virus realizuje intenzivnijem vezivanjem za ACE2

receptor, inaktivacijom ACE2 receptora, to jest izbacivanjem iz funkcije ACE2 receptora.

U prilog ovome idu kliničke slike pacijenata koje se često poklapaju sa patofiziološkim stanjima karakterističnim za mutacije gena za ACE2 receptor [2].

Posledice nefunkcionisanja ACE2 receptora jesu prisutne u teškom akutnom respiratornom sindromu, ali i drugim hroničnim bolestima: arterijskoj hipertenziji, infarktu miokarda, nekim kardiovaskularnim bolestima intrakranijalnim aneurizmama, malariji itd [2].

Broj ACE 2 receptor je posebno značajan za reakciju organizma na COVID-19

Sa povećanjem broja funkcionalno aktivnih ACE2 receptora povećava se otpornost organizma na virus. U tom smislu osobe koje imaju manji broj ACE2 receptora su podložnije da uđu u teže stanje i razviju teške simptome. Upravo dosadašnja iskustva iz neposredne borbe sa COVID19 potvrđuju ovo pravilo:

(A) Žene su otpornije na virus jer imaju veći broj ACE2 receptora [3], bez obzira što stoji primedba da je jedan X hromozom neaktivan kod žene (Barovo telo). Međutim, treba uzeti u

obzir činjenice da su na početku embrionalnog razvoja ženske ćelije oba X hromozoma bila aktivna, a posebno da su poslednja istraživanja pokazala da je većina gena na inaktivisanom X hromozomu neaktivna, ali 15%-25% gena zaobilazi (escapees) inaktivaciju i ostaje aktivno [4].

(B) Deca i mladi često imaju asimptomatsku sliku, a za starije osobe su karakteristična teška stanja neretko sa smrtnim ishodom. To je zbog toga što tokom starenja dolazi do smanjenja produkcije ACE2 receptora. Naime naučnici koji su analizirajući ACE2 u 30 različitih tkiva na hiljade pacijenata ustanovili su značajno smanjenje ekspresije gena u starijim grupama, posebno nakon 60 godina [3]. To je u skladu sa rezultatima iz prakse koja pokazuje da deca i mladi uglavnom asimptomatski podnose infekciju SARS-CoV2, a sa starošću se povećava verovatnoća da se uđe u teško stanje i nastane smrtni ishod.

(C) Osobe sa hroničnim oboljenjima, a posedno sa dijabetesom tip 2 osetljivije su na SARS-CoV2 i češće razvijaju tešku kliničku sliku. Isti naučnici koji su ustanovili da se tokom starenja smanjuje ekspresija ACE2 su ustanovili da i kod osoba sa dijabetesom tip 2 postoji značajno smanjenje ekspresije ACE2 gena [3]. Primeri iz neposredne prakse u borbi sa COVID-

19 pokazuju da ove osobe češće razvijaju tešku kliničku sliku.

Vitamin D povećanjem ekspresije ACE2 receptora deluje preventivno u slučaju COVID-19

Vitamin D kao steroid svoje efekte realizuje vezujući se za svoj VDR (vitamin D receptor) To je superfamilija nuklearnih hormonskih receptora za transkripcione faktore koji su indukovani ligandom (nuclear hormone receptor superfamily of ligand-inducible transcription factors). VDR kao transkripcioni faktor reguliše ekspresiju mnogih gena, a između ostalih i ekspresiju ACE2 gena. Više naučnih istraživanja je potvrdilo da Vitamin D preko svog receptora VDR deluje na povećanu ekspresiju gena ACE2 [5,6]. Time se broj ACE2 receptora u prisustvu vitamina D značajno povećava.

Zaključak:

Iz svega ovoga sledi da Vitamin D povećanom ekspresijom ACE2 receptora deluje protektivno u slučaju infekcije SARS-CoV2, posebno kod ranjivih grupa starijih i hronično bolesnih osoba.

LITERATURA:

1. Wrobel, A.G., Benton, D.J., Xu, P. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27:763-7. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0468-7>
2. malacards.org/ [homepage on the Internet]. Available from: <https://www.malacards.org/search/results?query=ace2>
3. Jiawei Chen, Quanlong Jiang, Xian Xia, et al. Individual Variation of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. *Aging Cell* 2020. <https://doi.org/10.1111/ace1.13168>
4. Wainer Katsir, K., Linial, M. Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data. *BMC Genomics* 2019;20:201. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5507-6>
5. Jialai YANG, Jun XU, Hong ZHANG, Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury, *Chinese Journal of Emergency Medicine* 2016;25(12):1284-1289.
6. Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019;26:101295. doi:10.1016/j.redox.2019.101295

PRIKAZ KNJIGE: Lečenje ratnih rana ekstremiteta

Autor: Prof. dr. Zoran V. Golubović. Izdavač: Medicinski fakultet Niš.
Mesto i godina izdanja: Niš, Republika Srbija, 2018 godine. Štampa: Sceroprint, Niš, Republika Srbija.
Tiraž: 300 primeraka.
Povez: Tvrdi, tabaci šiveni koncem. ISBN 978 – 86 – 6265 – 037 – 5.

Početakom 2018 godine, redovni profesor dr. Zoran Golubović, ortopedski hirurg iz Medicinskom fakulteta Univerziteta u Nišu, objavio je monografiju „Lečenje ratnih rana ekstremiteta „. Ova monografija predstavlja specifičnu publikaciju iz oblasti ratnih povreda ekstremiteta. U njoj su na stručni i jasan način predstavljeni bazični principi nastajanja i sledstvenog hirurškog lečenja navedenih ratnih povreda.

Monografija je posvećena borcima, ranjenicima, lekarima, medicinskim tehničarima kao i ostalom medicinskom i nemedicinskom osoblju koje je učestvovalo u lečenju i zbrinjavanju ranjenika.

Monografija ima opšti i specijalni deo.

U opštem su prikazani mehanizmi povređivanja i osnovni principi lečenja povreda nanešenih projektilima velike i male početne brzine. Poglavlje je ilustrovano fotografijama i rtg snimcima urađenim posle ranjavanja i tokom lečenja.

U specijalnom delu prikazane su strelne povrede stopala, potkolenice, nadkolenice, karlice, kičmenog stuba, šake, podlaktice,

nadlaktice, ključne kosti i

zglobova ekstremiteta. Uz svaku od navedenih regija opisani su pojedini slučajevi i načini njihovog lečenja. Na taj način prikazano je više od 80 ranjenika sa karakterističnim povredama navedenih regija.

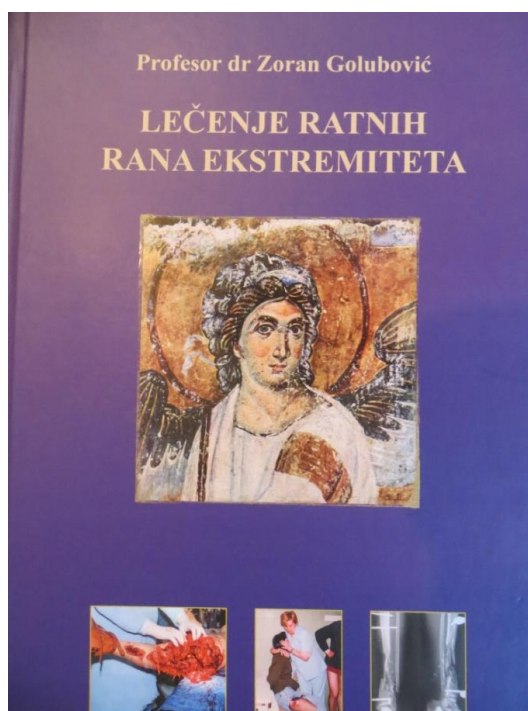
Kao posebno poglavlje obrađena je ratna politrauma, blast i kraš povrede te i komplikacije kao što su infekcije, gasne gangrene, nezarastanje strelnih preloma i ostalo.

Monografija ima 467 strana i 1066 slika, tabela i grafikona.

Uz korišćenu literaturu navedena su i imena zdravstvenih radnika koji su učestvovali u lečenju ranjenika.

Monografija je namenjena studentima medicine, lekarima opšte medicine, specijalizantima i specijalistima hirurgije, ortopedije, vaskularne, plastične i rekonstruktivne hirurgije te i ostalim zdravstvenim radnicima. Njen cilj je da pruži osnovne i najznačajnije informacije iz ratne hirurgije, dijagnostike i lečenja ratnih povreda ekstremiteta i prikažu stečena iskustva od značaja za ratnu i mirnodopsku traumatologiju.

Prof. Dr. Dragan Nikolić, ortoped.



UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuerskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na veb sajtu, ICMJE: www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima a ime mesto proizvođača treba navesti u obliku zagrada.

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji (osim u vidu nereceniranih sažetaka u zbornicima radova).

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: www.tmg.org.rs), skeniranim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju, uobičajeno dva recenzenta. Zbornici radova u suplementima se ne recenziraju.

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvaćen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu www.tmg.org.rs i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora, koja iznosi četiri hiljade dinara (4000 RSD) na tekući račun. (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).**

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, počevši od volumena 45, dvojezično, na srpskom (ćirilica ili latinica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: *paunkovic_tiroidea_originalni.doc*).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. **Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i png.

VRSTE RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. **Sastavni delovi rada su: a) uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda), **b) prikaz bolesnika, c) diskusija i d) zaključak**. Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavlje metodologija i rezultati rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta). Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka. Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta**. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i

vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

OBIM RADOVA. Celokupni rukopis rada koji čine: naslovna strana, sažetak, tekst rada, spisak literature, svi prilozi odnosno nazivi za njih i legenda (tabele, grafikoni, slike, sheme, crteži) mora iznositi za originalni rad, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5000 reči a za prikaz bolesnika, preliminarno i kratko saopštenje, rad za praksu i edukativni članak do 3000 reči; ostali radovi mogu imati najviše 1500 reči.

Video radovi mogu trajati 5-7 minuta i biti u formatu avi, mp4 (flv). U prvom kadru filma mora se navesti: u nadnaslovu Timočki medicinski glasnik, naslov rada, imena i prezimena i srednje slovo svih autora rada (ne filma), godina izrade. U drugom kadru mora biti usnimljen tekst rada u vidu sažetka do 350 reči. U poslednjem kadru filma navesti imena tehničkog osoblja (režija, snimatelj, svetlo ton, fotografija i drugo). Uz video radove dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisanu od tehničkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

ETIČKA SAGLASNOST. Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

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; završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje

istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA. Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO Submission Letter kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa“. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

PLAGIJARIZAM. Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveru na plagijarizam/autoplajarizam preko SCIndex Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

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 sažetku, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

DECIMALNI BROJEVI. U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

JEDINICE MERA. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili

njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

ZAHVALNICA. Navesti sve saradnike 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.

STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.

Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti kao poslednji pasus Uvoda), Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada;

Obavezno je dostaviti:

predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr);

ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;

punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju.

SAŽETAK (abstrakt)

Sledi sažetak NA SRPSKOM I ENGLESKOM jeziku (najbolje do 350 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Za prikaze bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: Uvod (u poslednjoj rečenici

navesti cilj), Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

U sažetku ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom i engleskom jeziku (key words). Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na veb sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

UVOD

Sledeći deo rada je **UVOD** (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim **ciljem članka** u posebnom paragrafu na kraju uvoda.

MATERIJAL I METODE RADA (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i **GENERIČKA IMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH REAGENASA**.

TIP ISTRAŽIVANJA Transverzalni, longitudinalni, koje su relevantne dijagnostičke metode korišćene, odnosno kako je meren efekat terapije kohortna studija, **DEFINICIJA FORMIRANJA** kontrolne grupe statističkih metoda koje su korišćene.

KLINIČKA istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarski broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

REZULTATE (sa istoimenim **BOLDIRANIM** pod-naslovom) prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate.

ZAKLJUČAK (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i

naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrer TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. *Human embryology and developmental biology.* 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. *Medical physiology.* New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood. 2002 Nov 15; 100 (10): 3828–31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-

2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).

Uz rukopis obavezno priložiti obrazac koji su potpisali svi autori, a koji sadrži: 1) izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, 2) izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva, i 3) kontakt podatke svih autora u radu (adrese, imejl adrese, telefone itd.). Blanko obrazac treba preuzeti sa internet-stranice časopisa. 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.

NAPOMENA. 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 pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite na:

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik, Zdravstveni centar Zaječar, Pedijatrijska služba, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

Ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac 16
19000 Zaječar

Telefoni: 063402396, 019432333

tmglasnik@gmail.com

<http://www.tmg.org.rs/>

**TI MOČKI
MEDICINSKI
GLASNIK**

**TI MOK
MEDICAL
GAZETTE**
