

Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske/  
Official Journal of Association of pulmonologists from Republika Srpska

## **RESPIRACIJA - RESPIRATIO**

---

# RESPIRACIJA - RESPIRATIO

Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske/  
Official Journal of Association of pulmonologists from Republika Srpska

Prvi broj časopisa Udruženja pulmologa Republike Srpske izašao je maja 2011. godine, a nastavio je tradiciju Zbornika radova Majskih pulmoloških dana koji je redovno izlazio od 2000. - 2011. godine.

## Izdavač / Publisher

Udruženje Pulmologa Republike Srpske  
Association of pulmonologists from Republika Srpska

## UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

### Glavni i odgovorni urednik/Editor in chief

Peđa Kovačević

### *Članovi uređivačkog odbora/ members of editorial board*

prof Živka Eri  
prof Vesna Bošnjak  
prof Nensi Lalić  
prof Peđa Kovačević  
Prof Krsto Jandrić  
prof Mirko Stanetić  
ass. dr Darko Depcinski

### *Međunarodni uređivački odbor/ International editorial board*

dr Mladen Duronjić  
dr Snežana Stević Kutlešić  
dr Draže Obradović  
doc Danica Momčičević  
dr Milutin Đilas  
dr Željana Borovčanin  
dr Anita Kovačević  
dr Barić Goran  
dr Milica Srećić  
Branislava Jeremić  
Slađana Vranješ  
Dragana Partalo  
Vera Tepić

### Tehnički urednik/Technical Editor

Saša Dragić

Štampa: "EUROPRINT" Banja Luka  
Tiraž: 250 primjeraka

---

*Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske*

*Official Journal of Association of pulmologists from Republika Srpska*

---

Volumen 13

Broj 1-2

Godina 2023

---

**Zbornik radova kongresa  
”Majski pulmološki dani 2023”**

# **RESPIRACIJA / RESPIRATIO**



---

**Banja Luka ❖ Republika Srpska**

**UDC 61**

---



## SADRŽAJ

<i>HIRURŠKI TRETMAN PARENHIMSKIH BENIGNIH TUMORA PLUĆA – RETROSPEKTIVNA ANALIZA PETNAESTOGODIŠNJEG ISKUSTVA USTANOVE</i> <i>Janičić Dušan, Grbić Slavko, Krupljanin Ljiljana, Latinović-Tadić Ljiljana</i> .....	13
<i>UTICAJ TJELESNE TEŽINE NA TEŽINU OPSTRUKTIVNE APNEJE U SNU</i> <i>Sanja Glišić</i> .....	16
<i>ZNAČAJ PRIDRUŽENOG RINITISA NA TEŽINU I EGZACERBACIJE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA</i> <i>Maja Bogdan, Biljana Zvezdin, Violeta Kolarov, Lidija Vrtunski-More, Jelena Papović</i> .....	20
<i>IZAZOVI PULMOLOGA U ZBRINJAVANJU PACIJENATA SA COVID-19 – ZNAČAJ PRAĆENJA LEUKOCITARNE FORMULE I MARKERA INFLAMACIJE</i> <i>Borislav Božanić, Marija Topalović, Ana Srbulović Božanić, Marko Bjelaković, Marija Marinković, Kristina Jović, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović</i> .....	29
<i>DA LI COVID 19 ZNAČI DEPRESIJU I ANSKIOZNOST</i> <i>Snežana Kutlešić Stević, Ljilja Novaković, Sanja Vujević, Drinka Stevandić, Biljana Šarić</i> .....	36
<i>METABOLIC SYNDROME (METS) AS ONE OF THE MAJOR COMORBIDITIES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)</i> <i>Daniela Buklioska Ilijevska I, Marjan Baloski, Jane Bushev, Jordan Minov, Ivana Mickovski, Irena Gigovska Dimova, Natasha Eftimovska Otovikj, Radmila Milosheska</i> .....	45
<i>ZNAČAJ TRIKUSPIDALNE REGURGITACIJE I VELICINE DESNE PRETKOMORE KOD BOLESNIKA SA UMERENIM I TESKIM STEPENOM HOBP</i> <i>Marija Marinković, Marija Topalović, Kristina Jović, Desa Nastasijević Borovac, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović</i> .....	57
<i>IZAZOVI LEČENJA U RESPIRATORNOJ JEDINICI INTENZIVNE NEGE U POST-KOVID PERIODU</i> <i>Stefan Šajnović, Marija Marinković, Marija Topalović, Kristina Jović, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Bojan Ljubenović, Nikola Rančev</i> .....	63
<i>PLUĆNA EMBOLIJA U POSTCOVID PERIODU - JEDNOGODIŠNJA EVALUACIJA</i> <i>Tamara Menićanin Jakovljević, Jovana Letić, Slobodana Bogojević, Ranko Glamočak, Dragana Vranješ Gačić</i> .....	69
<i>UČESTALOST BRONHIOLITISA KOD DOJENČADI LIJEČENIH U KLINICI ZA DJEČIJE BOLESTI BANJALUKA U SEZONI 2022/2023</i> <i>Olivera Ljuboja, Drgana Malčić Zanić, Nina Marić</i> .....	76
<i>PREVALENCIJA PREDIJABETESA KOD ODRASLIH PREDGOJAZNIH I GOJAZNIH OSOBA I UTVRĐIVANJE NJIHOVOG RIZIKA ZA OBOLJEVANJE OD DIJABETESA</i> <i>Kosana Stanetić, Dijana Tomić Prodanović, Verica Petrović, Radojka Bijelić, Mirko Stanetić, Marijana Radanović Knežević</i> .....	84

SKRINING KARCINOMA PLUĆA U AP VOJVODINI <i>Jelena Đekić Malbaša, Darijo Bokan1, Bojan Zarić, Tomi Kovačević, Goran Stojanović, Dragan Dragišić, Ivan Kuhajda</i> .....	95
UNIORTAL VATS SEGMENTEKTOMIJE PLUĆA – PRVA ISKUSTVA <i>M.Kantar, V.Simetić, Lj.Krupljanin,R.Jurić, B.Bjelošević, R.Jerkić, M.Stranatić, B.Štrbac</i> .....	102
UPOTREBA BENZODIAZEPINA U AMBULANTAMA PORODIČNE MEDICINE <i>Verica Petrović, Sandra Alavanja, Kosana Stanetić, Suzana Savić</i> .....	108
TRETMAN TEŠKIH EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI U BOLNIČKIM USLOVIMA <i>Maja Latinčić, Tea Vlačić, Darko Depčinski, Marina Kalem, Tanja Ćorić</i> .....	117
UPOTREBA SUPLEMENATA TOKOM PANDEMIJE COVID 19- ZDRAVSTVENI RIZICI <i>Vesna Petković, Vesna Rudić Grujić, Mirjana Đermanović, Goran Vučić, Milkica Grabež, Borka Kotur</i> .....	122
URGENTNA BRONHOSKOPIJA U PULMOLOGIJI- NAŠA ISKUSTVA I PREPORUKE <i>Gojko Arežina, Jelena Berić, Dragana Đukić, Krsto Jandrić</i> .....	128
FAKTORI KOJI DETERMINIŠU POSTOPERATIVNI PERIOD PREŽIVLJAVANJA NAKON OPERATIVNOG LIJEČENJA PRIMARNIH TUMORA MOZGA - STUDIJA PRESJEKA <i>Vesna Ivanišević, Mišo Miškić, Saša Dragić, Danica Momčičević, Biljana Zlojutro, Milka Jandrić, Peđa Kovačević</i> .....	136
KOMPLIKACIJE LUMBALNE PUNKCIJE - STUDIJA PRESJEKA <i>Vesna Ivanišević, Mišo Miškić, Saša Dragić, Danica Momčičević, Biljana Zlojutro, Milka Jandrić, Peđa Kovačević</i> .....	145
EGZOTIČNE BOLESTI PLUĆA - IZAZOVI PULMOLOGA U SUPSAHARSKOJ AFRICI <i>Tanasković Nataša, Cavrić Gordana, Gablan Enrike</i> .....	153
IMUNOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA SA METASTAZAMA U JETRI <i>Milan Rančić, Andrija Rančić</i> .....	168
NOVI MULTIMODALNI PRISTUPI U HIRURŠKOM LEČENJU KARCINOMA PLUĆA A <i>Milorad Bijelović</i> .....	178
ZNAČAJ PLUĆNE HIPERTENZIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA <i>Slađana Radosavljević, Ilija Andrijević, Jovan Matijašević, Miloš Cvetković, Marija Benić</i> .....	184
ZNAČAJ HIRURGA U STADIRANJU I RESTADIRANJU KARCINOMA PLUĆA <i>Velibor Simetić, Marko Kantar, Ljiljana Krupljanin</i> .....	188
PLEURODEZA U PALIJATIVNOM ZBRINJAVANJU MALIGNOG PLEURALNOG IZLIVA <i>Jane Bušev, Daniela Buklioska Ilievska, Marjan Baloski</i> .....	199
ALK POZITIVNI ADENOKARCINOM PLUĆA <i>Brankica Marković Furtula, Lora Novaković Lacković, Sonja Ukmar</i> .....	204
MEDICINSKA NUTRITIVNA TERAPIJA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA <i>Vujević S., Kutlešić Stević S., Stevandić D., Krajinović D., Novaković Lj., Hajdarpašić H.</i> .....	211
TEŠKA FORMA CEREBRALNE PARALIZE I TRETMAN U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA <i>Maja Kos, Jovana Jorgić, Saša Dragić, Danica Momčičević, Biljana Zlojutro, Milka Jandrić, Goran Barić, Peđa Kovačević</i> .....	217
EGFR MUTACIJA U EGZONU 19 I EGZONU 21-PRIKAZ DVA SLUČAJA <i>Stolić Marija, Kostić Slaviša, Delić Vukičević Ana, Marić Zorana, Kovač Rade, Perović Dejan</i> .....	223
PRIKAZ SLUČAJA PERIOPERATIVNE UVATS DETEKCIJE I ZBRINJAVANJA POSTINTUBACIONE LEZIJE TRAHEJE <i>M.Kantar, V.Simetić, Lj.Krupljanin1,R.Jurić, B.Bjelošević, R.Jerkić, M.Stranatić, B.Štrbac</i> .....	225

PERTUSIS U NEONATALNOM PERIODU (PRIKAZ SLUČAJA) <i>Ljilja Solomun, Mariana Sofrenović Vuković, Dragica Jojić, Jadranka Stanisavić-Šimić, Jovan Solomun</i> .....	231
IZAZOVI I ZAMKE U DIJAGNOSTICI SOLITARNOG PLUĆNOG NODUSA <i>Kristina Jović, Marija Marinković, Marija Topalović, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenić</i> .....	236
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT) IN A PATIENT WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM (PTE) AND MULTIPLE MYELOMA: EVER- CHANGING, CASE REPOR <i>Radmila Dmitrović, Biljana Lazović, Ivan Životić, Kristina Nedović, Zorica Gataric, Snežana Dubajić, Veljko Barać, Miodrag Vukčević</i> .....	240
PLUĆNA EMBOLIJA U BOLESNIKA S LEIDENOVOM TROMBOFILIJOM FAKTORA V I PSORIJAZOM: PRIKAZ SLUČAJ <i>Marjan Baloski, Daniela Bukliosa Ilievska, Jane Bushev, Vesna Brishkoska-Boshkovski, Taner Hasan, Natasa Nedeska Minova, Ivana Mickovski</i> .....	245
ZNAČAJ PREVENTIVNIH PREGLEDA U TIMU PORODIČNE MEDICINE-PRIKAZ SLUČAJA RANO OTKRIVENOG RAKA DOJKE <i>Prof. Dr Kosana Stanetić, Dr Borjana Jugović Ilić</i> .....	250
ŽIVOTNO UGROŽAVAJUĆE KOMPLIKACIJE NOVOOTKRIVENOG TUMORA PLUĆA KOD PACIJENTA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA – PRIKAZ SLUČAJA <i>Nikola Rančev, Aleksandra Stojanović, Stefan Šajnović, Kristina Jović, Bojan Ljubenić, Marija Topalović, Marko Bjelaković, Marija Marinković, Borislav Božanić</i> .....	254
LIJEČENJE AKUTNE RESPIRATORNE INSUFICIJENCIJE NASTALE U SKLOPU MIJASTENIČNE KRIZE U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE <i>Ivana Jovanović, Grozdana Klječanin, Milka Jandrić, Biljana Zlojutro, Danica Momčičević, Saša Dragić, Jovana Malić, Peđa Kovačević</i> .....	260
TRETMAN TROMBOTIČNE TROMBOCITOPENIČNE PURPURE I COVID 19 INFEKCIJE U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE – PRIKAZ SLUČAJA <i>Sanja Davogić, Ognjen Đaković, Biljana Zlojutro1, Saša Dragić, Danica Momčičević, Milka Jandrić, Jovana Malić, Peđa Kovačević</i> .....	265
ULOGA VVECMO I HEMODIJALIZE SA HEMADSORBENSOM U TRETMANU SEPSE I TEŠKE FORME ARDS - PRIKAZ SLUČAJA <i>Tanja Knežević, Tomislav Buvač, Danica Momčičević, Biljana Zlojutro, Saša Dragić, Milka Jandrić, Jovana Malić, Peđa Kovačević</i> .....	269
STST KAO ALTERNATIVA 6MWT U FUNKCIONALNOJ PROCJENI OBOLJELIH OD HOBP-A <i>Biljana Saric, Snežana Kutlesic Stevic, Ljilja Novakovic, Drinka Stevandic, Jelka Vaskovic, Jelena Erak</i> .....	273
POCUS ULTRAZVUK KAO POČETNA DIJAGNOSTIČKA PRETRAGA KOD BOLESNIKA SA AKUTNOM DISPNEJOM U URGENTNOM CENTRU NA TERCIJARNOM NIVOU RETROSPEKTIVNA <i>Ena Stanetić, Slavica Zeljković, Milana Balaban, Ilija Tadić, Daniel Sladojević</i> .....	276
UČESTALOST MUSKULOSKELETNIH TEGOBA KOD PACIJENATA NA PULMOLOŠKOJ POSTKOVID REHABILITACIJI <i>Drinka Stevandić, Snežana Kutlešić-Stević, Sanja Vujević, Biljana Šarić, Haris Hajdarpašić, Dragana Krajinović</i> .....	281
GEOPROSTORNA ANALIZA INCIDENCIJE I MORTALITETA OD KARCINOMA BRONHA U OKRUZIMA AP VOJVODINE <i>Darijo Bokan, Bojan Zarić, Tomi Kovačević, Goran Stojanović, Petar Simurdić, Jelena Đekić Malbaša</i> .....	285
KORELACIJA INICIJALNIH VREDNOSTI D-DIMERA SA STEPENOM HIPOKSEMIJE KOD MLAĐIH HOSPITALIZOVANIH BOLESNIKA SA COVID-19 PNEUMONIJOM <i>Desa Nastasijević Borovac, Borislav Božanić, Tatjana Pejčić, Lidija Ristić, Ivana Stanković, Marija Topalović, Miodrag Vrbić, Milan Rančić, Milan Radović</i> .....	294

ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI I ISHOD COVID 19 INFEKCIJE KOD PACIJENATA SA PNEUMONIJOM I BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM <i>Bojan Ljubenović , Nikola Rančev , Stefan Šajnović , Kristina Mihajlović , Marija Topalović , Borislav Božanić , Marko Bjelaković , Marija Marinković , Tatjana Pejčić</i> .....	301
VANPLUĆNA TUBERKULOZA - ISKUSTVA SA PULMOLOSKOG ODELJENJA OPŠTE BOLNICE <i>Jane Bušev, Daniela Buklioska Ilievska, Biljana Noveska-Petrovska, Vanče Trajkovska, Slavica Čuksanovska</i> .....	308
PREZENTACIJA 24 SLUČAJA KARCINOIDA PLUĆA – STUDIJA JEDNOG CENTRA <i>Dragana Tegeltija, Krajnović Bosiljka, Jelena Krup, Siniša Maksimović, Gardić Nikola, Miljković Dejan, Aleksandra Lovrenski, Mirjana Čuk</i> .....	313
RADIOLOŠKA PREZENTACIJA I TERAPIJSKI MODALITETI COVID-19 – RETROSPEKTIVNA STUDIJA <i>Marija Topalović , Borislav Božanić , Desa Nastasijević Borovac , Marija Marinković , Marko Bjelaković , Nikola Rančev , Kristina Jović , Tatjana Pejčić</i> .....	322
EOZINOFILNA GRANULOMATOZA SA POLIANGIITISOM – PRIKAZ SLUČAJA <i>Miloš Cvetković, Slađana Radosavljević, Ilija Andrijević, Jovan Matijašević, Ana Milenković, Jovan Javorac</i> .....	332
TEŠKA ASTMA ILI ASTMA TEŠKA ZA LIJEČENJE – DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP <i>Marina Kalem, Darko Depčinski , Maja Latinčić, Tea Vlačić , Tanja Ćorić</i> .....	339
IZAZOVI I ZAMKE U DIJAGNOSTICI SOLITARNOG PLUĆNOG NODUSA – PRIKAZ SLUČAJA <i>Kristina Jović, Marija Marinković, Marija Topalović, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović</i> .....	343
METASTAZA PRIMARNOG ADENOKARCINOMA PLUĆA U ŠTITASTOJ ŽLEZDI <i>Jelena Mikov, Nevena Sečen, Nensi Lalić, Aleksandar Tepavac, Ivana Čanak, Svetlana Kašiković Lečić, Tijana Vasiljević, Dragana Tegeltija, Danica Sazdanić Velikić</i> .....	347
DIFUZNA ALVEOLARNA HEMORAGIJA KAO POSLEDICA INHALACIJE HEMIJSKIH AGENASA <i>Marko Bjelaković, Kristina Jović, Borislav Božanić, Marija Topalović, Marija Marinković, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović</i> .....	352
KOINFEKCIJA INVAZIVNE PNEUMOKOKNE I KLEBSIELOM UZROKOVANE PNEUMONIJE KOMPLIKOVANA SEPSOM I EMPIJEMOM PLEURE– PRIKAZ SLUČAJA <i>Sonja Ukmar, Darko Depčinski , Brankica Marković Furtula, Lora Novaković Lacković</i> .....	356
LEGIONELOZA SA AKUTNIM HEPATITISOM NAKON COVID19 INFEKCIJE- PRIKAZ SLUČAJA <i>Darko Depčinski, Maja Latinčić, Marina Kalem, Tea Vlačić , Vladimir Milenović</i> .....	362
NODULARNA PLUĆNA AMILOIDOZA- PRIKAZ SLUČAJA <i>Ana Milenković, Siniša Maksimović, Jovan Javorac, Dragica Kovačević, Miloš Cvetković, Dejan Vučković, Jelena Đekić-Malbaša, Darinka Kukavica</i> .....	367
IMPULSNA OSCILOMETRIJA VS. HRCT GRUDNOG KOŠA U PRAĆENJU "LONG" COVID-19- PRIKAZ SLUČAJA <i>Ljiljana Novković, Romana Pušica, Miloš Ratinac, Katarina Vujanac, Bojan Đokić</i> .....	371
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ZANEMARENE ASPIRACIJE STRANOG TIJELA I KARCINOMA PLUĆA - PRIKAZ SLUČAJA <i>Dajana Bera, Lora Novaković Lacković, Jovana Letić, Slobodan Ćosić , Danijela Petrić</i> .....	377
EFEKAT PIRFENIDONA U LEČENJU INTERSTICIJUSMKE BOLESTI PLUĆA KOJA NIJE IPF - PRIKAZ SLUČAJA - <i>Slobodan Belić, Nikola Marić, Mihailo Stjepanović</i> .....	383
PRIMJENA TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD PACIJENTA SA AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE – PRIKAZ SLUČAJA <i>Dragana Mihaljčić, Dragana Marić, Danica Momčičević, Biljana Zlojutro, Saša Dragić, Milka Jandrić, Goran Barić, Peđa Kovačević</i> .....	390



PRIKAZ SLUČAJA PACIJENTA OBOLJELOG OD TUBERKULOZE PLUĆA KOMPLIKOVANE PLUĆNOM EMBOLIJOM, KOINFEKCIJOM KLEBSIELLE XDR I SPONTANIM PNEUMOTORAKSOM <i>Jovana Letić, Tamara Meničanin-Jakovljević, Dajana Bera, Dragana Vranješ-Gačić, Vanja Mihić</i> .....	396
INTEGRATIVNI PRISTUP LEČENJU OBOLJENJA RESPIRATORNOG TRAKTA <i>Ljiljana Bajić Bibić</i> .....	402
RESPIRATORNA REHABILITACIJA - DA LI NAPREDOVANJE BOLESTI UKAZUJE NA NEDOSTATAK EFIKASNOG LIJEČENJA? <i>Kutlešić Stević S., Vujević S., Stevandić D., Krajinović D., Novaković Lj., Hajdarpašić H.</i> .....	406
TRAUMOM INDUKOVANA KOAGULOPATIJA <i>Ksenija Petrović, Sanja Milijašević, Đuro Šijan, Ivan Rović, Adi Hadžibegović, Jovana Stanisavljević Živka Uskoković, Ivan Palibrk, Marija Đukanović, Marija Milenković</i> .....	413
PLUĆNE MANIFESTACIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM-PRIKAZ DVA SLUČAJA <i>Dragica Kovačević, Miroslav Ilić, Darinka Kukavica, Jovan Javorac, Emilija Vujičić, Nevena Savić, Dejan Đekić, Svetlana Kašiković-Lečić, Aleksandra RADIĆ</i> .....	423
UDRUŽENOST "SARCOID-LIKE" GRANULOMA I SKVAMOZNOG KARCINOMA PLUĆA-PRIKAZ SLUČAJA <i>Emilija Vujičić, Miroslav Ilić, Darinka Kukavica, Dragica Kovačević, Jovan Javorac, Nevena Savić, Svetlana Kašiković-Lečić, Dejan Đekić, Aleksandra Lovrenski, Kristina Tot Vereš, Aleksandra Radić</i> .....	429
ISKUSTVA SA LEČENJEM NINTEDANIBOM KOD PACIJENATA SA PLUĆNIM MANIFESTACIJAMA SISTEMSKE SKLEROZE. PRIKAZ SLUČAJEVA <i>Aleksandra Radić, Miroslav Ilić, Darko Tasić, Nevena Savić, Kristina Tot Vereš, Svetlana Kašiković-Lečić, Jovan Javorac, Emilija Vujičić, Dragica Kovačević</i> .....	435
PRIJEM PACIJENTA U PULMOLOŠKU DNEVNU BOLNICU <i>Krajinović Dragana; Božić Biljana; Todorović Neđeljka</i> .....	442
MASIVNA PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA <i>Suzana Dragojević, Dragana Partalo</i> .....	444
ULOGA MEDICINSKI SESTAR/TEHNIČARA PRI RADU SA CENTRALNIM VENSКИM KATETEROM(CVK) <i>Dragana Koljanić, Dipl. Menadžer Zdr. Zaštite, Borka Eremija, Medicinski Tehničar</i> .....	453
DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ GASNIH ANALIZA U PULMOLOŠKOJ REHABILITACIJI <i>Matić Andrea;Krajinović Dragana; Todorović Neđeljka; Božić Biljana</i> .....	454
ECMO <i>Dragana Koljančić Dipl.Menadžer Zdr.Zaštite, Slaven Milašinović Medicinski Tehničar</i> .....	456
PERIFERNO POSTAVLJANJE CENTRALNOG VENSKOG KATETERA- URGENTNI CENTAR NAŠA ISKUSTVA <i>Slađana Rauković, Slavica Zeljković, Slavko Rolih, Jovana Jevdić, Nikolina Ćorić, Pane Savić, Milan Paštar</i> .....	458
ZDRAVSTVENA NJEGA PACIJENATA OBOLJELIH OD TUBERKULOZE PLUĆA <i>Biljana Kovačević</i> .....	461
UPUTSTVO AUTORIMA .....	471





## HIRURŠKI TRETMAN PARENHIMSKIH BENIGNIH TUMORA PLUĆA – RETROSPEKTIVNA ANALIZA PETNAESTOGODIŠNJEG ISKUSTVA USTANOVE

SURGICAL TREATMENT OF PARENCHIMAL BENIGN LUNG TUMORS – RETROSPECTIVE  
STUDY OF FIFTEEN YEARS OF EXPERIENCE

Janičić Dušan<sup>1</sup>, Grbić Slavko<sup>1</sup>, Krupljanin Ljiljana<sup>1</sup>, Latinović-Tadić Ljiljana<sup>2</sup>

**Uvod :** Benigni parenhimalni tumori pluća su izuzetno rijetki. U ranoj fazi su obično asimptomatski i akcidentalno se otkrivaju.

Hamartom se ubraja među najčešće benigne tumore pluća. Može biti centralno ili periferno lokalizovan. Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") je rijedak i veoma neobičan benigni tumor pluća, sadrži obilje glikogena u plazmi, te zbog jasnih ćelijskih granica je nazvan "sugar tumor".

**Cilj rada:** je prikazati različite tipove benignih parenhimalnih tumora pluća, hirurške pristupe i vrste operativnih zahvata u tretmanu.

**Metoda rada:** je retrospektivna analiza operisanih pacijenata sa benignim parenhimalnim tumorima pluća u periodu od 2008. do 2023. godine u Klinici za torakalnu hirurgiju UKC R.S.

**Rezultati rada:** Prikazano je petnaest pacijenata operisanih od benignih parenhimalnih tumora pluća u petnaestogodišnjem periodu. Jedan benigni tumor pluća je bio clear cell (sugar tumor) izuzetno rijedak i trinaest hamartoma. Svim operisanim pacijentima je preoperativno urađen KT grudnog koša. Od operativnih zahvata korišteni su enukleacija tumora, wedge resekcija i lobektomija. Pristup je bio kroz minitorakotomiju ili VATS.

**Diskusija:** Benigni parenhimalni tumori pluća su izuzetno rijetki i u većini slučajeva su asimptomatski. Obično se slučajno otkriju na preglednoj radiografiji grudnog koša. Hamartom je najčešći benigni tumor pluća, radiološki dobro ograničen, a tačkaste ili „popcorn“ kalcifikacije mogu biti prisutne unutar promjene. Oko 50 slučajeva "sugar tumor"-a je objavljeno u engleskoj literaturi. Pacijenti su najčešće, u dobi od 40 do 70 godina, sa podjednakom učestalošću kod oba pola. Kompjuterizovana tomografija je efikasna metoda u sugerisanju dijagnoze benignih parenhimalnih tumora pluća.

**Zaključak :** Danas, i pored napretka u dijagnostici i terapiji, pulmonalna resekcija i patohistološka verifikacija benignih parenhimalnih tumora, je najvažnija mjera u tretmanu.

### UVOD

Benigni parenhimalni tumori pluća su izuzetno rijetki. U ranoj fazi su obično asimptomatski i akcidentalno se otkrivaju.

Hamartom se ubraja među najčešće benigne tumore pluća. Može biti centralno ili periferno lokalizovan. Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") je rijedak i veoma neobičan benigni tumor pluća, sadrži obilje glikogena u plazmi, te zbog jasnih ćelijskih granica je nazvan "sugar tumor".

U prikazanoj seriji benignih parenhimalnih tumora pluća bila je i šezdesetogodišnja pacijentica kod koje je radiografski otkriven, a potom i operisan "sugar tumor". Na preglednoj snimci toraksa je uočena okruglasta solitarna promjena, a

kasnije KT-om grudnog koša i potvrđena. Patohistološki pregled, uključujući imunohistohemijske analize, je pokazao da se radi o benignom tumoru tzv. "sugar tumor". Do sada je objavljen relativno mali broj slučajeva ovog benignog tumora pluća, koji je klinički, uglavnom, asimptomatski, a najčešće se usputno otkrije na radiografiji i KT- u grudnog koša.

### CILJ RADA

je prikazati različite tipove benignih parenhimalnih tumora pluća, hirurške pristupe benignim parenhimalnim tumorima, te primijenjene operativne zahvate.



## METODA RADA

je retrospektivna analiza operisanih pacijenata sa benignim parenhimskim tumorima pluća u periodu od 2008. do 2023. godine u Klinici za torakalnu hirurgiju UKC Srpske. Operisano je četrnaest pacijenata. Urađene su dvije lobektomije, obe donje lijeve, jedna kod sugar tumora i jedna kod hamartoma. Enukleacije hamartoma urađene su kod pet pacijenata, a wedge resekcija kod sedam pacijenata. VATS kao pristup je korišten u pet slučajeva, mini torakotomija kod sedam slučajeva i anterolateralna torakotomija kod dva slučaja.

## REZULTATI RADA

Prikazano je četrnaest pacijenata operisanih od benignih parenhimskih tumora pluća u petnaesetogodišnjem periodu. Jedan benigni tumor pluća je bio clear cell (sugar tumor) izuzetno rijedak i trinaest hamartoma. Svim operisanim pacijentima je preoperativno urađen KT grudnog koša. Od operativnih zahvata korišteni su enukleacija tumora, wedge resekcija i lobektomija. Pristup je bio kroz minitorakotomiju ili VATS.

Svi operisani pacijenti su bili životne dobi od 40 do 70 godina. Operisano je devet žena i pet muškaraca, odnos je 1,8:1. Jedan postoperativni smrtni ishod (6.66%) je zabilježen kod politraumatizovanog pacijenta kod kojeg je veliki hamartom (5 cm u prečniku) otkriven prilikom urgentne torakotomije zbog masivne hemoragije. Kod ostalih pacijenata nisu registrovane postoperativne komplikacije. Otkriveni sugar tumor je bio prečnika 3 cm. Operativni zahvat je, po patohistološkoj verifikaciji, završen lobektomijom. Odstranjeni hamartomi su bili veličine od 1.5 cm do 5 cm u prečniku. Kod 10 (76.92%), od 13 pacijenata sa patohistološki potvrđenom dijagnozom hamartoma su opisani, na KT- u grudnog koša "popcorn" kalcifikati.

## DISKUSIJA

Hamartom je obično solitaran, 1 do 3 cm u prečniku, lokalizovan subpleuralno. Bilo da se radi o perifernoj ili centralnoj lokalizaciji tumor je obično dobro ograničen od okolnog tkiva (1,2,3). Hamartom je obično asimptomatski kad je manjih dimenzija, ali kasnijim rastom može dati respiratorne smetnje (1,2). Obično se otkriva

akcidentalno, na PA snimku. Na osnovu radiološkog praćenja 10 slučajeva, Weisel i saradnici su procijenili da je rast tumora oko 0.5 cm godišnje. Radiološki imaju izgled dobro ograničenih promjena, a tačkaste ili „popcorn” promjene česte su unutar hamartoma. Kompjuterizovana tomografija veoma je efikasna metoda u sugerisanju dijagnoze hamartoma (3)

Clear cell "sugar" tumor pluća je rijedak benigni tumor, koji je prvobitno opisao Liebov i Castleman 1963. godine (4,5). Tumor je obično predstavljen kao izolovan i bez simptoma (6). Sugar tumor se može naći u bilo kom režnju, a nalazi se uglavnom subpleuralno bez komunikacije sa bronhijama. Tumor se javlja u različitim starosnim grupama, ali se najčešće vidi u starijih, podjednako učestalo kod oba pola (4). Tumor se sastoji od ćelija sa velikim količinama citoplazmatskog PAS-pozitivnog materijala (glikogena), jasnih ćelijskih granica tako da se ovaj tumor zove clear cell tumor ili sugar tumor. Tumorske ćelije imunohistohemijski pokazuju pozitivnost za S-100 protein i HMB -45 i bez reaktivnosti za citokeratin, na osnovu čega se i postavlja definitivna dijagnoza (4,5). Sugar tumor je uvijek benignan i hirurška resekcija je definitivno rješenje. Iako su ove karakteristike "sugar" tumora dobro definisane, samo su sporadični slučajevi prijavljeni u literaturi (4,5).

Oko 50 slučajeva "sugar tumor"-a u plućima je objavljeno u engleskoj literaturi (5). Pacijenti su, najčešće u dobi od 40 do 60 god sa podjednakom učestalošću kod oba pola. Tipičan klinički scenario je otkrivanje solitarnog plućnog nodusa na rutinskim radiografijama pluća ili pri KT skeniranju grudnog koša. Većina pacijenata sa tumorom su asimptomatski, osim nekoliko slučajeva praćenih hemoptizijama (4,5). Benigni Clear cell tumor pluća ("sugar tumor ") se često pogrešno dijagnostikuje kao plućna metastaza lucidocelularnog karcinoma bubrega (4). U nekim slučajevima, "sugar tumor " se takođe pogrešno dijagnostikuje kao metastaza melanoma u pluća ili primarni karcinom pluća svijetlih ćelija (4). Dakle, diferencijalna dijagnoza je od presudnog značaja za odgovarajući daljnji tretman pacijenta, pošto se radi o rijetkom kliničkom entitetu.

Radiografski, Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") se predstavlja kao okruglasta, periferna parenhimatozna promjena, sa glatkim zidom, bez

kavitacije ili kalcifikata(1). Ne postoji specifična lobarna distribucija (4,5,6,7).

Makroskopski, Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") se uglavnom pojavljuje kao dobro ograničen i periferni nodus do 3 cm u prečniku (6,7). Rezna površina je obično homogena i blistava bez dokaza hemoragije, nekroze, kavitacija, ili kalcifikacija (4,5). Histološki, tumorske ćelije su tipično velike ćelije, obilne citoplazme bez atipije i mitotske aktivnosti (1,3).

Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") imunohistohemijski se odlikuje pozitivnošću za HMB-45 i S-100 protein (18-20), i bez reaktivnosti za citokeratin ili epitel membranski antigen (EMA) (4,7).

Histogeneza Clear cell tumor pluća ("sugar tumor") je nejasna; pretpostavlja se da potiče iz perivaskularnih epiteloidnih ćelija.(4,5,6).

## ZAKLJUČAK

Hirurška ekscizija suspektnog plućnog nodusa, kod iznimno rijetkih tumora kao što je "sugar tumor" čini se racionalnim dijagnostičkim i kurativnim postupkom.

## LITERATURA

1. Wei Guo, Yung – ping Zhao, Yuao –Guang Jiang et al. – Surgical treatment and outcome of pulmonary hamartoma : a retrospective study of 20 – year

- experience ; Journal of Experimental &Clinical Cancer Research 27,Article number : 8 (2008)
2. Sudhakar Reddy Konda,MD; Padmini Gudibanda,MBBS; andAnuradha Kolluru,MD – Pulmonary Hamartoma; Photoclinic,Volume 55 – Issue 9- September 2015
3. Olga Supić,Miloš Stojanović – Hamartoma pulmonum – case report; Pneumon 2002/2003;Vol.4
4. Woong Ji Kim,So Ri Kim,Yeong Hun Choe et al. – Clear Cell "Sugar " Tumor of the Lung : A Well – Enhanced Mass with an Early Washout Pattern on Dynamic Contrast – Enhanced Computed Tomography; J Korean Med Sci 2008December;23(6):1121-1124
5. Serdar Sean,MD,Ekrem Senturk,MD,Nilgun Kanlioglu Kuman,M D,et al. – PEComa ( Clear "Sugar " Tumor ) of the Lung : A Benign Tumor That Presented With Thrombocytosis ;An Thorac Surg 2009; 88 :2013 -2015
6. R.Vijaybhaskar,Sanket S Mehta,Kedar K Deodhar et al. : PEComa of the lung; Journal of Cancer Research and Therapeutics,Year :2010,Volume :6,Issue :1,Page: 109 – 111
7. Flieder,Douglas B.M.D.; Travis William D.M.D. : – Clear Cell "Sugar " Tumor of the Lung :Association with Lymphangioleiomyomatosis and Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Patient with Tuberous Sclerosis; The American Journal of Surgical Pathology,October 1997 – Volume 21 – Issue 10 –pp 1242 - 1247

---

### Summary

*This retrospective report has reviewed a 15 – years clinical history of clinical treatment of 14 patients from 2008 to 2023 , these 14 patients underwent 14 operations as follows : wedge resection (7), lobectomy (2) and enucleation (5).*

*Hamartoma is one of the most common benign pulmonary tumors, in our report 13 cases (92,85%) and one sugar tumor, very rare tumor.*

*In all of these patients in our series, there were 87 wedge resection, 5 tumor enucleations, and 2 lobectomy.*

*Patients aged 40 to 70 years and the sex ratio (male/female) was 1,8/1 in our series. One postoperative death was encountered. Hamartoma is usually discovered accidentally, on routine chest examination. We recommend CT examination in diagnostic.*

*Today, even with advancement in medical therapy, pulmonary resection remains the most important measure of treatment of patients with benign tumor of lung.*

- 
1. Klinika za torakalnu hirurgiju, UKC RS BL
  2. Zavod za patologiju, UKC RS BL



## UTICAJ TJELESNE TEŽINE NA TEŽINU OPSTRUKTIVNE APNEJE U SNU

### IMPACT OF BODY WEIGHT ON THE SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Sanja Glišić<sup>1</sup>

**Sažetak :** Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) se karakteriše ponavljanim prekidima disanja u spavanju koji su uzrokovani potpunim (apneja) i djelimičnim (hipopneja) kolapsom disajnih puteva.

Cilj rada je utvrditi uticaj tjelesne težine, mjerene BMI (body mass index) na težinu opstruktivne apneje u snu, mjerene AHI indeksom.

Istraživanje je provedeno od 01.03.2022. do 28.02.2023. godine kao studija presjeka. U istraživanje je uključen 50 pacijenata kojima je dijagnostikovana apneja u spavanju.

Pacijenti su podijeljeni u grupe prema BMI 25-29,9, 30-39,9 i preko 40. Prosječan AHI je bio 28,39; 48,73 i 65,73 po grupama a prosječan SpO<sub>2</sub> 92,62 % u prvoj grupi, 89,0 % u drugoj i 82,12 % u trećoj grupi.

Težina opstruktivne apneje u spavanju je teža sa porastom tjelesne težine, a ogleda se u višim vrijednostima AHI indeksa i nižim vrijednostima prosječne saturacije oksihemoglobina.

**ključne riječi:** Opstruktivna apneja u snu, indeks tjelesne mase ( BMI), apneja-hipopneja indeks ( AHI)

### UVOD

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) se karakteriše ponavljanim prekidima disanja u spavanju koji su uzrokovani potpunim (apneja) i djelimičnim (hipopneja) kolapsom disajnih puteva. Dijagnostikuje se ukoliko se polisomnografskim pregledom registruje 15 i više prekida disanja po satu spavanja ili ukoliko se registruje 5 prekida disanja po satu spavanja uz prisutne simptome dnevne pospanosti, glasnog hrkanja, uočenih prekida disanja u snu i buđenja zbog gušenja (1). Apneja se definiše kao potpuni prestanak disanja koji traje najmanje 10 sekundi, a hipopneja se definiše kada tokom 10 ili više sekundi signal protoka vazduha padne za 30% uz pad saturacije oksihemoglobina u krvi za 4% (2). Težina oboljenja se određuje na osnovu apneja-hipopneja indeksa (AHI) koji predstavlja prosječan broj apneja i hipopneja po satu spavanja. OSA je blaga ako je AHI između 5 i 15, srednje teška ako je AHI između 15 i 30 i teška ako je AHI veći od 30 (2). Opstruktivna apneja u spavanju je često oboljenje koje se u opštoj populaciji javlja kod 3-7% odraslih muškaraca i kod 2-5% odraslih žena. Prevalenca je viša kod gojaznih osoba, osoba muškog pola i

osoba starije životne dobi (3). OSA je riziko faktor za kardiovaskularna oboljenja, šećernu bolest, opstruktivne bolesti pluća, plućnu hipertenziju, depresiju i druga oboljenja (4-11).

### CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi uticaj tjelesne težine, mjerene BMI (body mass index) na težinu opstruktivne apneje u snu, mjerene AHI indeksom.

### MATERIJAL I METODI

Istraživanje je provedeno od 01.03.2022. do 28.02.2023. kao studija presjeka. U istraživanje je uključeno 50 pacijenata kojima je rađen polisomnografski pregled u ZU „Pulmo S“ u Tesliću i dijagnostikovana apneja u spavanju.

U cilju postavljanja dijagnoze apneje u spavanju urađena je cjelonoćna respiratorna poligrafija koristeći aparat Alice PDx i Alice Night One, Phillips. Procedura je izvršena primjenom standardnih tehnika u skladu sa međunarodno priznatim normama. Respiratorna poligrafija obuhvata simultano kontinuirano cjelonoćno praćenje protoka vazduha pri disanju (putem transduktora nazalnog pritiska vazduha), pokreta

grudnog koša i abdomena pri disanju (indukciona pletizmografija), oksimetrije i položaja tijela. Polisomnografski zapisi su manuelno skorovani u skladu sa standardnim međunarodno prihvaćenim protokolom navedenim u Priručniku za ocenjivanje sna i događaja vezanih za spavanje Američke akademije za medicinu sna. PSG zapisi su analizirani u dijagnostičkom programu Sleepware G3 (*Philips Respironics*). Korišćena je definicija apneje i hipopneje navedena u smernicama AASM verzija 2.6 iz 2020. godine. Apneja (kompletni prekid u disanju) je registrovana ukoliko bi došlo do pada maksimalne ekscurzije signala protoka vazduha za 90% ili više u odnosu na osnovnu aktivnost, u trajanju od najmanje 10 sekundi. Hipopneja (parcijalni prekid disanja) je prepoznata ukoliko bi postojao pad ekscurzije signala detektora pritiska vazduha za  $\geq 30\%$  u odnosu na osnovni nivo, praćen padom saturacije kiseonikom od

najmanje 3%. Apneja-hipopneja indeks (AHI) je korišćen za postavljanje dijagnoze apneje u spavanju kao i za određivanje težine bolesti. Smatra se da je apneja u spavanju blagog stepena ukoliko je  $AHI \geq 5$  i  $< 15$  po satu spavanja, srednje teškog stepena ukoliko je  $AHI \geq 15$  i  $< 30$ , i teškog stepena ukoliko je  $AHI \geq 30$  po satu spavanja.

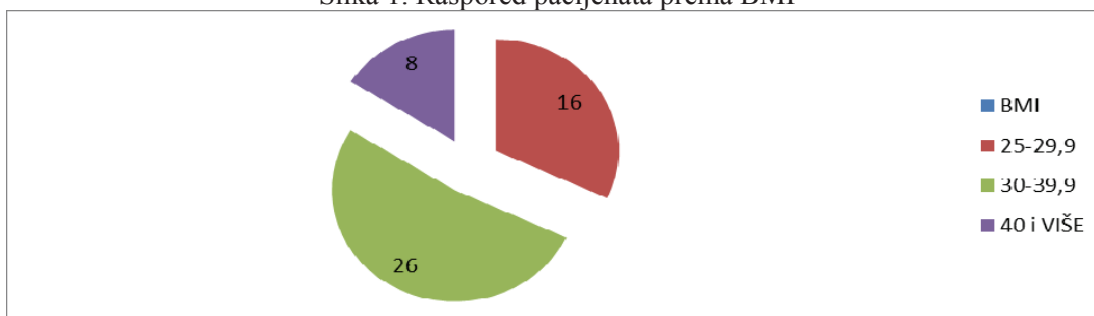
Rezultati su statistički obrađeni i predstavljeni parametrima deskriptivne statistike.

## REZULTATI RADA

U istraživanje je uključeno 50 pacijenata, 44 muškaraca (88,0 %) i 6 žena ( 12,0 %).

Prema indeksu tjelesne mase (BMI), BMI od 25 do 29,9 je imalo 16 ispitanika (32 %), 26 (52%) pacijenata je imalo BMI između 30 i 39,9 , a 8 (16 %) pacijenta veći od 40.

Slika 1. Raspored pacijenata prema BMI



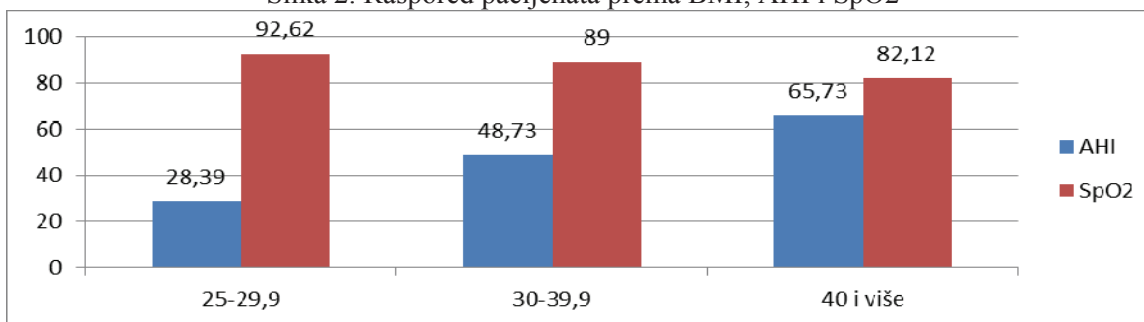
Pacijenti koji su imali BMI 25-29,9, ukupno njih 16, su imali prosječan AHI 28,39, što odgovara srednje teškoj apneji u spavanju. Prosječna saturacija oksihemoglobinom je bila SpO2 92,62 %.

Pacijenti koji su imali BMI 30-39,9, ukupno njih 26, su imali prosječan AHI 48,73 (što odgovara

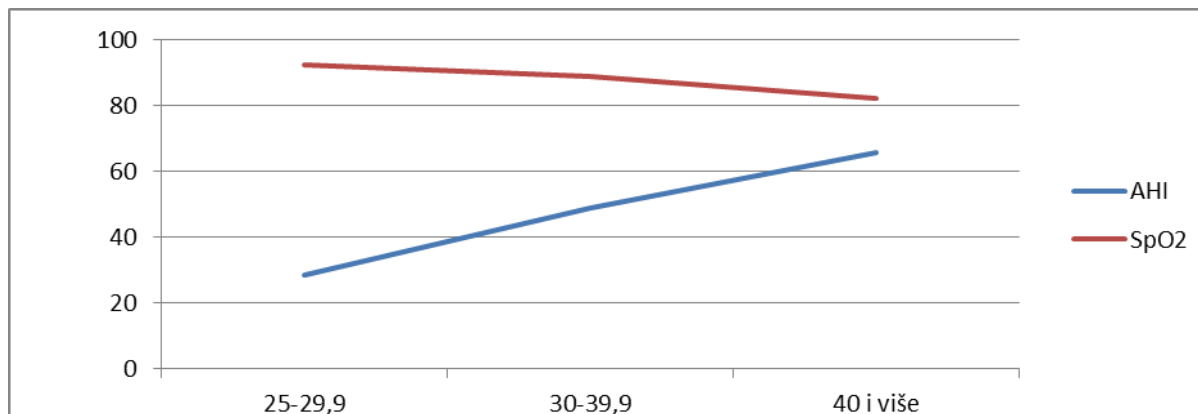
teškoj apneji u spavanju). Prosječna saturacija oksihemoglobinom SpO2 je bila 89,0%.

Pacijenti sa BMI većim od 40, njih 8, su imali prosječan AHI 65,73. Prosječna saturacija oksihemoglobinom SpO2 je bila 82,12 %.

Slika 2. Raspored pacijenata prema BMI, AHI i SpO2



Slika 3. Prikaz kretanja AHI i SpO2 zavisno od BMI



## DISKUSIJA

Većina autora je dokazala da je muški pol faktor rizika za razvoj OSA i OSA je kod muškaraca dijagnostikovana 2 do 3 puta češće (12-14). Međutim, ova razlika se gubi poslije pedesete godine života, odnosno kod žena u menopauzi je prevalenca ovog oboljenja ista kao i kod muškaraca (15). Iako se u našem istraživanju radi o malom uzorku uočava se predominacija muškog pola.

U našem ispitivanju 68 % ispitanika je bilo gojazno. I drugi autori potvrđuju da je gojaznost veoma česta kod pacijenata sa OSA i da je prisutna u više od 60% pacijenata koji se ispituju zbog sumnje na OSA (16). Gojaznost je najsnažniji prepoznati faktor rizika za OSA u epidemiološkim studijama širom svijeta (12, 17-20). U Wisconsin Sleep Cohort Study je uočeno da povećanje tjelesne težine za 10% dovodi do povećanja apneja-hipopneja indeksa (AHI) za 32% i do povećanja rizika za razvoj srednje teške do teške OSA za 6 puta.

## ZAKLJUČAK

Težina opstruktivne apneje u spavanju je teža sa porastom tjelesne težine, a ogleda se u višim vrijednostima AHI indeksa i nižim vrijednostima prosječne saturacije oksihemoglobina.

## REFERENCE

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guidelines for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-276.

2. AASM. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Version 2.6
3. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
4. Hedner J, Franklin K, Peker Y. Coronary artery disease and sleep apnea. In: Krzger MH, Roth TT, Dement WT, editors. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. pp. 1393-1399.
5. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suyuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.
6. Glantz H, Thunstrom E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdeback J, Peker Y. Occurrence and Predictors of Obstructive Sleep apnea in a Revascularized Coronary Artery Disease Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (4):350-356.
7. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients Admitted for acute Myocardial Infarction. *CHEST* 2009;135:1488-1495.
8. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14(1):179-84.
9. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):81-6.
10. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):159-65.



11. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28(3):596-602.
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
13. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722-726.
14. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377-389.
15. Tishler PV, Larjin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230-2237.
16. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-289
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.
18. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30-70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
19. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
20. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.

---

### Summary

*Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated interruptions in breathing during sleep caused by complete (apnea) and partial (hypopnea) collapse of the airways.*

*The aim of the work is to determine the influence of body weight, measured by BMI (body mass index), on the severity of obstructive sleep apnea, measured by the AHI index.*

*The research was conducted from 01.03.2022. to 28.02.2023. as a cross-sectional study. 51 patients diagnosed with sleep apnea were included in the research.*

*Patients were divided into groups according to BMI 25-29,9, 30-39,9 and over 40. AHI was 28,39; 48,73 and 65,73 per group and SpO2 92,62 % in the first group, 89,0% in the second. and 82,12 % in the third group.*

*The severity of obstructive sleep apnea is more severe with an increase in body weight, and is reflected in higher values of the AHI index and lower values of the average oxyhemoglobin saturation.*

### Key words:

*Obstructive sleep apnea, body mass index ( BMI), apnea-hypopnea index (AHI)*

---

I ZU „Pulmo S“ Teslić  
Sanja Glišić  
Branka Radičevića bb, Teslić  
Tel: 065 598 171  
[Sanjaglisic2009@live.com](mailto:Sanjaglisic2009@live.com)



## ZNAČAJ PRIDRUŽENOG RINITISA NA TEŽINU I EGZACERBACIJE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

**Autori:** Maja Bogdan<sup>1,2</sup>, Biljana Zvezdin<sup>1,2</sup>, Violeta Kolarov<sup>1,2</sup>, Lidija Vrtunski-More<sup>2</sup>, Jelena Papović<sup>2</sup>

**Uvod:** Koncept ujedinjene bolesti disajnih puteva prepoznat je pre više decenija, kod pacijenata sa astmom. Nedavna istraživanja su ukazala na prisustvo i značaj simptoma rinitisa kod obolelih sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

**Cilj:** Cilj istraživanja bio je da se proceni uticaj simptoma rinitisa na težinu HOBP i pogoršanja.

**Materijal i metode:** U prospektivnu studiju uključeno je 49 pacijenata, 24 (48,98%) osobe ženskog i 25 (51,02%) muškog pola, prosečne starosti 66,49±7,461 godina. Težina HOBP-a određena je spirometrijskim parametrom FEV1%. Za procenu izraženosti simptoma HOBP-a korišćen je CAT upitnik (COPD Assessment Test). Analizom krvne slike verifikovan je broj eozinofila, upitnikom SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test) prisustvo simptoma rinitisa.

**Rezultati:** Simptomi rinitisa utvrđeni su kod 75,51% (37) pacijenata. Uočena je statistički značajna razlika u ukupnom skor u SNOT-22 upitnika, rinološkom, ekстраназалном/rinološkom i slušnom/facijalnom domenu ovog upitnika i krvnoj eozinofiliji u odnosu na prisustvo simptoma rinitisa ( $p < 0,05$ ). Korelacionom analizom potvrđena je statistički značajna povezanost CAT i SNOT-22 upitnika ( $r = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), krvne eozinofilije i slušnog/facijalnog i psihološkog domena SNOT-22 upitnika i njegovog ukupnog skora ( $r = 0,05$ ;  $r = 0,024$ ;  $r = 0,011$ ;  $p < 0,05$ ). Statistički značajna povezanosti uočena je i između ekстраназалnog rinološkog domena SNOT-22 upitnika i broja hospitalnih egzacerbacija ( $r = 0,038$ ;  $p < 0,05$ ), kao i eozinofilije i broja hospitalnih pogoršanja ( $r = 0,019$ ;  $p < 0,05$ ). Povezanost FEV1% i SNOT-22 upitnika nije dokazana ( $r = 0,183$ ;  $p > 0,05$ ).

**Zaključak:** Simptomi rinitisa značajno utiču na izraženost simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća i broj hospitalnih pogoršanja. Krvna eozinofilija značajno utiče na simptome rinitisa i povećava rizik od hospitalnih pogoršanja.

**Ključne reči:** rinitis; HOBP, eozinofilija; pogoršanje; CAT; SNOT-22

### UVOD

Koncept ujedinjene bolesti disajnih puteva prepoznat je pre više od dvadeset godina, zbog morfoloških, histoloških i funkcionalnih sličnosti bronhijalne i nazalne sluznice. Zasniva se na klinički relevantnim studijama koje su prvenstveno pokazale povezanost između sinonazalnih bolesti (alergijski rinitis i rinosinusitis sa ili bez nazalnih polipa) i kontrole astme [1,2]. Nedavna istraživanja su ukazala na prisustvo nosne opstrukcije kod obolelih sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća [3]. Podaci u literaturi ističu značaj učestalosti sinuzitisa, nealergijskog i neinfektivnog rinitisa kod HOBP pacijenata, ali mehanizam njihove povezanosti još uvek nije u potpunosti jasan [1,2]. Smatra se da su nosni epitel i njegova funkcije narušene prisustvom velikog broja inflamatornih

ćelija, koje su uključene u patofiziološke mehanizme HOBP, kao što su stvaranje sekreta, narušen integritet i edem sluzokože i poremećaj mukocilijarnog aparata, gde postoji mogućnost akumulacije bakterija i leukocita [2,4,5,6]. Prisustvo polimorfonukleara, kao što su neutrofilni granulociti, njegov produkt mijeloperoksidaza, eozinofilni granulociti sa prisustvom eozinofilnog katjonskog proteina, potom makrofaga i citotoksičnih T limfocita (CD 8 + T Ly) [7,8] dovodi do narušavanja slojeva kako nazalne tako i bronhijalne mukoze [1,2,3,5,9].

Poznato je da uloga eozinofila u patofiziologiji HOBP danas ima sve veći značaj. Dokazano je da HOBP pacijenti sa izraženom krvnom eozinofilijom ( $>300$  ćelija) imaju povećan rizik od pogoršanja zbog čega se prema GOLD preporukama kod njih preporučuje primena inhalacijskih kortikosteroida uz bronhodilatatore



[2,5,9]. S obzirom na prisustvo simptoma rinitisa i kod HOBP u naučnim krugovima posebnu pažnju pridobilo je i pitanje uticaja krvne eozinofilije, eozinofila u sputumu i nosu na simptome rinitisa [10,11].

Imajući u vidu prethodna istraživanja i koncept ujedinjenih disajnih puteva, cilj ove studije bio je da se proceni uticaj simptoma rinitisa na težinu HOBP i pogoršanja, kao i povezanost krvne eozinofilije i simptoma rinitisa.

## MATERIJAL I METODI

### 3.1. Pacijenti

Studija je prospektivna, sprovedena u Institutu za plućne bolesti Vojvodine Sremska Kamenica u periodu od novembra 2022. do januara 2023. godine. Korišćena je elektronska medicinska dokumentacija pacijenata. U studiju je uključeno 49 pacijenata, 24 (48,98%) osoba ženskog i 25 (51,02%) muškog pola, prosečne starosti  $66.49 \pm 7.461$  godina lečenih u Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Jedini kriterijum za neuključivanje u studiju bila je istovremena prisutnost astme i hronične opstruktivne bolesti pluća. Analizirani su podaci: starosna dob, pol, dužina trajanja hronične opstruktivne bolesti pluća, prisustvo komorbiditeta, navike pušenja, BMI (*Body Mass Index*), istorija pogoršanja. Procena stepena opstrukcije donjih disajnih puteva i težine HOBP procenjena je na osnovu spirometrijskog parametara forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1%). Pacijenti su klasifikovani na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi, prema GOLD smernicama. Blag opstruktivan poremećaj ventilacije pluća (GOLD 1)  $FEV1 \geq 80\%$ , umeren (GOLD 2)  $50\% < FEV1 < 80\%$ , težak (GOLD 3)  $30\% < FEV1 < 50\%$  i veoma težak opstruktivan poremećaj ventilacije pluća (GOLD 4),  $FEV1 < 30\%$ . Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za plućne bolesti Vojvodine Sremska Kamenica.

### 3.2. Protokol

Pre početka istraživanja svi pacijenti su potpisom potvrdili saglasnost za učešće u istraživanju.

Za procenu simptoma bolesti korišćen je CAT (*COPD Assessment Test*). Evaluacija prisustva simptoma gornjih disajnih puteva, uključujući i nosnu opstrukciju procenjena je SNOT-22 upitnikom (*Sino-Nasal outcome test*), koji je validiziran 2013. godine od strane Kenedi i saradnika [12]. Upitnik čini 22 pitanja, sa skalom od nula do pet, 0 nema simptoma, 1 veoma blagi simptomi, 2 blagi simptomi, 3 umereni simptomi, 4 teški simptomi i 5 veoma teški simptomi koje remete uobičajne dnevne aktivnosti. Pitanja su grupisana u 5 domena. Važno je naglasiti da se određena pitanja unutar ovih domena ponavljaju. Prvi domen obuhvata pitanja vezana za nosne simptome (0-30 bodova), drugi domen ekstrasazalne simptome (0-15), treći simptome lica i slušnog aparata (0-25), četvrti psihološke simptome (0-35) i peti domen (0-25) čine pitanja o poremećajima spavanja. Ukupan skor se kreće od 0 do 110, veći skor podrazumeva veću izražajnost simptoma. Pacijenti koji su imali ukupno  $< 5$  bodova u rinološkom i ekstrasazalnom domenu SNOT-22 upitnika činili su grupu pacijenata bez simptoma rinitisa. Analizom krvne slike verifikovan je broj eozinofila u apsolutnoj vrednosti (broj ćelija  $h 10^9/L$ ).

Podaci su obrađeni u statističkom programu SPSS verzija 20. Od statističkih analiza korišćena su: deskriptivna statistika, Studentov T-test i Pirsonova korelaciona analiza. Korelacija je smatrana slabom ako je  $r < 0,4$ , umerenom ako je  $0,4 < r < 0,7$  i jakom, ako je  $r > 0,7$ . Statistički značajnom razlikom smatrala se vrednost  $p < 0,05$ .

## REZULTATI RADA

U studiju je uključeno 49 pacijenata, 24 (48,98%) osobe ženskog i 25 (51,02%) muškog pola, prosečnog uzrasta  $66,49 \pm 7,461$  godina. U tabeli 1 prikazane su prosečne vrednosti parametara uzrast, BMI, ukupan skor CAT, ukupan skor SNOT-22 i svakog domena ovog upitnika, dužina trajanja HOBP u godinama, pušački status i krvna eozinofilija u odnosu na težinu HOBP prema GOLD smernicama. Najveći broj pacijenata imao je GOLD 3 stadijum bolesti 51,02%, GOLD 2 34,70% i GOLD 4 14,28%.

**Tabela 1.** Srednje vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na težinu HOBP.

Parametri	GOLD stadijum	N	X	SD
Uzrast	2	17	64,882	9,075
	3	25	68,200	6,494
	4	7	64,286	5,648
BMI	2	17	26,893	7,606
	3	25	26,565	4,080
	4	7	25,681	4,888
Ambulantna pogoršanja	2	17	3,882	7,123
	3	25	3,320	2,286
	4	7	3,000	2,380
Hospitalna pogoršanja	2	17	0,471	0,717
	3	25	1,320	2,479
	4	7	0,857	1,069
Trajanje HOBP	2	17	10,412	8,617
	3	25	7,000	6,171
	4	7	8,000	3,266
CAT	2	17	19,059	6,476
	3	25	21,680	8,320
	4	7	15,714	7,204
Rinološki domen 0-30	2	17	8,118	6,294
	3	25	10,16	6,329
	4	7	7,57	2,878
Ekstranazalni rinološki domen 0-15	2	17	4,176	3,005
	3	25	4,160	2,375
	4	7	4,286	2,360
Slušni/facijalni domen 0-25	2	17	4,529	4,230
	3	25	5,240	4,314
	4	7	2,714	2,690
Psihološki domen 0-35	2	17	11,588	7,366
	3	25	12,720	6,295
	4	7	11,000	5,196
Sleep disfunkcija domen 0-25	2	17	6,118	4,649
	3	25	5,480	3,687
	4	7	4,714	2,563
Ukupan SNOT-22	2	17	27,824	15,220
	3	25	30,920	15,237
	4	7	24,000	10,909
Krvna eozinofilija	2	17	268	242
	3	25	240	227
	4	7	237	222
Pušački status: 0 –nepušači; 1- bivši pušač; 2- pušač	2	0	1	5,56%
		1	19	50%
		2	8	44%
	3	0	1	4,17%
		1	11	45,83%
		2	12	50%
	4	0	0	0%
		1	1	16,67%
		2	5	83,33%

N - broj pacijenata; X - srednja vrednost; SD – standardna devijacija

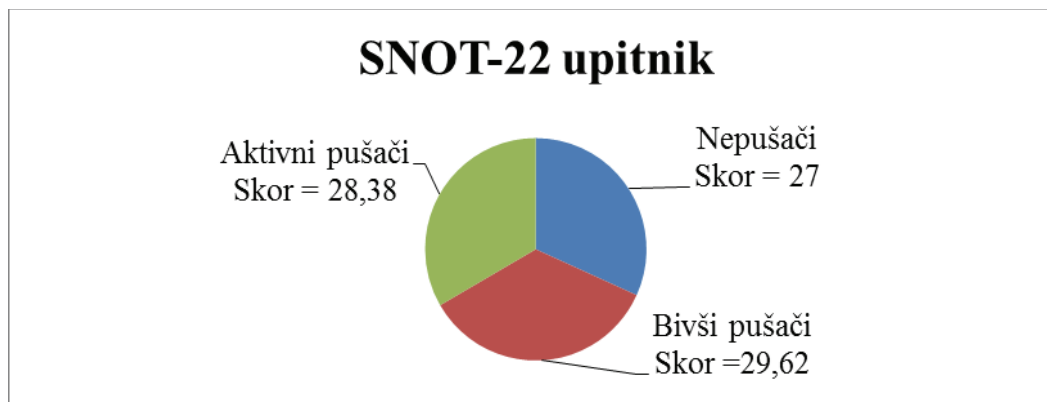
Upoređujući srednje vrednosti SNOT-22 upitnika, određenih domena SNOT-22 upitnika i krvne eozinofilije između HOBP pacijenata sa i bez simptoma rinitisa verifikovane su značajne statističke razlike prikazane u Tabeli 2 ( $p < 0,05$ ).

Značajna statistička razlika u broju ambulantnih i hospitalnih pogoršanja, vrednostima FEV1% i ukupnog skora CAT upitnika, u odnosu na prisustvo simptoma rinitisa nije uočena ( $p > 0,05$ ).

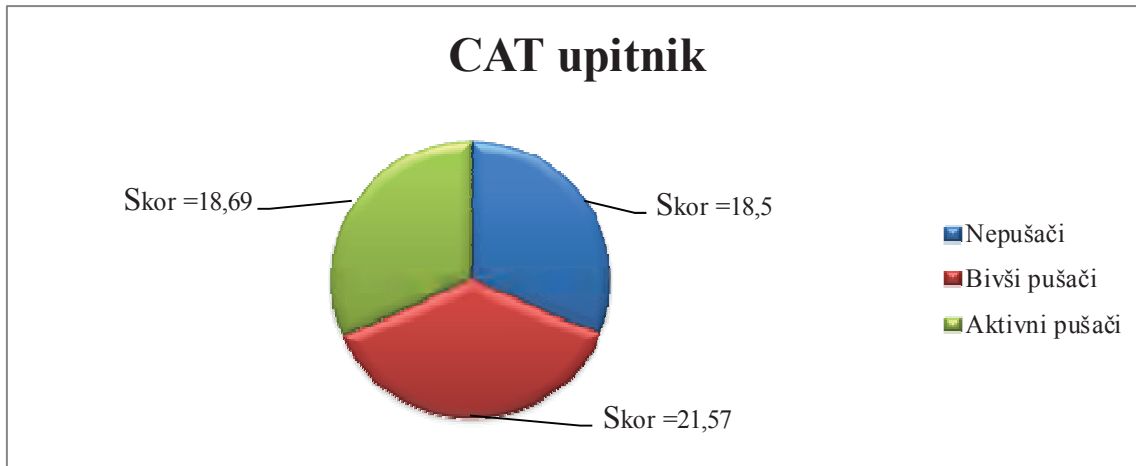
Parametri	Simptomi rinitisa	N	X	SD	P
Ambulantna pogoršanja	odsustvo	12	3,08	2,61	0,74
	prisustvo	37	3,59	4,99	
Hospitalna pogoršanja	odsustvo	12	0,67	0,89	0,54
	prisustvo	37	1,05	2,12	
FEV1 %	odsustvo	12	48,71	17,48	0,78
	prisustvo	37	46,99	18,74	
CAT	odsustvo	12	18,92	8,04	0,61
	prisustvo	37	20,24	7,69	
Rinološki domen 0-30	odsustvo	12	2,33	1,30	<0,001
	prisustvo	37	11,27	5,17	
Ekstranazalni rinološki domen 0-15	odsustvo	12	2,58	1,68	0,011
	prisustvo	37	4,70	2,59	
Slušni/facijalni domen 0-25	odsustvo	12	2,00	2,09	0,009
	prisustvo	37	5,49	4,26	
Psihološki domen 0-35	odsustvo	12	10,08	6,39	0,22
	prisustvo	37	12,73	6,44	
Sleep disfunkcija 0-25	odsustvo	12	4,25	4,37	0,17
	prisustvo	37	6,03	3,66	
Ukupan skor SNOT-22	odsustvo	12	15,83	9,51	<0,001
	prisustvo	37	33,08	13,53	
Eozinofilija	odsustvo	12	102	124	0,009
	prisustvo	37	297	234	

Na grafikonima 1a) i 1b) prikazane su vrednosti bivših i aktivnih pušača i nepušača u odnosu na skorove upitnika. Rezultati su pokazali da bivši

pušači imaju najveće vrednosti SNOT-22 ( $29.619 \pm 17.255$ ), kao i kod CAT upitnika ( $21,571 \pm 8,852$ ).



**Grafikon 1a)** Vrednosti ukupnog skora SNOT-22 upitnika u odnosu na navike pušenja.



**Grafikon 1b)** Ukupan skor CAT upitnika u odnosu na pušenje.

U tabeli 3 prikazani su komorbiditeti i terapija održavanja HOBP pacijenata u odnosu na prisustvo i odsustvo simptoma gornjih disajnih puteva.

Korelacionom analizom potvrđena je statistički značajna povezanost CAT i SNOT-22 upitnika ( $r=0,001$ ;  $p<0,05$ ), krvne eozinofilije i slušnog/facijalnog i psihološkog domena SNOT-22 skora i njegovog ukupnog skora ( $r=0,05$ ;  $r=0,024$ ;  $r=0,011$ ;  $p<0,05$ ). Statistički značajna povezanosti uočena je i između ekstranazalnog rinološkog

domena SNOT-22 upitnika i broja hospitalnih egzacerbacija ( $r=0,038$ ;  $p<0,05$ ), kao i eozinofilije i broja hospitalnih pogoršanja ( $r=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Povezanost FEV1% i SNOT-22 upitnika nije dokazana ( $r=0,183$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Korelaciona analiza između ukupnog skora CAT i SNOT-22 upitnika, svih domena SNOT-22 upitnika, krvne eozinofilije, FEV1 % i broja egzacerbacija.

Parametri		Ambulantna pogoršanja	Hospitalna pogoršanja	FEV1 %	Rinološki domen	Ekstranazalni rinološki domen	Slušni facijalni domen	Psihološki domen	Sleep disfunkcija	SNOT-22
FEV1 %	r	-0,197	-0,187	-	0,043	0,109	0,192	0,129	0,271	0,193
	p	0,176	0,199	-	0,769	0,456	0,185	0,377	0,059	0,183
Hospitalna pogoršanja	r	0,155	-	-0,19	0,050	0,297	-0,094	0,019	-0,082	-0,037
	p	0,289	-	0,20	0,731	<b>0,038</b>	0,523	0,896	0,574	0,799
CAT	r	-0,205	0,092	0,086	0,148	0,203	0,226	0,540	0,298	0,450
	p	0,158	0,531	0,556	0,311	0,163	0,118	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,038</b>	<b>0,001</b>
Eozinofilija	r	-0,096	0,335	0,019	0,263	0,208	0,270	0,323	0,275	0,362
	p	0,511	<b>0,019</b>	0,898	0,068	0,152	<b>0,05</b>	<b>0,024</b>	0,055	<b>0,011</b>



## DISKUSIJA

Prethodna istraživanja dokazala su prisustvo simptoma rinitisa kod pacijenata sa astmom, od kojih su najčešći alergijski rinitis i rinosinuzitis [12,13]. S obzirom na već spoznat koncept ujedinjenih disajnih puteva kod bolesnika sa astmom, cilj ovog istraživanja bila je procena prisustva simptoma rinitisa kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.

U literaturi se navodi da su kod HOBP pacijenata najčešće prisutni rinosinuzitisi, devijacija septuma i nosni polipi [2,5].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da vrednosti ukupnog skora CAT i SNOTT-22 upitnika bile najviše u teškom stadijumu bolesti (GOLD 3), dok su najmanje vrednosti oba skora verifikovane u četvrtom stadijumu bolesti, verovatno zbog toga što je najveći broj pacijenata imao GOLD 3 stadijum bolesti. Robert i saradnici su ispitivali prisutvo simptoma rinitisa kod pacijenata u GOLD 4 stadijumu hronične opstruktivne bolesti pluća. Pokazali su da je kod 75% pacijenata prisutna rinoreja kao glavni simptom uz značajno povećanu hroničnu produkciju sputuma, kod aktivnih pušača u odnosu na bivše pušače. Takođe, navode da se identični hronični inflamatorni proces mogu javiti u nazalnom i u bronhijalnom epitelu sa prisutnom neutrofilijom u sputum i nosu, što doprinosi nosnoj hipersekreciji i pojačanom iskašljavanju sputuma. Nosna hipersekrecija, doprinosi postnazalnom slivanju sekreta izazivajući suv ili produktivan kašalj, što bolesnik često definiše kao simptom HOBP, ne obraćajući pažnju na to da je u osnovi kašlja zapravo simptom rinitisa ili rinosinuzitisa [13].

Što se tiče razlike u učestalosti simptoma rinitisa među polovima, nismo je dokazali. S obzirom na to da na prohodnost nosnih hodnika veliki uticaj imaju ženski polni hormoni, prevashodno estrogen, koji je u deficitu u klimakterijumu i postmenopauzi, ovi rezultati su u skladu sa dokazima prethodnih autora [14].

Upoređujući srednje vrednosti ukupnog skora SNOT-22 upitnika, rinološkog, ekstranazalnog i slušnog/facijalnog domena ovog upitnika pokazali smo statistički značajno veće vrednosti u grupi HOBP pacijenata sa simptomima rinitisa. Prosečna vrednost eozinofila kod HOBP pacijenata sa

rinitisom (297 ćelija) bila je statistički značajno veća u odnosu na grupu pacijenata bez simptoma rinitisa (102 ćelije). Analizirajući razliku u broju ambulantnih i hospitalnih pogoršanja, vrednostima FEV1% i ukupnog skora CAT upitnika, veće vrednosti su verifikovane u grupi pacijenata sa rinitisom, međutim vrednosti nisu dostigle statističku značajnost, najverovatnije zbog malog uzorka. Huerta i saradnici su ispitivali uticaj nazalnih simptoma na vrednosti CAT upitnika, dokazavši tendenciju porasta vrednosti skora upitnika sa prisustvom izraženijih nazalnih simptoma, međutim vrednosti nije dostigla statističku značajnost, kao ni u našem istraživanju [15]. Sa druge strane Kelemenc i saradnici [16] su uočili značajnu razliku u vrednostima SNOT upitnika kod I i II HOBP stadijuma u odnosu na III i IV stadijum bolesti. Objašnjenje svojih rezultata pronašli su u tome što su pitanja iz upitnika nespecifična, kao što su umor, poremećaj spavanja, smanjena produktivnost, što predstavlja opšti problem u proceni rinitisa.

Korelacionom analizom uočili smo statistički značajnu povezanost između simptoma rinitisa, procenjenu SNOT-22 upitnikom, i simptoma HOBP procenjenu CAT upitnikom, što se može objasniti morfološkim, histološkim i funkcionalnim sličnostima bronhijalne i nazalne sluznice i kumulativnom efektu hronične inflamacije u disajnim putevima. Statistički značajnu povezanost dokazali smo između određenih domena SNOT-22 upitnika (psihološki i sleep disfunkcija domen) i ukupnog skora CAT upitnika. Rezultati drugih autora su u skladu sa našim rezultatima [17]. Kada je reč o uticaju simptoma rinitisa na pogoršanja HOBP mi smo dokazali da ekstranazalni simptomi (prevashodno postnazalna sekrecija) statistički značajno povećavaju broj hospitalnih pogoršanja, za razliku od drugih autora koji nisu dokazali ovu povezanost [10]. Značajnu statističku povezanost uočili smo i između krvne eozinofilije i ukupnog skora SNOT-22 upitnika i slušnog/facijalnog i psihološkog domena ovog upitnika. Najveći apsolutni broj eozinofila u krvi u našoj studiji imali su bolesnici u četvrtom stadijumu bolesti ( $0,263 \pm 0,231$ ). Korelacionom analizom dokazali smo da krvna eozinofilija značajno doprinosi ozbiljnim egzacerbacijama koje zahtevaju hospitalni tretman, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima [18,19]. Drugi autori su dokazali da



je kod pacijenata u stabilnoj fazi hronične opstruktivne bolesti pluća prisutna akumulacija neutrofilnih granulocita u nosnoj sluznici, što predstavlja potencijalni faktor rizika odgovoran za nastanak inflamacije u nosnoj sluznici i nosne opstrukcije [13,16,20]. U ovom istraživanju nismo ispitivali prisutnost određenih ćelija (neutrofila i eozinofila) u nosnoj sluznici ni sputumu.

Poznato je da je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća pušenje, koje povećava inflamatorni odgovor bronhijalne i nazalne sluznice [13,21,22], mada je malo literaturnih podataka o dugoročnim efektima pušenja na gornje disajne puteve kod HOBP pacijenata. Prethodni autori su dokazali da ekspozicija duvanskom dimu dovodi do poremećaja traheobronhijalnog epitela, ali i same nazalne mukoze u smislu zadebljanja epitela, metaplazije skvamoznih ćelija i akumulacije polimorfonukleara, kao i CD8<sup>+</sup> limfocita i različitih interleukina i citokina, koji, kako je poznato, učestvuju u patofiziološkim mehanizmima HOBP [3,5,23]. Od 49 pacijenata uključenih u istraživanje, 21 (10,29%) su bili bivši pušači, 26 (53,1%) aktivni pušači, sa prosečnom dužinom pušačkog staža 40 paklo/godina. Naši rezultati su pokazali da su bivši pušači imali najizraženije simptome i gornjih i donjih disajnih puteva, što je u skladu sa rezultatima Rutgers-a i saradnika [24]. Drugi autori su dokazali su da se kod muškaraca koji su prestali da puše simptomi rinitisa smanjuju tokom vremena, što ukazuje na to da je efekat pušenja u izvesnoj meri reverzibilan. Sa druge strane postoje podaci u literaturi koji navode dozno-zavistan odnos između pušenja i sinonazalnih bolesti [25,26]. U ovom istraživanju nismo pratili uticaj vremena i broj paklo/godina pušenja na simptome rinitisa kod HOBP pacijenata koji su bivši pušači.

Prosečna vrednost indeksa telesne mase iznosila je 26,552±5,545, bez značajne razlike u vrednostima u odnosu na težinu HOBP. Mnogobrojne studije su pokazale da gojaznost značajno deluje na HOBP, ne samo kao jedan od rizika za nastanak bolesti, već i kao okidač za pogoršanje bolesti, zbog akumulacije adipoznog tkiva prvenstveno u abdomenu što povećava pritisak na dijafragmu i grudni koš, onemogućujući adekvatnu ventilaciju pluća [22]. S obzirom na to da indeks telesne mase ne daje kompletne podatke o tipu gojaznosti i raspoređenosti adipoznog tkiva u organizmu,

značajan uticaj istog na simptome rinitisa nismo verifikovali u ovom istraživanju.

## ZAKLJUČAK

Prisustvo simptoma rinitisa značajno utiče na izraženost simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća i broj hospitalnih pogoršanja, zbog čega je važno obratiti pažnju na ove simptome u svakodnevnom kliničkom radu i preporučiti adekvatnu terapiju. Krvna eozinofilija značajno je povezana sa prisustvom simptoma rinitisa kod HOBP pacijenata. Dodatna ispitivanja su potrebna, koja bi obuhvatila praćenje uticaja preporučene terapije za nosnu opstrukciju na simptome i težinu hronične opstruktivne bolesti pluća i ambulantna i hospitalna pogoršanja bolesti.

## LITERATURA

1. Jung-Soo K, Robin KB. Nasal and Sinus Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2007;4(2):163-6.
2. Hakansson K, Konge L, Thomsen FS, Backer V, Buchwald von Christian. Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1402-11.
3. Hrust RJ. Upper airway. 3: Sinonasal involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):85-90.
4. Fabbri L, Pauwels AR, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary Updated 2003. *COPD*;1(1):105-41.
5. Vachier I, Vignola MA, Chiappara A, Bruno A, Meziane H, Godard P et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax*. 2004;59(4):303-7.
6. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:995-1013.
7. Saetta M, Stefano DiA, Turato G, Facchini MF, Corbino L, Mapp EC et al. CD8<sup>+</sup> T-Lymphocytes in Peripheral Airways of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):822-6.
8. Piqueras Cosio MG, Cosio MG. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2001;34:44-9.



9. Lacoste YJ, Bousquet J, Chanez P, Vyve Van T, Lafontaine-Simony J, Leque N et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(4):537-48.
10. Obling N, Backer V, Hurst JR, Bodtger U. Upper airway symptoms associate with the eosinophilic phenotype of COPD. *ERJ Open Res.* 2021;7:00184-2021.
11. Oblong N, Backer V, Hurst JR, Bodtger U. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med.* 2022;195:106774.
12. Kennedy LJ, Hubbard AM, Huyett P, Patrie TJ, Borish L, Payne CS. Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22): A predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(4):246-1.
13. Roberts JN, Loyd-Owen JS, Rapado F, Patel SI, Wilkinson T, Donaldson CG et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med.* 2003;97(8):909-14.
14. Robinson AM, Philpott CM, Gaskin JA, Wolstenholme CR, Murty GE. The effect of female hormone manipulation on nasal physiology. *Am J Rhinol.* 2007;21(6):675-9.
15. Huerta A, Donaldson CG, Singh R, Mackay JA, Allinson PJ, Brills et al. Upper Respiratory Symptoms Worsen over Time and Relate to Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Jul;12(7):997-1004.
16. Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, Berk S, Epozturk K, Akkurt I. The Frequency of Chronic Rhinosinusitis/Nasal Polyp in COPD and Its Effect on the Severity of COPD. *COPD.* 2011;8(1):8-12.
17. Øie MR, Helvik AS, Sue-Chu M, Steinsvåg SK, Thorstensen WM. Sinonasal Symptoms in COPD: Burden and Associations with Clinical Markers of Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2137-47.
18. Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2018;19:134.
19. Vedel-Krogh S, Nielsen FS, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard GB. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:965-74.
20. Hurst RJ, Wilkinson T, Donaldson CG, Wedzicha AJ. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2004;98(8):767-70.
21. Lareau CS, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):P1-P2.
22. Smith CM, Wrobel PJ. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:871-88.
23. Bergqvist J, Andersson A, Olin AC, Murgia N, Schiöler L, Bove M, et al. New evidence of increased risk of rhinitis in subjects with COPD: a longitudinal population study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2617-23.
24. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH. Ongoing airway inflammation in patients with .COPD who do not currently smoke. *Thorax.* 2000; 55: 12-8.
25. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy.* 2011;66:1216-23.
26. Hakansson K, von Buchwald C, Thomsen SF, Thyssen PJ, Backer V, Linneberg A. Nonallergic rhinitis and its association with smoking and lower airway disease: a general population study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:25-9.

---

### Summary

**Introduction:** The concept of unified airway disease was recognized decades ago in asthma patients. Recent researches have indicated the presence and importance of rhinitis symptoms in COPD patients.

**Objective:** The aim was to evaluate the impact of rhinitis symptoms on COPD severity and exacerbations.

**Material and methods:** The prospective study included 49 patients, 24 (48,98%) female and 25 (51,02%) male, aged 66,49±7,461 years. The severity of COPD was determined by spirometric parameter FEV1%. The CAT questionnaire (COPD Assessment Test) was used to assess the COPD symptoms severity. The eosinophils were verified by blood count analysis, and the rhinitis symptoms were verified by SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test) questionnaire.

**Results:** The rhinitis symptoms were found in 75,51% (37) of patients. A statistically significant differences in the total SNOT-22 score, the rhinological, extranasal/rhinological and auditory/visual



domains of this questionnaire and blood eosinophilia in relation to the presence of rhinitis symptoms were observed ( $p < 0,05$ ). Correlation analysis confirmed a statistically significant relationship between the CAT and SNOT-22 scores ( $r = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), blood eosinophilia and the auditory/face and psychological domains of SNOT-22 and its total score ( $r = 0,05$ ;  $r = 0,024$ ;  $r = 0,011$ ;  $p < 0,05$ ). Statistically significant correlation between the extranasal/rhinological domain and hospital exacerbations was also observed ( $r = 0,038$ ;  $p < 0,05$ ), as well as eosinophilia and the hospital exacerbations ( $r = 0,019$ ;  $p < 0,05$ ). The correlation between FEV1% and SNOT-22 score was not proven ( $r = 0,183$ ;  $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** The rhinitis symptoms significantly affects the expression of COPD symptoms and hospital exacerbations. Blood eosinophilia significantly affects the rhinitis symptoms and increases the risk of hospital exacerbations.

**Key words:** Rhinitis, COPD, Eosinophilia, Symptom Flare Up, Activities of Daily Living, Sino-Nasal Outcome Test.

---

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Novi Sada, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

<sup>2</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

## IZAZOVI PULMOLOGA U ZBRINJAVANJU PACIJENATA SA COVID-19 – ZNAČAJ PRAĆENJA LEUKOCITARNE FORMULE I MARKERA INFLAMACIJE

### CHALLENGES OF PULMONOLOGIST IN COVID-19 PATIENTS TREATMENT - THE SIGNIFICANCE OF MONITORING THE LEUKOCYTE FORMULA AND INFLAMMATION MARKERS

**Borislav Božanić \*, Marija Topalović \*, Ana Srbulović Božanić \*\*,  
, Marko Bjelaković \*, Marija Marinković \*, Kristina Jović \*, Nikola Rančev \*,  
Stefan Šajnović \*, Bojan Ljubenić \***

**Uvod:** Nastanak i razvoj COVID-19 još uvek nisu potpuno razjašnjeni, ali se smatraju rezultatom snažne produkcije proinlamatornih citokina i disbalansa procesa koagulacije. Imajući u vidu navedeno, kao cilj rada postavili smo ispitivanje značaja praćenja leukocitarne formule i dostupnih parametara inflamacije kod obolelih od COVID-19.

**Metode:** U istraživanje je uključeno 100 pacijenata podeljenih u dve grupe: prezentacija umerene i teške kliničke slike. Praćene su apsolutne vrednosti leukocita, neutrofila, limfocita, neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR), C-reaktivnog proteina, feritina i D-dimera prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6. Podaci su statistički obrađeni sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** Broj leukocita i neutrofila se statistički značajno menja u periodu praćenja i razlikuje među ispitivanim grupama. Vrednosti CRP i D-dimera se statistički značajno smanjuju tokom perioda praćenja. NLR sedmog dana, vrednosti feritina i D-dimera nakon sedmog dana hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6 statistički su značajno viši kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom. Povećanje broja leukocita iznad  $12,25 \times 10^9/L$  i NLR iznad 7,08 sedmog dana hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6 više od 40,75 pg/ml predstavljaju prediktore teške kliničke slike.

**Zaključak:** Broj leukocita, neutrofila i limfocita, te neutrofilno-limfocitni indeks, kao i vrednosti D-dimera i feritina u sedmom danu hospitalizacije statistički značajno razlikuju kod pacijenata sa umerenom i teškom formom COVID-19. Navedeni parametri se, uz inicijalne vrednosti IL-6, mogu koristiti kao prediktori težine kliničke slike kod pacijenata obolelih od COVID-19.

**Ključne reči:** COVID-19, težina kliničke slike, leukocitarna formula, inflamacija

### UVOD

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) predstavlja veoma kontagioznu bolest uzrokovanu koronavirusom 2 teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2). Najčešći klinički znaci COVID-19 su povišena telesna temperatura, kašalj, osećaj nedostatka daha, slabost, dijareja i povraćanje. Simptomi bolesti se ispoljavaju do petog, progrediraju do osmog dana infekcije, dok se akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) razvija oko devetog dana bolesti. Pored afekcije respiratornog sistema, bolest se manifestuje i poremećajima kardiovaskularnog sistema, renalne i hepatične funkcije, nervnog sistema. Humoralni imunski odgovor započinje sedmog dana infekcije početkom produkcije IgM antitela, dok sinteza IgG

antitela i serokonverzija otpočinje oko 14. dana što rezultuje kliničkim oporavkom obolelog [1].

Kliničku fazu bolesti čine faza viremije, akutna faza i faza oporavka. Adekvatan imunološki odgovor organizma u akutnoj fazi bolesti omogućava ulazak u fazu oporavka. U suprotnom, kod starijih ili imunokompromitovanih pacijenata, kao i kod pacijenata sa preegzistirajućim komorbiditetima (hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularna bolest), postoji veći rizik za razvoj teške forme bolesti i fatalnog ishoda [2].

COVID-19 je praćen čestim kardiovaskularnim komplikacijama u vidu tromboza arterijskog i venskog sistema čija etiologija još uvek nije dovoljno razjašnjena, ali se smatra posledicom inflamacije, aktivacije trombocita, vaskularne disfunkcije i vazokonstrikcije. ARDS se razvija na



terenu atipične pneumonije koja progredira i rezultuje značajnom hipoksemijom.

Abnormalnosti laboratorijskih parametara u smislu limfopenije, trombocitopenije, povišenih vrednosti D-dimera, CRP, LDH, feritina i produženog protrombinskog vremena verifikovane su u značajnom broju obolelih.

Povišeni nivoi proinflamatornih citokina IL-6, IL-8, IL-10 i TNF- $\alpha$  sugerišu nastanak citokinske oluje koja je prethodno opisivana u inflamatornim bolestima, uključujući infekciju gripom i SARS-CoV-1 [3].

Rana identifikacija faktora rizika i stratifikacija obolelih, uz procenu mogućnosti razvoja teške kliničke slike i fatalnog ishoda, od nesumnjivog je značaja za tretman ove bolesti što se može postići evaluacijom laboratorijskih parametara, s jedne, i rezultata dopunskih dijagnostičkih metoda (radiografija pluća i srca, CT eksploracija), sa druge strane [4].

Imajući u vidu navedeno, kao **cilj rada** postavili smo ispitivanje značaja praćenja broja leukocita, neutrofila i limfocita, kao i parametara inflamacije (C-reaktivnog proteina, feritina, D-dimera i IL-6) kod pacijenata sa COVID-19.

## METODI

U istraživanje je uključeno 100 pacijenata sa potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom hospitalno lečenih u COVID objektima Kliničkog centra Niš u period od septembra 2020. do juna 2021. godine. Pacijenti su, na osnovu aktuelnih Nacionalnih protokola za lečenje pacijenata sa COVID-19,

podeljeni u dve grupe: prezentacija umerene i teške kliničke slike.

Praćene su apsolutne vrednosti leukocita, neutrofila, limfocita, neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR), C-reaktivnog proteina, feritina i D-dimera (referentne vrednosti do 230 ng/ml) prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6.

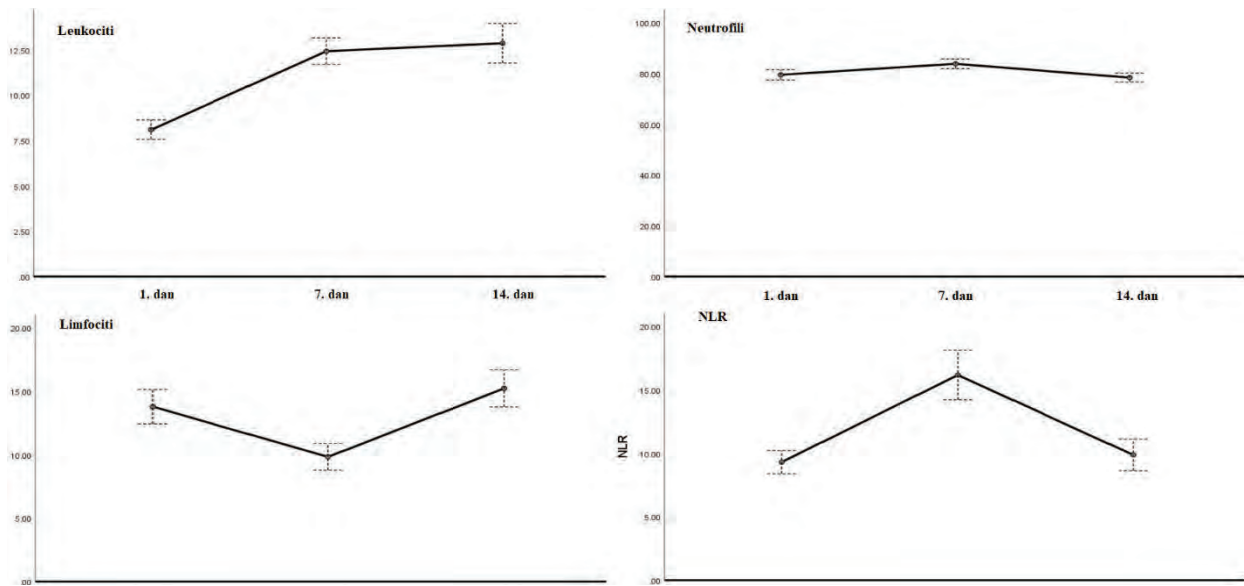
Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom, apsolutnih i relativnih brojeva, a statistička obrada izvršena upotrebom ANOVA Repeated Measures, Mann-Whitney, Hi-kvadrat, Fisherovog testa i univarijantne logističke regresione analize sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu R i RStudio. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu.

## REZULTATI RADA

U ispitivanoj grupi je 58 pacijenata muškog i 42 ženskog pola, prosečne starosti  $62,03 \pm 13,72$  (30-96) godina. Tešku kliničku sliku imalo je 47 pacijenata.

Broj leukocita se statistički značajno menja u periodu praćenja, uz statistički značajan porast sedmog dana ( $p < 0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika u broju neutrofila sedmog u odnosu na prvi i četrnaesti dan ( $p = 0,021$ , odnosno  $p = 0,041$ ). Broj limfocita statistički značajno opada u prvih sedam dana hospitalizacije ( $p = 0,006$ ), nakon čega se beleži statistički značajan porast ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 1).

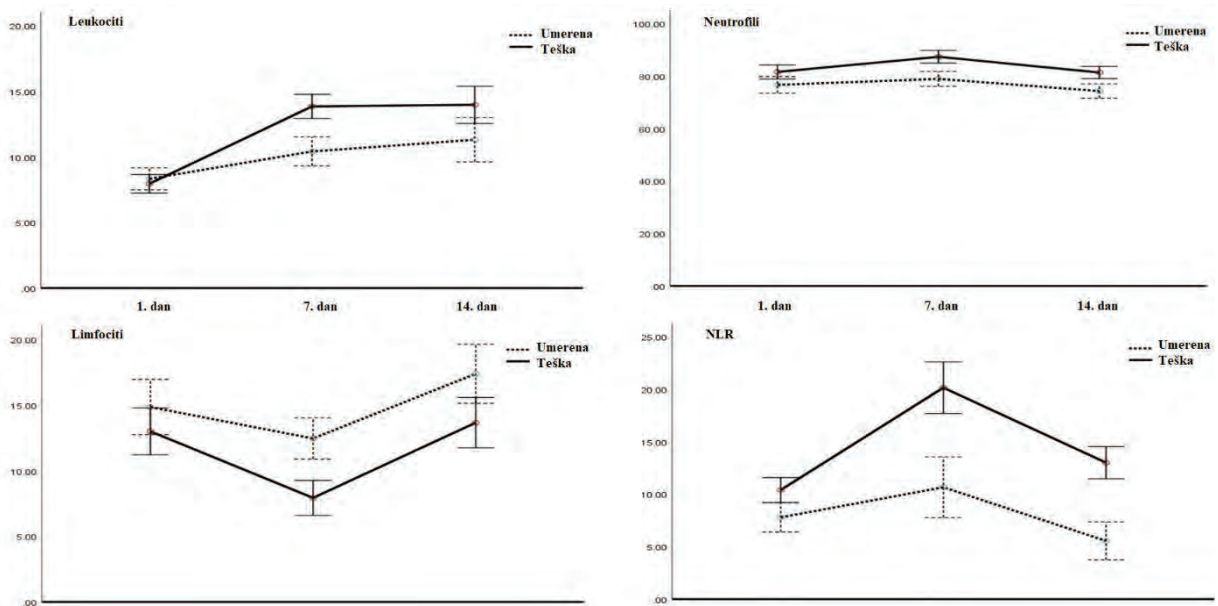
**Grafikon 1.** Broj leukocita ( $\times 10^9/L$ ), limfocita (%), neutrofila (%) i NLR prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije ( $p < 0,05$ ).



Broj leukocita i neutrofila statistički je značajno viši ( $p=0,029$ , odnosno  $p=0,02$ ), a broj limfocita statistički značajno niži sedmog dana kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom ( $p=0,006$ ).

NLR se statistički značajno menja u periodu praćenja ( $p<0,001$ ), smanjujući se u drugoj nedelji hospitalizacije ( $p=0,008$ ), dok je sedmog dana statistički značajno viši kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom ( $p<0,001$ ).

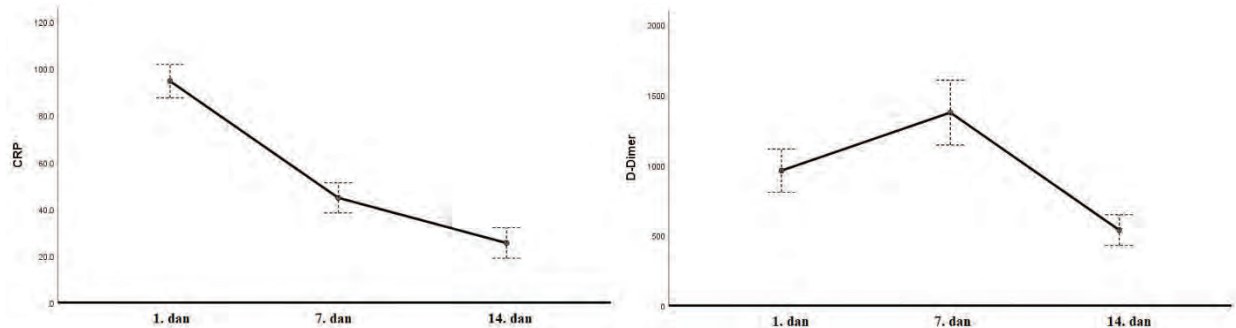
**Grafikon 2.** Uporedni prikaz broja leukocita ( $\times 10^9/L$ ), limfocita (%), neutrofila (%) i NLR prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije kod pacijenata sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom ( $p<0,05$ ).



Vrednosti CRP se statistički značajno smanjuju tokom perioda praćenja. Isto se beleži u praćenju

vrednosti D-dimera koje se u drugoj nedelji hospitalizacije statistički značajno smanjuju ( $p=0,006$ ) (Grafikon 3).

**Grafikon 3.** Vrednosti CRP (mg/L) i D-dimera (ng/ml) prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije ( $p<0,05$ ).



Razlika u vrednostima feritina tokom perioda praćenja nije statistički signifikantna (Tabela 1).

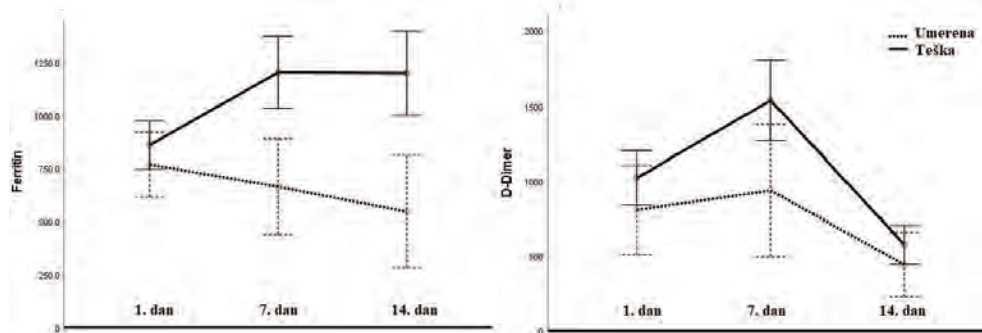
**Tabela 1.** Vrednosti CRP, D-dimera i feritina prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije ( $p<0,05$ ).

Parametar	1. dan	7. dan	14. dan	p
CRP (mg/L)	94,68 ± 59,11	44,80 ± 53,36	25,49 ± 53,87	<0,001
D-dimer (ng/ml)	960,76 ± 932,95	1375,35 ± 1405,82	538,08 ± 667,42	0,003
Feritin (ug/L)	826,36 ± 662,82	1009,27 ± 1014,84	964,90 ± 1188,34	0,348

Vrednosti feritina i D-dimera nakon sedmog dana hospitalizacije (Grafikon 4), kao i inicijalne vrednosti IL-6 su statistički značajno više kod

pacijenata sa teškom kliničkom slikom ( $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,018$ ) (Tabela 2).

**Grafikon 4.** Uporedni prikaz vrednosti feritina (ug/L) i D-dimera (ng/ml) prvog, sedmog i četrnaestog dana hospitalizacije kod pacijenata sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom ( $p<0,05$ ).





**Tabela 2.** Vrednosti CRP, feritina i D-dimera prvog, sedmog i četrnaestog dana, kao i inicijalne vrednosti IL-6 hospitalizacije ( $p < 0,05$ ).

Parametar	Umerena kl. slika	Teška kl. slika	p
<b>CRP</b> 1. dan	84,62 ± 56,88	99,12 ± 56,07	0,196
(mg/L) 7. dan	32,53 ± 43,02	37,32 ± 52,00	0,688
14. dan	17,6 ± 38,63	30,99 ± 61,73	0,934
<b>Feritin</b> 1. dan	792,93 ± 693,97	875,12 ± 760,52	0,524
(ug/L) 7. dan	594,81 ± 346,02	1092,4 ± 1105,37	<b>0,004</b>
14. dan	506,84 ± 356,55	1128,3 ± 1351,83	<b>0,004</b>
<b>D-dimer</b> 1. dan	509,05 ± 538,5	1296,39 ± 2526,43	0,125
(ng/ml) 7. dan	446,13 ± 689,99	1368,53 ± 1458,06	<b>0,001</b>
14. dan	357,16 ± 308,83	634,22 ± 867,72	0,419
<b>IL-6 inicijalno</b> (pg/ml)	1148 ± 6995,24	108,54 ± 156,75	<b>0,018</b>

Povećanje broja leukocita iznad  $12,25 \times 10^9/L$  i NLR iznad 7,08 sedmog dana hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6 više od 40,75 pg/ml predstavljaju prediktore teške kliničke slike (redom:

OR 1,094,  $p=0,036$ , senzitivnost 58,1%, specifičnost 70%; OR 1,08,  $p=0,003$ , senzitivnost 88,2%, specifičnost 44%; OR 1.010,  $p=0,024$ , senzitivnost 61,8%, specifičnost 50%).

## DISKUSIJA

Patogenetski mehanizmi u COVID-19 još uvek nisu potpuno razjašnjeni, ali se razmatranja baziraju na narušenom i neizbalansiranom odgovoru imunskog sistema. Navedeno za posledicu ima snažnu produkciju proinflamatornih citokina čiji je nivo u korelaciji sa stepenom izraženosti simptoma i težinom bolesti (5). Poznato je da su sistemski efekti bolesti posledica oslobađanja citokina u odgovoru na prisustvo inflamatornog i/ili infektivnog stimulusa. Ovo je naročito izraženo u fazi akutne inflamacije koja se karakteriše porastom nivoa CRP, fibrinogena, feritina, serumskog amiloida A, prokalcitonina, kao i porastom broja neutrofila i trombocita, odnosno porastom njihovog odnosa [6].

Povišene vrednosti neutrofilno-leukocitnog odnosa u COVID-19 rezultat su citotoksičnog efekta virusa na limfocite čime je njihova apoptoza

ubrzana, s jedne, kao i porastom broja neutrofila na terenu odgovora na inflamatorne nokse, s druge strane. NLR se može smatrati pouzdanim markerom hospitalnog mortaliteta, dužine hospitalizacije i potrebe za invanzivnom ventilacijom.

Povišene vrednosti D-dimera sugerišu neizbalansiranost procesa koagulacije i mogu se smatrati prediktorima teške kliničke slike i mortalitetima, dok su normalne vrednosti povezane sa niskom verovatnoćom za razvoj komplikacija [7].

Rezultati prethodnih istraživanja pokazuju da su vrednosti NLR, CRP, LDH, feritina, prokalcitonina, fibrinogena i D-dimera povezane sa težom kliničkom slikom, dok nivoi IL-6 na prijemu predstavljaju najbolji prognostički marker negativnog kliničkog ishoda u COVID-19 [7-9].

Navedeni biomarkeri su od značaja za praćenje toka bola i odabir adekvatnog tretmana obolelih od COVID-19.



Značajan broj obolelih razvija fulminantni citokinski odgovor praćen alveolarnom infiltracijom monocita i makrofaga. Nivoi IL-6 su povišeni u više od polovine obolelih, a rezultati studija pokazuju da su povezani sa razvojem respiratorne insuficijencije i neophodnošću ventilatorne podrške, odnosno lošim kliničkim ishodom [10].

Rezultati našeg istraživanja u skladu sa podacima dostupnim u literaturi. Broj leukocita i neutrofila značajno je viši, dok je broj limfocita značajno niži što rezultuje višim neutrofilno-limfocitnim odnosom kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom u drugoj nedelji hospitalizacije. Vrednosti feritina i D-dimera u drugoj nedelji hospitalizacije, kao i inicijalne vrednosti IL-6 su statistički značajno više kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom te se mogu smatrati prediktorima ovakvog kliničkog ishoda.

### ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata zaključujemo da se broj leukocita, neutrofila i limfocita, te neutrofilno-limfocitni indeks, kao i vrednosti D-dimera i feritina u sedmom danu hospitalizacije statistički značajno razlikuju kod pacijenata sa umerenom i teškom formom COVID-19. Navedeni parametri se, uz inicijalne vrednosti IL-6, mogu koristiti kao prediktori težine kliničke slike kod pacijenata obolelih od COVID-19.

Imajući u vidu dostupnost navedenih parametara i činjenicu da se sve više koriste i u rutinskoj kliničkoj evaluaciji, rezultati daljih istraživanja značaja parametara leukocitarne formule i markera inflamacije mogli bi biti od nesumnjivog značaja za donošenje adekvatnih odluka u dijagnostičko-terapijskom postupku pacijenata i sa drugim inflamatornim bolestima pluća.

### LITERATURA

1. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 2020; 94 (5): e02015-9.  
<https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
2. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 727-32.
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
4. Blann AD, Heitmar R. SARSCoV-2 and COVID-19: A Narrative Review. *Br J Biomed Sci* 2022; 79: 10426.  
<https://doi.org/10.3389/bjbs.2022.10426>
5. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silvia J, Sundaram M, et al. Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring in Severe COVID19. *Nature* 2020; 584: 463–9.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
6. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-10>
7. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80 (6): 441–7.  
<https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
8. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1393–9  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
9. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Grazia Gelli AM, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as Prognosticator in Patients With COVID-19. *J Infect* 2020; 81 (3): 452–82.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.008>
10. Aishwarya KM, Monisha A, Lakshmikanthan S, Jagadeesh C, Balasubramaniam R. Utility of various inflammatory markers in predicting outcomes of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience. *Lung India* 2021; 38(5): 448-453.  
[https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_935\\_20](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_935_20)



### Summary

**Introduction:** The pathophysiology of COVID-19 is still not fully understood, but is considered to be the result of strong production of pro-inflammatory cytokines and imbalance of the coagulation process. Based on this, we aimed to examine the significance of monitoring the leukocyte formula and the available inflammation parameters in COVID-19 patients.

**Methods:** The study included 100 patients divided into two groups: with moderate and severe disease. The counts of leukocytes, neutrophils and lymphocytes, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), the values of C-reactive protein, ferritin and D-dimer were monitored on the first, seventh and fourteenth day of hospitalization, as well as the initial values of IL-6. The data were statistically processed with a significance threshold of  $p < 0.05$ .

**Results:** The leukocytes and neutrophils counts change statistically significantly during the follow-up period and differ between the studied groups. CRP and D-dimer values decrease statistically significantly during the follow-up period. The NLR on the seventh day, the values of ferritin and D-dimer after the seventh day of hospitalization, as well as the initial values of IL-6, are statistically significantly higher in patients presenting severe disease. An increase in the number of leukocytes above  $12.25 \times 10^9/L$  and NLR above 7.08 on the seventh day of hospitalization, as well as initial IL-6 values above 40.75 pg/ml are predictors of disease severity.

**Conclusion:** The leukocytes, neutrophils and lymphocytes counts, the neutrophil-lymphocyte ratio, as well as the values of D-dimer and ferritin on the seventh day of hospitalization are statistically significantly different in patients with moderate and severe COVID-19. The mentioned parameters, along with the initial values of IL-6, can be used as predictors of the disease severity in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, disease severity, leukocyte formula, inflammation.

---

### Autor za korespondenciju:

Borislav Božanić

Srbija, 18105 Niš - Palilula, Stanoja Bunuševca br. 16/52

[borislavbozanic@gmail.com](mailto:borislavbozanic@gmail.com)

+381 64 2163446

\* Klinika za pulmologiju Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

\*\* Opšta bolnica Leskovac, Srbija



## DA LI COVID 19 ZNAČI DEPRESIJU I ANSKIOZNOST

Snežana Kutlešić Stević<sup>1</sup>, Ljilja Novaković<sup>1</sup>, Sanja Vujević<sup>1</sup>,  
Drinka Stevandić<sup>1</sup>, Biljana Šarić<sup>1</sup>

**Abstrakt:** *Pandemija teškog akutnog respiratornog sindroma Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) počela je u Kini u decembru 2019. i još uvijek se širi svijetom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), pandemija bolesti korona virusa 2019. (COVID-19) zahvatila je gotovo 500 miliona ljudi širom svijeta, s više od 6 miliona smrtnih slučajeva [1]. Nakon akutne faze COVID-19, uočeni su uporni i dugotrajni simptomi kod pacijenata bez obzira na težinu bolesti [3]. Trajni simptomi kao što su disfunkcija pluća, psihopatološke tegobe i kognitivna oštećenja se nastavljaju mjesecima nakon akutnog COVID-19 [4,5]. Najčešći dugoročne neuropsihijatrijske posljedice su simptomi depresije, anksioznost i kognitivna oštećenja [8]. U ovom radu analizirani su podaci koji su dobijeni testiranjem 130 pacijenata koji su boravili na stacionarnoj pulmološkoj rehabilitaciji na Odjeljenju XI Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „dr Miroslav Zotović“. Za testiranje su korišteni Bekov test anksioznosti, Bekov test depresivnosti i upitnik sa osnovnim podacima i podacima o mentalnom zdravlju prije COVID 19 virusa. Iz ove analize, i ako je obuhvatala mali broj pacijenata može se zaključiti da je 63,83% pacijenata imalo neki od poremećaja raspoloženja iz depresivnog spektra, te da je 68,46% pacijenata imalo anksioznost određenog stepena. Simptomi su bili izraženiji kod pacijentica što je dosadašnjim studijama i potvrđeno. Takođe je utvrđeno da samo 33 pacijenta (25,38%) nije imalo nijedan od poremećaja, dok je 77 pacijenata (59,23%) imala udruženo oba poremećaja. Izolovane poremećaje su imali, 12 pacijenata (9,23%) anksioznost i 8 pacijenata (6,15%) depresiju.*

**KLJUČNE RIJEČI:** Covid 19, anksioznost, depresija

### UVOD

Pandemija teškog akutnog respiratornog sindroma Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) počela je u Kini u decembru 2019. i još uvijek se širi svijetom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), pandemija bolesti korona virusa 2019. (COVID-19) zahvatila je gotovo 500 miliona ljudi širom svijeta, s više od 6 miliona smrtnih slučajeva [1].

Većina pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 je asimptomatska ili ima blage simptome [2]. Međutim, jedan od pet pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 ima teške akutne kliničke manifestacije koje karakteriše sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), teški imunološki odgovor koji dovodi do upalnog i prokoagulantnog stanja i smrti [2]. Nadalje, nakon akutne faze COVID-19, uočeni su uporni i dugotrajni simptomi kod pacijenata bez obzira na težinu bolesti [3]. Trajni simptomi kao što su disfunkcija pluća, psihopatološke tegobe i kognitivna oštećenja se nastavljaju mjesecima nakon akutnog COVID-19

[4,5]. Nacionalni institut za zdravlje i kvalitet njege (NICE) nazvao je ove dugotrajne simptome nakon infekcije "post-COVID-19 sindromom", definišući ih kao nove i/ili uporne znakove i simptome više od 12 sedmica nakon SARS-CoV-2. infekcija [6].

Od širenja pandemije, prijavljene su psihopatološke komplikacije tokom akutne infekcije i u fazi nakon COVID-19 kod preživjelih od COVID-19. Konfuzija, delirijum, depresija, anksioznost i poremećaji spavanja primjećeni su tokom akutne virusne infekcije [7]. Osim akutne infekcije, kao što je ranije uočeno u epidemiji SARS-a i bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS), dugoročne neuropsihijatrijske posljedice COVID-19 sada su navedene kao glavni simptomi post-akutnog COVID-19 sindroma [3]. Najčešći dugoročne neuropsihijatrijske posljedice su simptomi depresije, anksioznost i kognitivna oštećenja [8]. Klinički značajna depresivna psihopatologija prijavljena je kod približno 30-40% pacijenata nakon 1-, 3-, 6- i 12-mjesečnog praćenja nakon infekcije SARS-CoV-2 [9, 10, 11, 12, 13].

Depresija, koju karakteriše depresivno raspoloženje, smanjen interes i kognitivna oštećenja,

negativno utiče na svakodnevni život. Utvrđeno je da i postojeća depresija i depresivni simptomi povezani s COVID-19 utiču na ishod infekcije SARS-CoV-2, povezani su sa većom stopom infekcije, hospitalizacijom, prijedom u jedinicu intenzivne njege i smrtnošću [14, 15]. Mehanizmi koji su u osnovi psihijatrijskih posljedica COVID-19 uglavnom se odnose na imunološki upalni odgovor na virusnu infekciju i naknadnu potencijalnu neuroinflamaciju i na psihološki stresor izazvan infekcijom SARS-CoV-2 [16, 17].

Anksiozni poremećaji su najčešći mentalni poremećaj i bili su vodeći uzrok gubitka zdravlja širom svijeta u 2019. godini, dostigavši približno 301 milion [18]. Karakterišu ga osjećaj anksioznosti i straha, uključujući fobije, generalizovanu anksioznost, paniku i socijalni anksiozni poremećaj [19]. Trajanje simptoma koje tipično doživljavaju ljudi s anksioznim poremećajima okarakterisalo je to kao hronično stanje [20]. Dugoročne posljedice anksioznosti uključuju hemijske promjene u mozgu kao što je povećano oslobađanje hormona stresa, što rezultira povećanom učestalošću ili intenzitetom drugih stanja kao što su vrtoglavica, glavobolja i depresija [21].

Neizvjesnost, poremećaji u svakodnevnim rutinama i zabrinutost za zdravlje i dobrobit porodice i voljenih tokom pandemije COVID-19 vjerovatno su povezani s povećanjem generalizovane anksioznosti [22]. Prethodna studija procijenila je značajnu korelaciju između ljudske mobilnosti i dnevne stope infekcije SARS-CoV-2 s promjenom u učestalosti anksioznog poremećaja [23]. Između 2010. i 2019. godine, broj ljudi koji žive s anksioznim poremećajem porastao je za 11,2 %, što predstavlja otprilike 30 miliona novih slučajeva širom svijeta [18]. U prvoj godini pandemije COVID-19 (od marta 2020. do januara 2021.), identifikovano je približno 76 miliona novih slučajeva anksioznog poremećaja, što predstavlja porast broja slučajeva od 25% [23].

## MATERIJAL I METODE

Instrumenti koji su korišteni u istraživanju su Bekov test anksioznosti, Bekov test depresivnosti i upitnik sa osnovnim podacima i podacima o mentalnom zdravlju prije COVID 19 virusa. Testirani su pacijenti koji su boravili na stacionarnoj pulmološkoj rehabilitaciji na Odjeljenju XI Zavoda

za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „dr Miroslav Zotović“.

1. Bekov test anksioznosti sastoji se od 21-og ajtema. Na svakom ajtemu ispitanik daje odgovor 0 (uopšte nije bilo prisutno) do 3 (mnogo je izraženo ili stalno se dešava). Ukupan skor na testu se dobija zbrajanjem ocjena za svaki simptom, a zatim se na osnovu ukupnog skora ispitanik svrstava u odgovarajuću kategoriju.  
0-9 minimalno (neanksiozni)  
10-16 blago anksiozni  
17-29 umjereno anksiozni  
30-63 teže anksiozni  
Maksimalni skor svih odgovora je 63 i daje stepen opšte anksioznosti.
2. Bekov test depresivnosti- sastoji se od 21-og ajtema pri čemu ispitanik ocjenjuje u kom je stepenu svaki od njih zastupljen, ocjenama od 0-3. Gdje 0 označava odsustvo simptoma, a 3 maksimalnu učestalost. Ukupan skor na testu se dobija zbiranjem ocjena za svaki simptom, a zatim se na osnovu ukupnog skora ispitanik svrstava u odgovarajuću kategoriju  
1-10 u normali  
11-16 blagi poremećaj raspoloženja (disforija)  
17-20 granična klinička depresija  
21-30 umjerena klinička depresija  
31-40 ozbiljna klinička depresija  
Preko 40 ekstremna depresija
3. Upitnik sa osnovnim podacima i podacima o mentalnom zdravlju prije COVID 19 virusa.

## REZULTATI RADA

U našem istraživanju je učestvovalo 130 pacijenata, od toga 65 pacijenata muškog i 65 pacijenata ženskog pola. Najveći broj pacijenata je bio starosne dobi od 51 do 65 godina (58 pacijenata-44,60%), dok je starosna dob od 31 do 50 i starosna dob preko 65 godina bila podjednako zastupljena (po 36 pacijenta odnosno 27,70%).



Iz upitnik sa osnovnim podacima i podacima o mentalnom zdravlju prije COVID 19 virusa dobije se informacija da je samo 12 pacijenata (9,23%) koristilo psihijatrijsku terapiju prije infekcije Covid 19 virusom, dok 118 pacijenata (90,77%) nije imala psihičkih poteškoća.

Iz istog uputnika se dobije podatak o prosječnom trajanju hospitalizacije, najveći broj pacijenata je hospitalizovan u periodu od 8 do 20 dana (59 pacijenata – 45,38%), potom hospitalizacija do 7 dana (54 pacijenta- 41,54%), dok je najmanji broj hospitalizovan duže od 20 dana (17 pacijenata- 13,07%).

Strah od infekcije COVID 19 virusom izražen u malom stepenu je imalo 65 pacijenata- 50 %, strah od infekcije nije imalo 43 pacijenta- 33,10%, dok je jako izražen strah imalo 22 pacijenta 16,90%.

Veliki broj pacijenata je zahtijevao suplementaciju kiseonikom, 68 pacijenata- 52,30%, 8 pacijenata, 6,15 % je zahtijevalo mehaničku ventilaciju, dok 54 pacijenta- 41,54% pacijenata nije zahtijevalo ništa od navedenog.

#### **Bekov test depresije pokaže:**

Odsustvo simptoma je imalo 6 pacijenata (4,61%)

U normalni – 41 pacijent (31,53%), 53,66% žena i 53,66% muškaraca

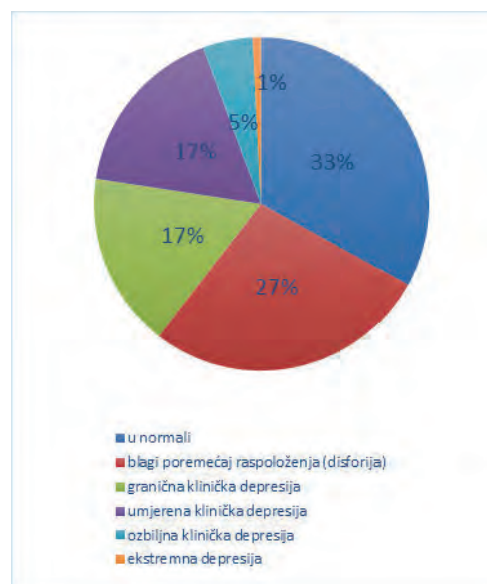
Blagi poremećaj raspoloženja (disforija)- 34 pacijenta (26,15%), podjednako zastupljena kod muškaraca i žena

Granična klinička depresija- 21 pacijent (16,15%), 57,14% žena i 42,86% muškaraca

Umjerena klinička depresija – 21 pacijent (16,15%), 52,38% žena i 47,62% muškaraca

Ozbiljna klinička depresija- 6 pacijenata (4,61%), 66,67% muškaraca i 33,33% žena.

Ekstremna depresija – 1 pacijent (0,77%), muškarac



Iz čega se može zaključiti da je 63,83% pacijenata imalo neki od poremećaja raspoloženja iz depresivnog spektra. Znaci granične i umjerene depresije su bili izraženiji kod osoba ženskog pola, dok su simptomi ozbiljne depresije bili izraženiji kod muškog pola. Dok je znake ekstremne depresije imao samo jedan pacijent.

#### **Bekov test anksioznosti pokaže:**

Neanksiozni- 41 pacijent (31,54%), 61% muškaraca i 39% žena.

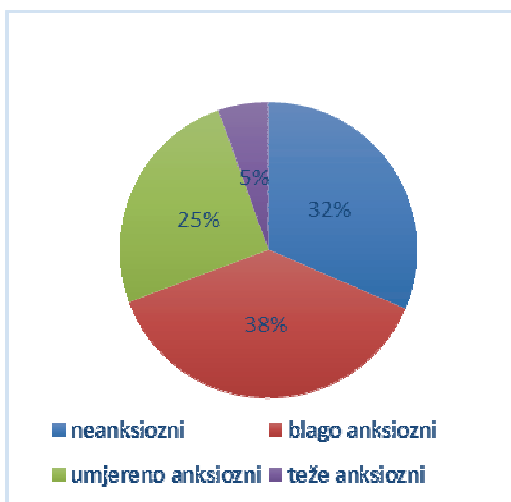


Blago anksiozni- 49 pacijenata (37,70%), 59,18% žena i 40,82% muškaraca

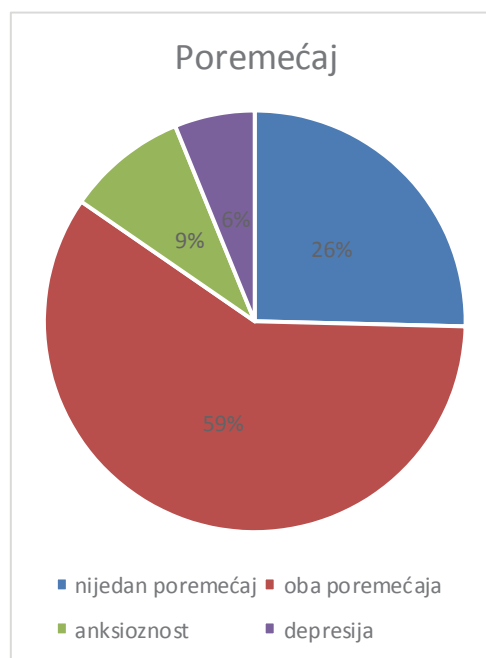
Umjereno anksiozni- 33 pacijenta (25,40%), 54,55% žena i 45,45% muškaraca

Teže anksiozni- 7 pacijenata (5,36%), 57,14% muškaraca i 42,86% žena

Iz čega možemo zaključiti da je 68,46% pacijenata imalo anksioznost nekog stepena. Kao i kod depresije anksioznost blažeg i umjerenog stepena je bila prisutnija kod osoba ženskog pola, dok je teži stepen anksioznosti bio diskretno prisutniji kod osoba muškog pola.



Uočeno je da 33 pacijenta (25,38%) nije imalo nijedan od poremećaja, dok je 77 pacijenata (59,23%) imala udruženo oba poremećaja. Izolovane poremećaje su imali, 12 pacijenata (9,23%) anksioznost i 8 pacijenata (6,15%) depresiju.



## DISKUSIJA

Analiza dosadašnjih studija je otkrila da se prevalenca klinički relevantnih simptoma depresije među preživjelim od COVID-19 uglavnom kretala od 21% [8] do 45% [24]. Prema postojećim dokazima, pacijentice će vjerovatno imati veću prevalencu simptoma depresije (zbirna prevalenca između 46% i 50%) u poređenju sa muškim kolegama (zbirna prevalenca između 32% i 39%) [24, 26]. Osim toga, težina COVID-19 uticala je na stopu depresivnih simptoma. Deng i kolege su otkrili povećanu učestalost simptoma depresije među hospitalizovanim pacijentima (48%) u poređenju sa ambulantnom populacijom (35%) [24]. Dong et al. pokazao je izraženije simptome depresije među teško bolesnim pacijentima (66,3%) u poređenju sa onima koji su bili klinički stabilni (30,9%) [25].

Štaviše, Dong i kolege dali su detaljnu narativnu sintezu faktora rizika za simptome depresije, ističući da i socio-demografske i fiziološke karakteristike mogu promovisati depresivnu psihopatologiju kod preživjelih od COVID-19 [25]. Među njima, nedostatak socijalne podrške zajedno s prisilnom izolacijom nakon uklanjanja virusa, nizak nivo obrazovanja ili visoka obrazovna kvalifikacija čini se da značajno



povećavaju vjerovatnoću simptoma depresije nakon infekcije. Zanimljivo je da je široka izloženost medijima u pokušaju prikupljanja informacija o širenju virusa takođe negativno uticala na simptome depresije. Isto tako, abnormalni početni nivoi inflamatornih markera kao što su C-reaktivni protein (CRP), interleukin (IL) 1- $\beta$  i kortizol učinili su pacijente sa COVID-19 podložnijim simptomima depresije u subakutnim fazama bolesti, što ukazuje na osnovni imunološki doprinos [25].

Kada se uzme u obzir epidemiološko opterećenje simptomatologije post-COVID-19 depresije u različitim stadijumima bolesti, uključene meta-analize daju nestabilne procjene, pri čemu postotak pogođenih otpuštenih pacijenata oscilira između 14 i 52% [25, 26]. Daljnji pregledi preživjelih od COVID-19 koji su primili konkretnu naknadnu psihijatrijsku procjenu pokazuju stopu simptoma depresije koja se kreće između 21 i 33,7% [8, 25]. Što se tiče procjene depresivnih manifestacija prema težini, dvije meta-analize su dosljedno prijavljivale povišenu incidencu blage (stopa od 29-33%), umjerene (stope od 14-17%) i teške simptomatologije depresije (stop od 7- 10%) [24, 26].

Primjetno je da su oni koji su bili zaraženi SARS-CoV-2 bili podložniji razvoju simptoma depresije (zbirna prevalenca od 41,7%) nego zdravstveni radnici (zbirna prevalenca od 31%) i opšta populacija (zbirna prevalenca od 31,5%) tokom COVID-a -19 epidemija [28]. Štoviše, procjene prevalencije ukazuju na značajan porast tereta depresivne psihopatologije kod preživjelih od COVID-19 u poređenju sa stopama simptoma depresije prije pandemije među hospitalizovanim i nehospitalizovanim pacijentima pogođenim drugim bolestima [29, 30].

Upotreba različitih skala istraživanja, dizajna istraživanja i kriterijuma za uključivanje najvjerovatnije doprinosi neskladu u procjenama prevalencije [24, 26, 28]. Konačno, nedostatak sistematskog pristupa u definisanju vremenske tačke praćenja za procjenu simptoma depresije kod preživjelih od COVID-19 čini izazovom donošenje preciznijih zaključaka. Ove slabosti, međutim, ne umanjuju glavni nalaz da obim depresivnih

simptoma nakon COVID-19 znatno premašuje epidemiologiju prije pandemije ovog nepovoljnog psihopatološkog stanja [11, 28, 31]. Definisane su ranjive grupe na koje bi kliničari trebali obratiti posebnu pažnju, kao što su žene, kritično bolesni pacijenti i oni koji sebe doživljavaju kao osobe koje imaju nisku socijalnu podršku [24, 25, 26]. Unatoč tome što većina preživjelih od COVID-19 doživljava blage i umjerene simptome depresije, kao što je ranije objavljeno [24, 26], ekstenzivno napredovanje ljudi koji imaju simptome depresije predstavlja ozbiljan fenomen koji zaslužuje da se njime pozabave službe za mentalno zdravlje.

Na osnovu sistemskog pregleda i metanaliza iz decembra 2022. godine u koju su uključene 194 studije, a obuhvatale su preko 2 miliona pacijenata došlo se do saznanja da je oko 35% pacijenata ispoljilo anksioznost tokom pandemije COVID-19, što predstavlja otprilike 851.000 ljudi sa ovim stanjem širom sveta. Takođe je otkriveno da je >500.000 učesnika patilo od blagog nivoa anksioznosti (15,45 %), a 112.000 (5,65 %) je patilo od izuzetno teškog nivoa anksioznosti. Nisu uočene razlike u prevalenci anksioznosti na osnovu prihoda zemalja. Pokazano je da su studije koje su koristile STAI skalu pokazale veću prevalenciju anksioznosti, dok su one sa GAD-2 pokazale nižu prevalenciju. Takođe nedavna meta-analiza sa 48 studija procijenila je dodatnih 76,2 miliona slučajeva anksioznih poremećaja, uzrokujući >44,5 miliona životnih godina invalidnosti [22].

Sve u svemu, rezultati sugerišu da je jedna od tri osobe širom svijeta patila od anksioznog poremećaja tokom pandemije COVID-19. Do sada kriva oboljelih i smrtnih slučajeva u većini zemalja je oslabila ili čak opala. Međutim, dugoročne posljedice ovog brzog porasta prevalencije anksioznosti još uvijek su nepoznate. Visoka prevalenca anksioznih poremećaja i povezana prekomjerna smrtnost imaju ogroman uticaj na javno zdravlje [32]. Na primjer, ljudi s anksioznim poremećajima češće pate od drugih hroničnih stanja kao što je depresija. Takođe, ljudi s anksioznim poremećajem imaju tri do pet puta veću vjerovatnoću da odu ljekaru i šest puta češće da će biti hospitalizovani zbog psihijatrijskih poremećaja nego pojedinci bez anksioznosti. Osim toga, uporni



simptomi infekcije COVID-19, takođe poznati kao dugotrajni COVID-19, mogu pogoršati uticaj pandemije na mentalno zdravlje na populacijskom nivou. Studija protokola predložena za procjenu ove interakcije i budući rezultati mogu potvrditi ovu hipotezu [33]. S druge strane, farmakološki i nefarmakološki tretmani anksioznih poremećaja su široko priznati. Nadalje, javne politike i kampanje za poboljšanje svijesti o anksioznom poremećaju treba poticati kako bi se smanjila stigma i omogućio adekvatan pristup dijagnozi i liječenju.

Ne uočava se značajna povezanost između prevalencije anksioznog poremećaja i prihoda zemalja [18,19,23]. Istraživanje sa podacima Global Burden of Disease Study pokazalo je najveću prevalenciju anksioznog poremećaja u zemljama sa srednjim socio-demografskim indeksom (kompozitni pokazatelj dohotka po glavi stanovnika, godina obrazovanja i plodnosti). Međutim, nisu uočene razlike u prevalenciji anksioznosti u bilo kojoj drugoj kategoriji socio-demografskih indeksa [18]. Iako nije uočena razlika u prevalenciji anksioznih poremećaja između zemalja niskog, srednjeg i visokog dohotka, potrebne su kampanje podizanja svijesti za prepoznavanje i demistificiranje anksioznih poremećaja, posebno u zemljama niskog i srednjeg nivoa. Poznato je da su faktori povezani s pandemijom COVID-19, uključujući gubitak prihoda i radnih mjesta, bili izraženiji u nepovoljnijim populacijama [34]. Osim toga, stanovništvo iz regija s visokim prihodima ima veću samosvijest o simptomima anksioznosti, višu stopu dijagnoze anksioznih poremećaja i poboljšan pristup efikasnim tretmanima [18]. Stoga se preporučuju strategije za smanjenje tereta anksioznosti, posebno u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom. Očekuje se da će rana prevencija biti vrlo isplativa jer će nadoknaditi funkcionalna oštećenja povezana s anksioznim poremećajima [35].

## ZAKLJUČAK

Iz ove analize, i ako je obuhvatala mali uzorak pacijenata može se zaključiti da je 63,83% pacijenata imalo neki od poremećaja raspoloženja iz depresivnog spektra, te da je 68,46% pacijenata imalo anksioznost određenog stepena. Simptomi su bili izraženiji kod pacijentica što je dosadašnjim studijama i potvrđeno. S obzirom na alarmantnu prevalenciju depresivnih i anksioznih simptoma nakon COVID-19 i njihov uticaj na globalno funkcionisanje, prema trenutnoj literaturi [3], trebalo bi implementirati usluge praćenja osoba koje su preživjele COVID-19 kako bi se pratilo mentalno zdravlje i osiguralo rano liječenje.

## LITERATURA

1. Organization WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022. p. <https://covid19.who.int/>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
4. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
6. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X).
7. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*.



- 2020;7(7):611–27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
6. Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, Al-Sayegh T, Mansour A. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021. <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1993924>.
  7. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Bravi B, Poletti S, Furlan R, et al. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors. *J Psychiatr Res*. 2021;22(145):118–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.031>.
  8. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;94:138–47; <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>.
  9. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416–27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).
  10. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–40. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
  11. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600; <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
  12. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):797–812. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00232-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00232-7).
  13. Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, Lee Y, Nasri F, Xiong J, et al. Association between mood disorders and risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatr*. 2021;78(10):1079–91. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1818>.
  14. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
  15. Passavanti M, Argentieri A, Barbieri DM, Lou B, Wijayaratra K, Foroutan Mirhosseini AS, et al. The psychological impact of COVID-19 and restrictive measures in the world. *J Affect Disord*. 2021;15(283):36–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.020>.
  16. Yang X., Fang Y., Chen H., Zhang T., Yin X., Man J., Yang L., Lu M. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Epidemiol. Psychiatr. Sci*. 2021;30 doi: 10.1017/S2045796021000275. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  17. World Health Organization Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet] 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610> [cited 2022 Apr 3]. Available from:
  18. Cheng P., Xia G., Pang P., Wu B., Jiang W., Li Y.T., Wang M., Ling Q., Chang X., Wang J., Dai X., Lin X., Bi X. COVID-19 epidemic peer support and crisis intervention via social media. *Community Ment. Health J*. 2020;56(5):786–792. doi: 10.1007/s10597-020-00624-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  19. Racine N., McArthur B.A., Cooke J.E., Eirich R., Zhu J., Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(11):1142–1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  20. Santomauro D.F., Mantilla Herrera A.M., Shadid J., Zheng P., Ashbaugh C., Pigott D.M., Abbafati C., Adolph C., Amlag J.O., Aravkin A.Y., Bang-Jensen B.L., Bertolacci G.J., Bloom S.S., Castellano R., Castro E., Chakrabarti S., Chattopadhyay J., Cogen R.M., Collins J.K., Dai X., Dangel W.J., Dapper W., Deen A., Erickson M., Ewald S.B., Flaxman A.D., Frostad J.J., Fullman N., Giles J.R., Giref A.Z., Guo G., He



- J., Helak M., Hulland E.M., Idrisov B., Lindstrom A., Linebarger E., Lotufo P.A., Lozano R.A., Magistro B., Malta D.C., Månsson J.C., Marinho F., Mokdad A.H., Monasta L., Naik P., Nomura S., O'Halloran J.K., Pasovic M., Ostroff S.M., Penberthy L., Reiner R.C., Jr., Reinke G., Ribeiro A.L.P., Sholokhov A., Sorensen R.J.D., Varavikova E., Vo A.T., Walcott R., Watson S., Wiysonge C.S., Zigler B., Hay S.I., Vos T., Murray C.J.L., Whiteford H.Á., Ferrari A.J. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. [PMCID] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Matthew P., Joanne M., Patrick B., Isabelle B., Tammy H., Cynthia M., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. *26th Cochrane Colloquium, Santiago, Chile*. Vol. 0. 2021. PRISMA 2020 statement: updated guidelines for reporting systematic reviews and meta analyses. (0) [CrossRef] [Google Scholar]
22. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>.
23. Dong F, Liu HL, Dai N, Yang M, Liu JP. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord*. 2021;1(292):172–88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.060>.
24. Liu C, Pan W, Li L, Li B, Ren Y, Ma X. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among patients with COVID-19: A meta-analysis of quality effects model. *J Psychosom Res*. 2021;147:110516; <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110516>.
25. Soltani S, Tabibzadeh A, Zakeri A, Zakeri AM, Latifi T, Shabani M, et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2021;32(3):351–61. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0108>.
26. Wu T, Jia X, Shi H, Niu J, Yin X, Xie J, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;15(281):91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>.
27. Walker J, Burke K, Wanat M, Fisher R, Fielding J, Mulick A, et al. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med*. 2018;48(14):2285–98. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000624>.
28. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e017173. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>.
29. Collaborators C-MD. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7).
30. Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med*. 2002;21(11):1539–1558. [PubMed] [Google Scholar]
31. Merikanto I., Dauvilliers Y., Chung F., Holzinger B., De Gennaro L., Wing Y.K., Korman M., Partinen M., 2nd ICOS members Disturbances in sleep, circadian rhythms and daytime functioning in relation to coronavirus infection and long-COVID - a multinational ICOS study. *J. Sleep Res*. 2022;31(4) [PubMed] [Google Scholar]
32. Schwarzer G. 2016. General Package for Meta-Analysis. [Google Scholar]
33. Wells G., Shea B., O'Connell D., Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute. 2000. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) [cited 2019 Nov 9].



---

**ABSTRACT:** *The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic started in China in December 2019 and is still spreading around the world. According to the World Health Organization (WHO), the 2019 corona virus disease (COVID-19) pandemic has affected almost 500 million people worldwide, with more than 6 million deaths [1]. After the acute phase of COVID-19, persistent and long-lasting symptoms have been observed in patients regardless of the severity of the disease [3]. Persistent symptoms such as lung dysfunction, psychopathological complaints, and cognitive impairment persist for months after acute COVID-19 [4,5]. The most common long-term neuropsychiatric consequences are symptoms of depression, anxiety and cognitive impairment [8]. In this paper, the data obtained by testing 130 patients who were in inpatient pulmonary rehabilitation at Department XI of the Institute for Physical Medicine and Rehabilitation "dr. Miroslav Zotović" were analyzed. Beck's anxiety test, Beck's depression test and a questionnaire with basic data and data on mental health before the COVID 19 virus were used for testing. From this analysis, even if it included a small sample of patients, it can be concluded that 63.83% of patients had one of the mood disorders from the depressive spectrum, and that 68.46% of patients had anxiety of a certain degree. Symptoms were more pronounced in female patients, which has been confirmed by previous studies. It was also determined that only 33 patients (25.38%) had none of the disorders, while 77 patients (59.23%) had both disorders combined. Isolated disorders were 12 patients (9.23%) with anxiety and 8 patients (6.15%) with depression.*

**KEY WORDS:** *Covid 19, anxiety, depression,*

---

<sup>1</sup> *Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „dr Miroslav Zotović“ Banja Luka*

## METABOLIC SYNDROME (METS) AS ONE OF THE MAJOR COMORBIDITIES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Daniela Buklioska Ilievska<sup>12</sup>, Marjan Baloski<sup>23</sup>, Jane Bushev<sup>23</sup>, Jordan Minov<sup>12</sup>, Ivana Mickovski<sup>21</sup>, Irena Gigovska Dimova<sup>23</sup>, Natasha Eftimovska Otovikj<sup>12</sup>, Radmila Milosheska<sup>2</sup>

**Aim:** We aimed to investigate the association between COPD and MetS, the relation to the severity of airflow limitation.

**Methods:** This is a cross-sectional study including 220 patients with initially diagnosed COPD (IG), aged 40 to 75 years and 58 non-COPD subjects matched by age, smoking status, body mass index, as controls (CG). All study participants underwent anthropometric measurements, fasting blood sugar (FBS), lipid profile, pulmonary evaluation (dyspnea severity assessment, baseline and post-bronchodilator spirometry, gas analyses, chest X-ray).

**Results:** Results presented statistically significant difference in presence of MetS in COPD patients compared to controls (32.27% vs 10.34%;  $P=0.0009$ ). According to the GOLD classification, the frequencies of MetS in COPD patients were categorized in stages I, II, III, IV (17.54%, 37.10%, 34.62%, 40.82%, respectively). The proportion of patients with increased glycemic values was: a) GOLD1 - 18 (31.58%); b) GOLD 2 - 32 (51.61%); c) GOLD3 - 29 (55.77%); and d) GOLD4 - 31 (63.27%). There was no significant difference between IG and CG patients regarding HDL level. According to arterial hypertension the highest proportion was observed in GOLD3 - 22 (42.31%) followed by GOLD4 - 20 (40.82%), and GOLD3 - 22 (35.48%), smallest in GOLD1 - 17 (29.82%).

**Conclusion:** We found higher prevalence of MetS in patients with COPD even in early COPD stages compared to non-COPD. Our findings suggest an urgent need to develop comprehensive strategies for prevention, screening and start of treatment in early stage.

**Key words:** COPD, metabolic syndrome, dyslipidemia, obesity.

### INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive inflammatory lung disease that causes obstructed airflow limitation from the lungs. COPD is currently the third leading cause of death worldwide presented by persistent, chronic inflammation of the airway, damage of the alveoli, and bronchoconstriction [1]. The underlying cause of COPD is the inflammatory response to inhaled particles (cigarette smoke, air pollution) which have a wide range of destructive consequences [2]. Airway inflammatory process is responsible for influx of inflammatory factors into the vessels and spreading in different tissues and organs which leads to extrapulmonary manifestations like cardiovascular comorbidity, musculoskeletal damage, osteoporosis, psychological manifestations, and metabolic syndrome (MetS) [3]. Cardiovascular complications are the main risk factor for hospitalization and death in patients with COPD. Hypoxia lead to pulmonary vasoconstriction,

pulmonary hypertension, enlarged afterload in right ventricle, compensatory right ventricular hypertrophy and dilatation, left ventricular dysfunction, and cor pulmonale [3, 4]. On the other side tobacco smoke is a risk factor for systemic inflammation which leads to atherosclerosis, thrombosis and organ aging [3]. The most important metabolic comorbidities of COPD are: MetS and diabetes mellitus type 2 (T2DM) [1]. The MetS is found to be more frequent in COPD. Many inflammatory mediators are detected in COPD patients in sputum, blood, broncho-alveolar specimen indicating the presence of persistent, low-grade systemic inflammation as a major risk factor for both COPD and MetS [5]. MetS is a complexity of abdominal obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, and hyperlipidemia [elevated triglycerides (TRG) and low levels of high-density lipoprotein (HDL) and/or elevated cholesterol (CHOL)]. MetS may induce atherosclerosis, also increases the possibility to develop type 2 diabetes [6]. There are many published data suggesting that MetS is more frequent in COPD than in population



without respiratory disease. These diseases share similar underlying mechanisms of cigarette smoking, obesity (especially neck obesity), corticosteroid usage (promotor of central obesity, retention of fluids), physical inactivity, hypoxia and oxidative stress [7]. These comorbidities, especially CVD, T2DM, and MetS, are associated not only with a higher risk of hospitalization and mortality but also with the increased economic burden of COPD. The management of patients with COPD must include the identification and treatment of its comorbidities, as these have a significant impact on COPD prognosis [4]. World Health Organization (WHO) in 1998, proposed the definition MetS instead of previous Syndrome X, Reaven Sy, insulin resistance etc. The MetS prevalence has epidemic prevalence, 20-25% of population in United States and Australia has been diagnosed with MetS [8]. The incidence of MetS often parallels the incidence of obesity and incidence of T2DM (one of the outcome of MetS). According to NHANES data, during 1988–2010, average BMI in USA increased by 0.37% per year in both men and women and waist circumference (WC) increased by 0.37 and 0.27% per year in women, respectively [9]. The aim of this study was to assess the prevalence of MetS in COPD patients and the relation to the severity of airflow limitation.

## MATERIAL AND METHODS

### *Study design and setting*

Frequency of MetS in newly diagnosed patients with COPD and non-COPD controls was conducted in the period 2018-2020 as a cross-sectional analysis.

### *Study approval*

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty, protocol number 03-2237/5/21.05.2018.

### *Informed consent*

Written informed consent was obtained from all participants.

### *Study subjects*

Study subjects represented 278 participants separated in Investigated Group (IG) composed of 220 (79.1%) patients with initial diagnosis of COPD

and 58 (20.9%) controls where COPD was excluded (CG). Controls were matched to IG by gender, body mass index (BMI), age and smoking history. Before entering the study all subjects signed informed consent.

Inclusion criteria for IG: age 40-75 years old, initial diagnosis of COPD based on GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), active or ex-smokers (>10 pack-years), signed informed consent. Exclusion criteria for IG: age < 40 years and >75 years, other chronic pulmonary diseases (bronchiectasis, asthma, active tuberculosis, pulmonary fibrosis, sarcoidosis, lung cancer), chronic diseases in liver, kidneys, anemia, patients that refused participation, spirometry contraindications. Inclusion criteria for CG: age 40-75 years, active or ex-smokers (>10 pack-years), clinically stable, with normal functional pulmonary tests, without diagnosed lung diseases, who agreed to participate.

### *Study protocol*

In this included cross-sectional analysis was included lung and metabolic evaluation. According to World Health Organization (WHO) criteria, smoking history of the subjects was implemented for classification as current and former smokers [10]. European Community for Coal and Steel questionnaire (ECCS - 87) and European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire was included to analyze subject's symptoms during the last year (cough, chest tightness, wheezing, dyspnea, phlegm) [11, 12].

### *Respiratory analysis*

The pulmonary evaluation was composed of spirometry (pre- and post-bronchodilator), dyspnea severity, gas analysis, chest radiography.

British Medical Council Dyspnea Scale was used for dyspnea severity assessment [15]. Baseline spirometry (pre-bronchodilator) analyzed forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), FEV<sub>1</sub>/FVC, maximal expiratory flow at 75%, 50%, 25%, and 25-75% of FVC (MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25</sub>, and MEF<sub>25-75</sub>), according to European Respiratory Society (ERS) and ATS (American Thoracic Society).

Irreversible bronchoconstriction was defined if post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC index stayed < 70%. The degree of FEV<sub>1</sub> reversibility was expressed as % FEV<sub>1</sub> reversibility ( $[(\text{post-bronchodilator FEV}_1 - \text{pre-bronchodilator FEV}_1) / \text{pre-bronchodilator FEV}_1 \times 100]$ ) [13]. Presence of fixed bronchoconstriction, post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, in the participants with anamnesis of chronic cough or a production of sputum, dyspnea, risk factors exposition (smoke from home cooking, cigarette smoke, heating fuels, occupational chemicals and dust) were criteria for diagnosis of COPD. According the degree of bronchoconstriction, COPD subjects were divided in GOLD 1 (mild), GOLD 2 (moderate), GOLD 3 (severe), and GOLD 4 (very severe) [1, 13, 14]. GOLD 1 (FEV<sub>1</sub> > 80% of the predicted value), GOLD 2 (FEV<sub>1</sub> > 50% but < 80% of the predicted value), GOLD 3 (FEV<sub>1</sub> > 30% but < 50% of the predicted value), and GOLD 4 (FEV<sub>1</sub> < 30% of the predicted value) [1].

#### Metabolic evaluation

According to American Heart Association (AHA), MetS is defined by the presence of five criteria:

1. Presence of T2DM, or glucose > 6.5 mmol/L, or 2 h glucose > 7.8 mmol/L;
2. HDL < 1.03 mmol/L in men, < 1.3 mmol/L in women;
3. TRG > 1.7 mmol/L;
4. Waist circumference > 102cm (men) or > 88cm (women) or BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>;
5. Arterial blood pressure > 130/85 mmHg [15].

Biochemical tests, i.e. determination of serum CHOL, HDL and LDL (low density lipoprotein) values, serum TRG and glycaemia were performed on the ARCHITECT c4000 device (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA). Reference values of serum CHOL 4.2 - 5.2 mmol/L, HDL 1.0 - 2.0 mmol / L, LDL 2.2 - 3.7 mmol / L, TRG 0.30 - 1.70 mmol / L and for glycaemia 4.1 - 5.9 mmol / L. Subjects with serum CHOL values > 5.2 mmol / L and/or serum TRG values > 7 mmol / L, as well as those with data from the medical documentation on diagnosed hyperlipidemia and use of hypolipemic agents (statins or fibrates) are considered subjects with dyslipidemia.

#### Statistical analysis

1. Statistical analysis was done with using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0 for Windows. Analyses of the data included testing the differences in prevalence, comparison of the means, and testing the association mentioned above. Continuous variables were expressed as mean values with standard deviation (SD), and the nominal variables as numbers and percentages, so the comparison between them was performed with the Pearson Correlation Test. The significance level (*P*-value) of less than 0.05 was considered as statistically significant [4, 11].

#### RESULTS

Analysis of the parameters of interest in IG and CG presented similarities according to sex, smoking status, mena BMI, age. The mean age of IG subjects was 65.1±6.8 [95% CI (64.2–65.9)] years with a min/max age of 45/78 years. The analysis indicated that 50% of respondents in the IG were older than 65 years for Median (IQR)=65 (59-70). Among CG subjects, the mean age was 58.55±13.44 [95% CI (58.6 – 62.7)] years, with a min/max age of 45/76, and 50% of subjects older than 59 years for Median (IQR)=59 (56-67).

The mean values of spirometry parameters (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) were significantly lower in IG than in CG (Table 1).

**BMI** – to assess nutrition was used, which was calculated as body weight (kg) / body height (m<sup>2</sup>). The analysis indicated an irregular distribution of frequencies for the obtained values of BMI (kg/m<sup>2</sup>) for Shapiro-Wilk  $W=0.9746$ ;  $p=0.00007$ , which is why appropriate non-parametric statistical tests were used for the analyses. For  $p>0.05$ , no significant difference was determined between the four subgroups of IG in terms of BMI level (Kruskal- H test: Chi-square (3) = 1.735;  $p = 0.6291$ ) (Table 2, Figure 1).

According to the international reference values for BMI, the subjects were divided into three nutrition groups, namely: a) normal nutrition; b) overweight; and c) obesity (Table 3). International cut-off values defined for normal (<25 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25-



29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obese (>30 kg/m<sup>2</sup>) were used to group the quantitative values of BMI. According to Table 3, the distribution according to nutrition (normal, overweight, obese) was consistent for: a) GOLD1 – 24 (42.1%) vs. 29 (50.9%) vs. 4 (7%); b) GOLD2 – 26 (41.9%) vs. 30 (48.4%) vs. 6 (9.7%); c) GOLD3 – 26 (50%) vs. 19 (36.5%) vs. 52 (23.6%); d) GOLD4 – 26 (53.1%) vs. 17 (34.7%) vs. 6 (12.2%); e) IG - 102 (46.4%) vs. 95 (43.2%) vs. 23 (10.4%); and f) CG-15 (25.9%) vs. 37 (63.8%) vs. 6 (10.3%). For  $p > 0.05$ , the analysis did not indicate a significant association between the nutrition of the subjects and the subgroup (GOLD 1 → GOLD 4) to which they belonged (Fisher Freeman Halton test:  $p = 0.5558$ ). The analysis between the two groups of IG/CG indicated that, for  $p < 0.05$ , there is a significant association between nutrition and the group to which the subjects belong (Pearson Chi-square test:  $X^2 = 8.691$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.0129$ ). CG subjects were 2.648 times more likely to be overweight than normally fed compared to IG [OR=2.65 (1.37–5.13) 95% CI]. For  $p > 0.05$ , there was no significant association between the group where the subjects belonged and obese/normal BMI status.

For  $p < 0.05$ , the analysis indicated a significant difference between the four subgroups of IG regarding the serum **TRG level** (Kruskal-Wallis test:  $H(3) = 12.842$ ;  $p = 0.005$  (Table 4). This significance was due to the significantly lower level of TRG in GOLD4 compared to: a) GOLD1 (Mann-Whitney U Test:  $Z = 3.213$ ;  $p = 0.001$ ).

The proportion of patients with increased **glycemic values** was in: a) GOLD1 - 18 (31.58%); b) GOLD 2 - 32 (51.61%); c) GOLD3 - 29 (55.77%); and d) GOLD4 - 31 (63.27%). For  $p < 0.05$ , a significant association was determined between the subgroup of IG to which the subjects belonged and the glycemic status for the Pearson Chi-square test:  $X^2 = 11.943$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.0076$ . For  $p > 0.05$ , there was no significant difference between IG and CG patients regarding **HDL level** (Mann-Whitney U Test:  $Z = 1.127$ ;  $p = 0.068$ ).

Subgroups and groups of subjects were also analyzed according to the presence of **arterial hypertension**, where the highest proportion was observed in GOLD3 - 22 (42.31%) followed by GOLD4 - 20 (40.82%), and GOLD3 - 22 (35.48%), as well as the smallest in GOLD1 - 17 (29.82%). The proportional representation of subjects with

arterial hypertension in IG or CG was consistently 81 (36.82%) vs. 16 (27.59%). For  $p > 0.05$ , there was no significant association between the group to which the subjects belonged (IG/CG) and the presence of arterial hypertension (Pearson Chi-square test:  $X^2 = 1.722$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.1894$ ) (Figure 2).

The proportion of subjects with **metabolic syndrome** was the highest in GOLD4 - 20 (40.82%) followed by GOLD2 - 23 (37.10%), GOLD3 - 18 (34.62%) and the lowest in GOLD1 - 10 (17.54%). For  $p < 0.05$ , a significant association was established between the subgroup of IG to which the subjects belonged and the finding of MetS by Pearson Chi-square test:  $X^2 = 8.084$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.0443$ . Additional analysis indicated that, for  $p < 0.05$ , this significance was due to a significantly greater association of a finding of MetS with belonging to the GOLD1 subgroup compared to GOLD2, GOLD3 and GOLD4 for a consequent Pearson Chi-square test:  $X^2 = 5.665$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.0173$  vs.  $X^2 = 4.151$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.0416$  vs.  $X^2 = 7.033$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.008$ . In GOLD2, the finding of MetS was 2.77 times more common than in GOLD1. The proportional representation of a finding of MetS in IG or CG was consistently 71 (32.27%) vs. 6 (10.34%) For  $p < 0.05$ , a significant association of MetS findings with IG subjects was determined (Pearson Chi-square test:  $X^2 = 11.021$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.0009$ ). Subjects from IG had 4.129 times more often a positive finding for MetS compared to those from CG [OR=4.129 (1.69–10.07) 95% CI] (Table 5, Figure 3).

An analysis of the relationship between COPD and MetS was performed. The association was tested in relation to the four stages of COPD (GOLD1→GOLD4 in IG) as well as in relation to the presence/absence of COPD (IG/CG) (Figure 4). The analysis with Spearman Rank order correlations indicated that between metabolic syndrome and GOLD stages of COPD, for  $p < 0.05$ , there was a significant linear positive weak correlation  $R(220) = 0.161$ ;  $p = 0.0167$ . As FEV1 decreased (GOLD1→GOLD4), the frequency of MetS increased significantly. For  $p < 0.05$ , a significant positive weak correlation was determined between the finding of MetS and the presence of COPD (CG→IG) for  $R(278) = 0.199$ ;  $p = 0.0001$ . In IG there was a significant increase in positive findings for metabolic syndrome. The potential predictive role of COPD for a positive finding of metabolic syndrome

was analyzed for the entire sample, and individually in terms of gender (men/women), smoking status (former/current) and nutrition (normally fed - BMI<25 kg/m<sup>2</sup> / over-fed - BMI≥25 kg/m<sup>2</sup>). Adjustment was made taking into account potential confounding factors such as: gender – men vs. women; age; occupational exposure – yes vs. no; Brinkman index; CHOL (mmol/l); TRG (mmol/L); HDL (mmol/L); and BMI (kg/m<sup>2</sup>). For p<0.05, the finding of metabolic syndrome was significantly negatively associated with COPD in men before adjustment for p=0.046 [OR=0.487 (0.24-0.99) 95% CI] and in ex-smokers before adjustment for p=0.022 [OR=0.328 (0.13-0.85) 95% CI]. For p>0.05, after adjustment, no significant association of COPD with any of the analyzed aspects was observed (Figure 5).

## DISCUSSION

The relationship between the metabolic syndrome and COPD has been investigated in several longitudinal and cross-sectional studies, and the obtained results indicate that the metabolic syndrome is an independent risk factor for the worsening of respiratory symptoms and lung function, as well as for the occurrence and progression of PAH [16]. In our study the prevalence of arterial hypertension was higher in COPD subjects (36.82%) than in non-COPD controls (27.59%) but the difference was not statistically significant. In regard to certain subgroups, the prevalence of hypertension was higher in the subgroups GOLD 3 and GOLD 4 than in the subgroups GOLD 1 and GOLD 2 but the difference was also non-significant. The prevalence of metabolic syndrome was more in IG (statistically significant) than in CG (32.27 vs. 10.34; p = 0.0009), and its frequency within subgroups of IG increases with decreasing of the FEV1 value (GOLD 1→GOLD 4). The obtained results are complementary to the results of several studies published in the last five years. One of them is the 2016 meta-analysis, which analyzed 19 studies involving 4208 subjects with COPD, which indicates a frequency of metabolic syndrome of 34%. In subjects with COPD and metabolic syndrome in this study, a higher frequency of female sex, higher values of body mass index and lower values of FEV1 were recorded compared to

subjects with COPD who did not have metabolic syndrome [17]. In a retrospective analysis by Choi from 2019 where 2164 patients with chronic obstructive pulmonary disease in its initial stages (GOLD1 and 2) were included, a frequency of metabolic syndrome of 31.2% was registered, and it was significantly associated with female gender, advanced age and the presence of cardiovascular comorbidities [18]. The results of research conducted in India indicate a frequency of metabolic syndrome of 27 to 44% [8, 19, 20]. In contrast, according to the results of research conducted in Japan, the comorbidities of COPD with the highest frequency are malnutrition and osteoporosis. The frequency of the metabolic syndrome is about 20%, which according to the authors of these studies is due to the dominant emphysematous phenotype of COPD and the lower values of the body mass index in the subjects involved. The Copenhagen City Heart Study showed that in individuals with COPD, the relative mortality risk was highest in those in the lowest BMI category (<20.0 kg/m<sup>2</sup>) [21]. In order to determine the association between BMI and the declining rate of FEV1 in COPD patients, a systematic analysis of many published, randomized clinical trials with 27,000 participants was performed and showed that the decrease in BMI was strongly associated with a faster drop in the value of FEV1[22, 23].

## CONCLUSION

The frequency of the metabolic syndrome is statistically significantly higher among subjects from IG compared to CG. Its frequency within the subgroups of IG increases with the decrease in FEV1 value (GOLD1→GOLD4) which is due to the statistically significantly higher frequency of metabolic syndrome in subjects from subgroups GOLD2, GOLD3 and GOLD4 compared to subgroup GOLD1. These findings signify that the screening of metabolic syndrome is necessary and stratification for cardiovascular disease risk is important for timely intervention to prevent and decrease the morbidities and mortalities.



### MAIN POINTS

1. The frequency of dyslipidemia (increased values of serum triglycerides, cholesterol or triglycerides and cholesterol) was higher in IG for all three parameters compared to CG.
2. According to IG subgroups, the frequency of subjects who did not have dyslipidemia was highest in the GOLD1 subgroup, and lowest in the GOLD4 subgroup (GOLD1→ GOLD4).
3. The frequency of arterial hypertension was higher in IG subjects (36.82%) compared to its frequency in CG subjects (27.59%). In terms of the frequency of hypertension in IG subgroups, the highest frequency was registered in the GOLD3 subgroup, followed by GOLD4, GOLD2 and GOLD1 subgroups.
4. The frequency of metabolic syndrome was statistically significantly higher in IG subjects (32.72%) compared to CG (10.34%). Its frequency within IG subgroups increased as the value of FEV1 (GOLD1→ GOLD4) decreased.
5. We found higher prevalence of MetS in patients with COPD even in early COPD stages compared to non-COPD. Our findings suggest an urgent need to develop comprehensive strategies for prevention, screening and start of treatment in early stage. Metabolic syndrome is an independent risk factor for the worsening of respiratory symptoms and lung function in COPD patients, worse quality of life and prognosis.

### REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Executive Summary: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Updated 2022. Available from: [https://2022.GOLD.Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD \(goldcopd.org\)](https://2022.GOLD.Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org))
2. Varga JT. Smoking and pulmonary complications: respiratory rehabilitation. *J Thorac Dis* 2019; 11(5):639–644.
3. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):647–662..
4. Choi HS, Rhee CK, Park YB, Yoo KH, Lim SY. Metabolic Syndrome in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impact on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;10(14):2873-2883.
5. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):608-16.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
7. Zhou W, Li CL, Cao J, Feng J. Metabolic syndrome prevalence in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with systemic inflammation. *Clin Respir J*. 2020;14(12):1159-1165.
8. Acharyya A, Shahjahan MD, Mesbah FB, et al. Association of metabolic syndrome with chronic obstructive pulmonary disease in an Indian population. *Lung India* 2016;33:385-90.
9. Mohammad G. Saklayen. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
10. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO, 1998.
11. Minette A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987 - updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. *Eur Respir J*. 1989;2:165-177.
12. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996; 9:687-695.
13. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2:1662.
14. Miller MP, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-338.
15. American Heart Association. Symptoms and Diagnosis of Metabolic Syndrome. Updated: Apr 13,



2017. Available at: <http://www.heart.org/> (assessed 20.12.2022).
16. Vizza C et al. Pulmonary Hypertension in patients With COPD. Results From the Comparative, prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *CHEST* 2021;160(2):678-689.
17. Baffi CW, Wood L, Winnica D, et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest*. 2016;149:1525-34.
18. Choi HS, Rhee CK, Park YB, et al. Metabolic Syndrome in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impact on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2873-2883.
19. Naseem S, Baneen U. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:3393-3398.
20. Dave L, Garde S, Ansari OA, et al. A study of association between metabolic syndrome and COPD. *J Evol Med Dent Sci*. 2014;3:6183-8.
21. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83.
22. Sun, Y., Milne, S., Jaw, J.E. et al. BMI is associated with FEV<sub>1</sub> decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res* 2019;20:236.
23. Lobna L et al. Correlation between being underweight and the severity of COPD. *European Respiratory Journal* 2018;52:62, PA720.

---

**Rezime: Metabolički sindrom (MetS) kao jedna od glavnih komorbidnosti hronične opstruktivne plućne bolesti (COPD)**

**Cilj:** Imali smo za cilj da istražimo asocijaciju između COPD-a i MetS-a, odnos prema ozbiljnosti ograničenja protoka vazduha.

**Metod:** Ovo je presek studije koja uključuje 220 pacijenata sa prvobitno dijagnostikovanim COPD (IG), starosti od 40 do 75 godina i 58 ne-COPD subjekata koji se podudaraju sa godinama, statusom pušenja, indeksom telesne mase, kao kontrolama (CG). Svi učesnici studije podvrgnuti su antropometrijskim merenjima, postu šećera u krvi (FBS), lipidnom profilu, plućnoj proceni (procena ozbiljnosti dispneje, osnovna linija i post-bronhodilatorska spirometrija, analiza gasova, rendgen grudnog koša).

**Rezultati:** Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u prisustvu MetS-a kod pacijenata COPD-a u poređenju sa kontrolama (32,27% naspram 10,34%;  $P=0.0009$ ). Prema GOLD klasifikaciji, frekvencije MetS-a kod pacijenata COPD-a kategorisane su u fazama I, II, III, IV (17,54 odsto, 37,10 odsto, 34,62 odsto, 40,82 odsto). Proporcija pacijenata sa povećanim glicemičkim vrednostima bila je: a) GOLD1 - 18 (31,58%); b) ZLATO 2 - 32 (51,61%); c) GOLD3 - 29 (55,77%); i d) GOLD4 - 31 (63,27%). Nije bilo značajne razlike između IG i CG pacijenata u pogledu nivoa HDL-a. Prema arterijska hipertenziji najveća proporcija zabeležena je u GOLD3 - 22 (42,31 odsto), a slede GOLD4 - 20 (40,82 odsto), a GOLD3 - 22 (35,48 odsto), najmanji u GOLD1 - 17 (29,82 odsto).

**Zaključak:** Pronašli smo veću rasprostranjenost MetS-a kod pacijenata sa COPD-om čak i u ranim COPD fazama u poređenju sa ne-COPD-om. Naši nalazi sugerišu hitnu potrebu da se razviju sveobuhvatne strategije prevencije, skrininga i početka lečenja u ranoj fazi.

**Ključne reči:** HOBP, metabolički sindrom, dislipidemija, gojaznost.

---

**KEY WORDS:** Covid 19, anxiety, depression,

1. Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty  
2. City General Hospital „8mi Septemvri“ – Skopje, Macedonia  
3. Goce Delchev University in Shtip, Macedonia

**ADDITIONAL FILES**



**Table 1. Distribution of the COPD patients by degree of airflow limitation and gender**

Groups/ Subgroups	Gender			<sup>1</sup> p
	Male	Female	Total	
GOLD 1	43 (75.44%)	14 (25.56%)	57 (2.91%)	X <sup>2</sup> =0.358; df=3; p=0.9488
GOLD 2	47 (75.81%)	15 (24.19%)	62 (18.18%)	
GOLD 3	38 (73.01%)	14 (29.92%)	52 (23.64%)	
GOLD 4	35 (71.43%)	14 (28.57%)	49 (22.27%)	
IG	163 (74.09%)	57 (25.91%)	220 (79.14%)	X <sup>2</sup> =0.272; df=1; p=0.6021
CG	41 (70.69%)	17 (29.31%)	58 (20.86%)	

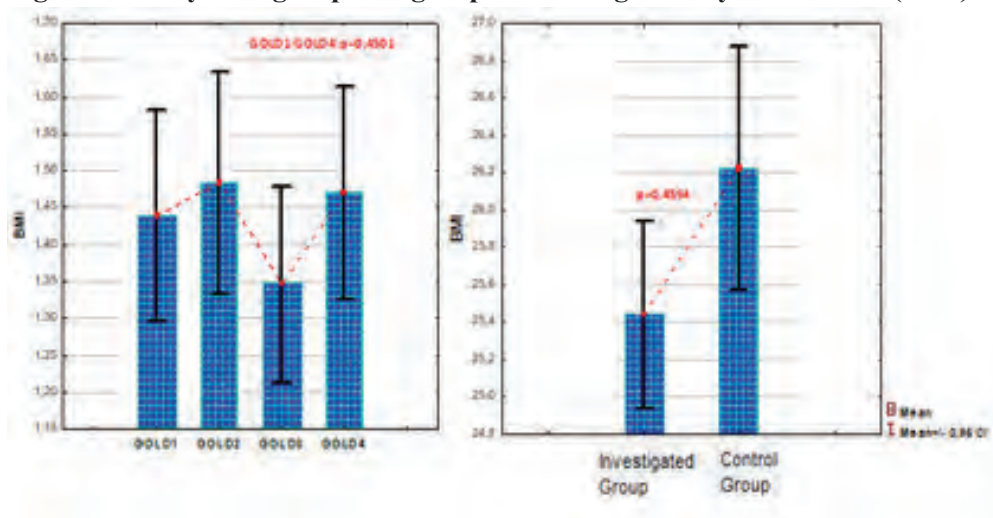
IG = Investigated Group; CG = Control Group; <sup>1</sup>Pearson Chi-square test; \*significance p < 0.05

**Table 2. Analysis of groups/subgroups according to airflow limitation and Body Mass Index (BMI)**

BMI	Number (N)	Mean	Standard deviation (SD)	Minimum (Min)	Maximum (Max)	Median IQR	p
<b>IG – subgroups</b>							
GOLD 1	57	25.41	3.59	19.9	35.5	25.7 (23.2-27.2)	Kruskal-Wallis H test: Chi-square (3)=1.735; p=0.6291
GOLD 2	62	25.85	3.28	19.8	34.9	25.5 (23.4-27.8)	
GOLD 3	52	25.27	4.19	17.6	34.4	24.9 (22.2-27.5)	
GOLD 4	49	25.12	4.10	18.6	34.6	24.7 (22.1-27.3)	
<b>Groups</b>							
IG	220	25.44	3.76	17.6	35.5	25.3 (22.9-27.4)	Mann-Whitney U Test: Z=-1.896; p=0.058
CG	58	26.22	2.50	19.4	33.2	26.2 (24.6-27.1)	

Investigated Group = IG; Control group = CG; \*significant for p < 0.05

**Figure 1. Analysis of groups/subgroups according to Body Mass Index (BMI)**



**Table 3. Analysis of groups/subgroups according to Body Mass Index (BMI)**

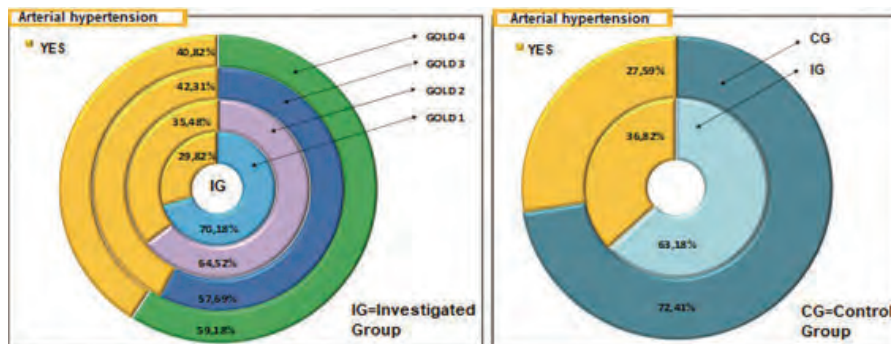
Subgroups/ Groups	Body Mass Index (BMI groups)				p
	Normal	Overweight	Obese	Total	
<b>IG - subgroups</b>					
<b>GOLD 1</b>	24 (42.11%)	29 (50.88%)	4 (7.02%)	57 (25.91%)	Fisher Freeman Halton test: p=0.5558
<b>GOLD 2</b>	26 (41.94%)	30 (48.39%)	6 (9.68%)	62 (18.18%)	
<b>GOLD 3</b>	26 (50%)	19 (36.54%)	7 (13.46%)	52 (23.64%)	
<b>GOLD 4</b>	26 (53.06%)	17 (34.69%)	6 (12.24%)	49 (22.27%)	
<b>Groups</b>					
<b>IG</b>	102 (46.36%)	95 (43.18%)	23 (10.45%)	220 (79.14%)	Pearson Chi-square test: X <sup>2</sup> =8.691; df=2; p=0.0129*
<b>CG</b>	15 (25.86%)	37 (63.79%)	6 (10.34%)	58 (20.86%)	
IG=Investigated Group; CG=Control Group; overweight: 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> ; obese: >30 kg/m <sup>2</sup> *significant for p<0.05					



**Table 4. Analysis of groups/subgroups according to glycemic and lipid profile**

Parameters	Subgroups					Groups	
	GOLD 1 N=57	GOLD 2 N=62	GOLD 3 N=52	GOLD 4 N=49	P	IG N=220	CG N=58
<b>Glycemic profile</b>							
<b>Normal (&lt;6mmol/L after 12 hours fasting)</b>	39 (68.42%)	30 (48.39%)	23 (44.23%)	18 (36.73%)	Pearson Chi-square test: X <sup>2</sup> =11.943; df=3; p=0.0076*	110 (50%)	39 (67.24%)
<b>Elevated (&gt;6mmol/L after 12 hours fasting)</b>	18 (31.58%)	32 (51.61%)	29 (55.77%)	31 (63.27%)		Pearson Chi-square test: X <sup>2</sup> =5.486; df=1; p=0.0192*	110 (50%)
<b>Cholesterol – CHOL (mmol/l)</b>							
$\bar{X} \pm SD$	4.65±1.07	4.79±1.09	4.91±1.01	4.84±1.34	Kruskal-Wallis test: H (3)=2.303; p=0.5119	4.79±1.12	4.88±1.07
<b>Median (IQR)</b>	4.5 (3.9-5.2)	4.7 (4.1-5.7)	4.6 (4.2-5.4)	4.7 (3.7 -6)		4.6 (4.1-5.4)	5 (4.3-5.5)
<b>p</b>	-					Mann-Whitney U Test: Z=-1.187; p=0.2352	
<b>Tryglicerids – TRG (mg/dL)</b>							
$\bar{X} \pm SD$	1.92±0.99	1.36±0.71	1.34±0.62	1.02±0.35	Kruskal-Wallis test: H (3)=12.842; p=0.005*	1.34±0.74	1.41±0.69
<b>Median (IQR)</b>	1.3 (0.9-1.7)	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.9-1.4)	1 (0.7 -1.2)		1.2 (0.8-1.5)	1.3 (1.1-1.6)
<b>p</b>	GOLD1/GOLD2: Z=0.968; p=0.339; GOLD1/GOLD3: Z=1.031; p=0.302; GOLD1/GOLD4: Z=3.213; p=0.001*; GOLD2/GOLD3: Z=-0.074; p=0.941; GOLD2/GOLD4: Z=2.601; p=0.009*; GOLD3/GOLD4: Z=2.708; p=0.007*;					Mann-Whitney U Test: Z=-1.484; p=0.1377	
<b>High Density Lipoprotein - HDL (mmol/L)</b>							
$\bar{X} \pm SD$	1.29±0.46	1.24±0.39	1.26±0.35	1.27±0.30	Kruskal-Wallis test: H (3)=0.397; p=0.941	1.27±0.38	1.17±0.35
<b>Median (IQR)</b>	1.3 (0.8-1.8)	1.2 (0.9-1.5)	1.2 (1-1.5)	1.3 (1 -1.5)		1.3 (0.9-1.5)	1.1 (0.9-1.3)
<b>p</b>	-					Mann-Whitney U Test: Z=1.827; p=0.068	
IG=Investigated Group; CG=Control Group; Z=Mann-Whitney U Test; *significant for p<0,05							

**Figure 2. Distribution of subgroups/groups according to arterial hypertension**

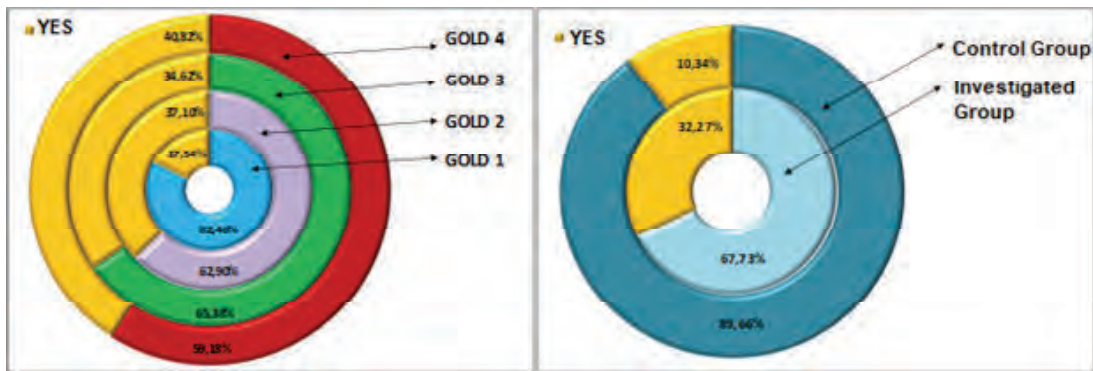


**Table 5. Analysis of subgroups/groups according to positive finding for MetS**

Metabolic syndrome (MetS)	Subgroups					Groups	
	GOLD 1 N=57	GOLD 2 N=62	GOLD 3 N=52	GOLD 4 N=49	P	IG N=220	CG N=58
NO	47 (82.46%)	39 (62.90%)	34 (65.38%)	29 (59.18%)	Pearson Chi-square test: X <sup>2</sup> =8.084; df=1; p=0.0443*	149 (67.73%)	52 (89.66%)
YES	10 (17.54%)	23 (37.10%)	18 (34.62%)	20 (40.82%)		71 (32.27%)	6 (10.34%)
<b>p</b>	GOLD1/GOLD2: X <sup>2</sup> =5.665; df=1; p=0.0173*; GOLD1/GOLD3: X <sup>2</sup> =4.151; df=1; p=0.0416*; GOLD1/GOLD4: X <sup>2</sup> =7.033; df=1; p=0.008*; GOLD2/GOLD3: X <sup>2</sup> =0.076; df=1; p=0.783; GOLD2/GOLD4: X <sup>2</sup> =0.1596; df=1; p=0.6896; GOLD3/GOLD4: X <sup>2</sup> =0.4133; df=1; p=0.5203;					Pearson Chi-square test: X <sup>2</sup> =11.021; df=1; p=0.0009*	

IG=Investigated Group; CG=Control Group; X<sup>2</sup>= Pearson Chi-square test \*significant for p<0,05

**Figure 3. Distribution of metabolic syndrome according to groups/subgroups**



**Figure 4. Correlation between COPD and metabolic syndrome according to groups/subgroups**

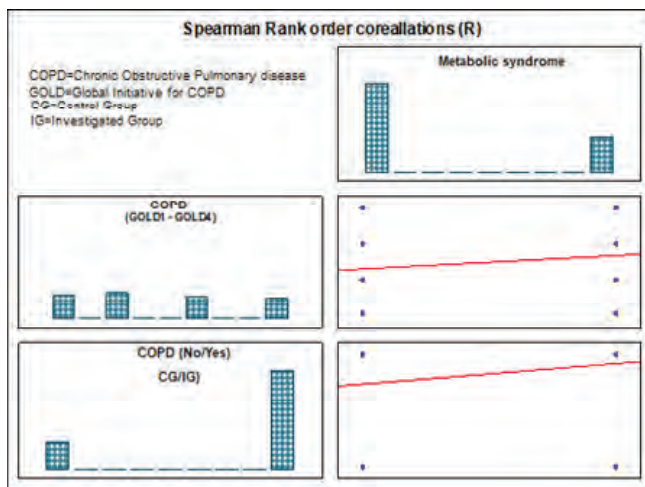
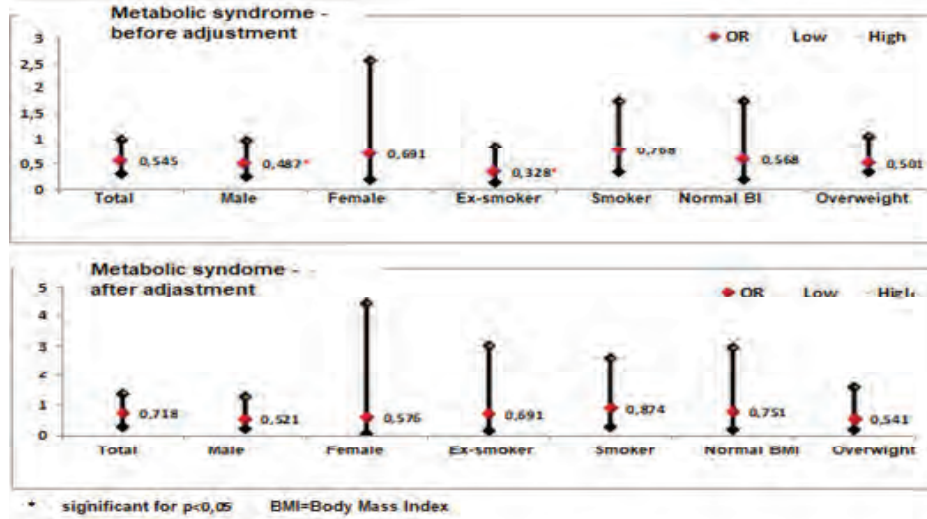


Figure 5. Predictive role of COPD for metabolic syndrome – before and after adjustment



## ZNAČAJ TRIKUSPIDALNE REGURGITACIJE I VELICINE DESNE PRETKOMORE KOD BOLESNIKA SA UMERENIM I TESKIM STEPENOM HOBP

Marija Marinković\*, Marija Topalović, Kristina Jović, Desa Nastasijević Borovac, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenočić

### SAŽETAK

**Uvod:** Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je jedan od vodećih uzroka smrti u svetu. Republika Srbija, sa preko pola miliona obolelih (4.2% stanovništva) spada u grupu zemalja sa najučestalijom incidencom ovog oboljenja. Zbog povećanog otpora u disajnim putevima i plućnoj cirkulaciji, vremenom dolazi do razvoja plućne hipertenzije, cor pulmonale chronicum i disfunkcije desne i leve komore.

**Cilj:** Utvrditi učestalost i značaj trikuspidalne regurgitacije kao i veličine desne pretkomore u odnosu na stepen HOBP.

**Metodologija:** Karakteristične promene trikuspidalnog valvularnog aparata procenjuju se Color Doppler ehokardiografijom u dvodimenzionalnom prikazu. Ova studija je uključila 70 pacijenata obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. U istraživanje je bilo uključeno 48 pacijenata od početnih 70 (68.57%) koji su izabrani kao pacijenti kojima je na ehokardiografskom pregledu dijagnostifikovano prisustvo trikuspidalne regurgitacije. Oni su podeljeni u četiri grupe prema GOLD kriterijumu i u svakoj grupi je bilo po 12 ispitanika.

**Rezultati:** Kruskal-Wallisovim dokazano je da postoji značajna razlika za FEV1 među svim grupama ( $p=0.05$ ), osim za FEV1 vrednosti između treće i četvrte grupe. Kruskal-Wallisovim testom statistički postoji značajna razlika za učestalost TR kod blage u odnosu na umerenu i tešku HOBP. Značajne razlike za TR bile su i između umerene i teške bolesti HOBP ( $p<0.05$ ). Poredjenjem vrednosti desne pretkomore ne postoje statistički značajnost za vrednosti desne pretkomore među grupama pacijenata sa HOBP ( $p>0.05$ ).

**Zaključak:** Kako bi se na vreme otkrile i sprečile kardiološke komplikacije HOBP, svim bolesnicima bi trebalo uraditi color doppler ehokardiografiju u određenom vremenskom periodu.

**Cljučne reči:** hronična opstruktivna bolest pluća, trikuspidna regurgitacija, desna pretkomora, ehokardiografija.

### UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća se definiše se kao ograničeni protok disajnih puteva koji nije potpuno reverzibilan i ima progresivni tok (1). Češće se javlja kod muškaraca i u područjima aerozagadenja, a najveći broj obolelih predstavljaju pušači sa dugim pušačkim stažom. Osnovni simptom ove bolesti je dispneja i hroničan produktivan kašalj, pretežno izraženo noću. Često se smenjuju periodi remisiije i egzercerbacije. Dijagnoza HOBP se određuje kliničkim pregledom, spirometrijom i postbronhodilatatornim testom. Prema GOLD klasifikaciji deli se na blagu, umerenu, tešku i veoma tešku HOBP (2).

HOBP je jedan od vodećih uzroka smrti u svetu. Republika Srbija, sa preko pola miliona

obolelih (4.2% stanovništva) spada u grupu zemalja sa najučestalijom incidencom ovog oboljenja (2). Visok mortalitet se može objasniti velikim brojem ekstrapulmonalnih komplikacija, primarno kardioloških. Zbog povećanog otpora u disajnim putevima i plućnoj cirkulaciji, vremenom dolazi do razvoja plućne hipertenzije, cor pulmonale chronicum i disfunkcije desne i leve komore (3).

Insuficijencija desnog srca i povećani pritisak u desnoj komori dovode do razvoja funkcionalne trikuspidalne regurgitacije kod pacijenata. Auskultatorno se registruje holosistolni šum u IV međurebarnom prostoru levu koji se pojačava pri inspirijumu (Rivero-Carvellov znak) (4). Karakteristične promene trikuspidalnog valvularnog aparata procenjuju se Color Doppler ehokardiografijom u dvodimenzionalnom prikazu. Na osnovu stepena trikuspidalne regurgitacije



indirektno se procenjuje visina pritiska u desnoj komori i plućni arterijski sistolni pritisak (5,6).

S pojavom trikuspidalne regurgitacije, vremenom dolazi do povećanja pritiska u desnoj prekomori i posledničnog remodelovanja iste, te se kod ovih pacijenata ehokardiografski mogu registrovati povećanja površine desne prekomore i njenih dimenzija (7).

### CILJ

Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi učestalost i značaj trikuspidalne regurgitacije kao i veličine desne prekomore u odnosu na stepen HOBP.

### ISPITANICI I METODE

#### Ispitanici

Ova studija je uključila 70 pacijenta obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu u periodu od februara 2021.godine do oktobra 2022. godine. Tokom redovnih kontrolnih pregleda u specijalističkoj pulmološkoj ambulati na Klinici za plućne bolesti UKC Niš pacijenti su uključivani u studiju. Pacijenti su odabrani na osnovnu kliničke slike i dijagnostičkih metoda. Stepem HOBP definisan je prema GOLD kriterijumu. Od pulmoloških dijagnostičkih metoda rađena je spirometrija i postbronhodilatatorni test. Od kardioloških dijagnostičkih metoda rađena je Color doppler ehokardiografija. Od početnog broja ispitanika za potrebe istraživanja odabrani su samo oni pacijenti kojima je dijagnostifikovana trikuspidalna regurgitacija na ehokardiografskom pregledu.

**Kriterijumi uključivanja** u studiju bili su: hronična opstruktivna bolest pluća dokazana prema GOLD kriterijumima, stabilna faza hronične opstruktivne bolesti pluća, očuvana funkcija leve komore (LVEF > 50%), dokazana trikuspidalna regurgitacija ehokardiografskim pregledom.

**Kriterijumi isključivanja** pacijenata iz studije: druge bolesti pluća (intersticijalne bolesti pluća, plućna tromboembolija, karcinom pluća),

koronarna bolest i skorašnji akutni infarkt miokarda, urođena trikuspidalna regurgitacija, karcionoidni sindrom, prethodni infektivni endokarditis, prisustvo pejsmejкера, upotreba ergotamina, metisergidoma ili fenfluramina, prethodna kardiohirurška operacija, diabetes melitus tip I i tip II, hronična bubrežna insuficijencija, smanjena funkcija leve komore (EF < 55%).

Pacijenti su na kraju pregleda bili informisani o svrsi i protokolu istraživanja i potpisom dali saglasnost za učešće u istraživanju. Pristup ličnim podacima pacijenata i rezultatima imaju samo lekari/istraživači i ni jedna informacije sem pola i godine starosti neće biti objavljena niti korišćena u protivzakonite svrhe.

#### Dijagnostičke metode

##### Spirometrija

Prema preporukama Evropskog respiratornog društva ERS/ATS sproveden je bronhodilatatorni test (8). Za spirometrijska ispitivanja korišćen je pneumotahograf firme Erich Jaeger, Würzburg, model Masterlab. Rezultati su prikazani u apsolutnim mernim jedinicama i u relativnim mernim jedinicama (%). Parametri spirometrije koji su korišćeni za klasifikaciju HOBP bili su:

- **FVC (forsirani vitalni kapacitet):** maksimalni volumen vazduha pri forsiranom ekspirijumu,
- **FEV1 (forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi):** volumen vazduha koji se izduva u prvoj sekundi maksimalne ekspiracije posle potpunog udaha. Predstavlja meru brzine pražnjenja pluća,

**FEV1/FVC:** FEV1, iskazan kao procenat FVC, daje klinički koristan indeks ograničenja protoka vazduha.





Spirometrijska klasifikacija HOBP prema Globalnoj inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD):

STADIJU M	POREMEĆAJ VENTILACIJE	FEV1/FVC (%)	FEV1 (%)	Klinička slika
<b>GOLD 1</b>	Blag	<70	≥80	Sa ili bez hroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
<b>GOLD 2</b>	Umeren	<70	50-79	Sa ili bez hroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
<b>GOLD 3</b>	Težak	<70	30-49	Sa ili bez hroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
<b>GOLD 4</b>	vrlo težak	<70	<30	Hronična respiratorna insuficijencija ili insuficijencija desnog srca

Kod bolesnika s postbronholodilatatornom vrednošću FEV1/FVC < 70 određuje se stepen smanjenja procentualne vrednosti FEV1 i ograničenog protoka vazduha u disajnim putevima. Prema GOLD kriterijumima HOBP je klasifikovana kao bolest sa blagim, umrenim, teškim i veoma teškim poremećajem ventilacije (9).

### Color doppler ehokardiografija

Standardna dvodimenzionalna ehokardiografija (rađena na aparatu marke GE, Vivid 4, korišćenjem sonde od 2,5 MHz) uključuje uzdužni parasternalni (PLAX) (PSAX), parasternalni poprečni, apikalni I subkostalni ehokardiografski prozor. Koristio se dvodimenzionalni (2D), M-mod, doplerski pregled kontinuirani (CW), pulsni (PW) kolor doppler i tissue doppler. Procene svih parametara utvrđene su od strane lekara ehokardiografista prema ehokardiografskim smernicama (10). Ozbiljnost TR je klasifikovana kao nepostojeća, blaga, umerena ili teška, dobijena iz četvorošupljinskog apikalnog preseka na osnovu vizuelne procene ispitivača. Kvantifikacija veličine DP se obično procenjuje iz A4CH. Poprečni, manji dijametar, se meri od lateralnog zida DP do interatrijalnog septuma, dok se uzdužni, veći dijametar, meri od trikuspidnog anulusa do krova DP pod pravim uglom u odnosu na prethodni. Gornje granice referentnih vrednosti je 44 mm za manji, i 53 mm za veći dijametar. Površina DP se meri iz 2DE iz A4CH u end-sistolni, i gornja granica referentne vrednosti je 18 cm<sup>2</sup>.

### Statističke analize

Statistička obrada je urađena uz pomoć programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

for Windows. U svim testovima izražen je dobijeni nivo statističke značajnosti, a statistički značajnom se smatrala vrednost  $p < 0,05$  ili  $p < 0,01$ , u zavisnosti od dobijenih rezultata odgovarajućeg testa. Rezultati su prikazani putem tabela uz tekstualni komentar.

## REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 48 pacijenata od početnih 72 (68.57%) koji su izabrani kao pacijenti kojima je na ehokardiografskom pregledu dijagnostifikovano prisustvo trikuspidalne regurgitacije. Oni su podeljeni u četiri grupe prema GOLD kriterijumu i u svakoj grupi je bilo po 12 ispitanika. Među 48 pacijenata bilo je 38 muškaraca i 10 žena.

Pacijenti su bili starosti od 45 do 80 godina. Prosečna starost pacijenata koji su činili prvu grupu ispitanika sa blagim oblikom HOBP bila je  $57,70 \pm 7,9$ , u grupi pacijenata sa umrenom HOBP  $56,80 \pm 7,5$ , u grupi sa teškom HOBP  $60,54 \pm 6,7$  dok u grupi pacijenata sa veoma teškom HOBP prosečna starost bila je  $61,56 \pm 4,4$ . Nije bilo statistički značajne razlike distribucije godina među grupama.

Vrednosti FEV1 (%) dobijene spirometrijom prikazane su u tabeli 1. Kruskal-Wallisovim testom dokazano je da postoji značajna razlika za FEV1 među svim grupama ( $p=0.05$ ), osim za FEV1 vrednosti između treće i četvrte grupe

Prosečne vrednosti za pojavu TR kod ispitanika prikazane su u tabeli 2. Kruskal-Wallisovim testom statistički postoji značajna razlika za učestalost TR kod blage u odnosu na umerenu i tešku HOBP.



Značajne razlike za TR bile su i između umerene i teške bolesti HOBP ( $p < 0.05$ )

Prosečne vrednosti desne pretkomore lateromedijalni (mm) iznose u prvom stadijumu  $34,75 \pm 4,69$ , u drugom  $36,93 \pm 5,93$ , u trećem  $37,93 \pm 5,36$ , u četvrtom  $40,00 \pm 6,02$ . Poredjenjem ovih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike među stadijumima bolesti ( $p > 0.05$ ). Srednje apikobazalne vrednosti desne pretkomore (mm) iznose za prvi stadijum  $39,12 \pm 5,06$ , za drugi  $36,97 \pm 6,71$ , za treći  $36,17 \pm 5,56$ , za četvrti  $41,11 \pm 5,95$ . Poredjenjem ovih vrednosti ne postoje statistički značajne za vrednosti desne pretkomore među grupama pacijenata sa HOBP ( $p > 0.05$ ).

### DISKUSIJA

HOBP značajno utiče na krvne sudove pluća, desnu komoru, kao i levu komoru što dovodi do razvoja plućne hipertenzije i cor pulmonale chronicum (11). Ehokardiografija pruža brzu, neinvazivnu, prenosivu i tačnu metodu za procenu srčanih funkcija. U našem istraživanju koristili smo merenje trikuspidalne regurgitacije kao parametar koji pokazuje opterećenje desnog srca i direktno korelira sa povećanim pritiskom u desnoj komori i pritiskom u plućnoj arteriji. Skjaepre i Hatle su prvi dokazali da se regurgitacija trikuspidalne valvule kao i gradijant pritiska preko iste može proceniti na osnovu brzine sistolnog transtrikuspidnog mlaza merene korišćenjem doppler ehokardiografije (12). U našem istraživanju prisustvo TR se povećavalo sa stepenom HOBP kod pacijenata i bitno se razlikovalo među stadijumima ( $p < 0.05$ ). Smatra se da čak 77% svih pacijenata obolelih od HOBP ima TR (12). Prema našim rezultatima skoro 68% ispitivanih pacijenata imali su trikuspidalnu regurgitaciju. Slično ovome, Gupta je sa saradnicima u svojoj studiji dobio rezultate da je 67.5% pacijenata imalo TR (13). Laterobazalno merene srednje vrednosti dimenzija desne pretkomore su najniže u prvom stadijumu bolesti i rastu do četvrtog stadijuma gde se beleže najviše vrednosti, što je u skladu i sa rezultatima drugih istraživanja (7). Prema našim rezultatima, ne postoje statistički značajne razlike među vrednostima dijametara desne pretkomore (merene apikobazalno i lateromedijalni) u odnosu stadijum HOBP ( $p < 0.05$ ).

### ZAKLJUČAK

Zlatni standard u otkrivanju kardioloških promena nastalih kao posledica progresije HOBP je color doppler ehokardiografija. Prema rezultatima našeg istraživanja, učestalost trikuspidalne regurgitacije, kao jedan od parametara insuficijencije desnog srca je velika i značajna u umerenoj i teškoj formi HOBP. Kako bi se na vreme otkrile i sprečile kardiološke komplikacije HOBP, svim bolesnicima bi trebalo uraditi color doppler ehokardiografiju u određenom vremenskom periodu.

### LITERATURA

1. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(1):3-14.
2. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse : Hronična opstruktivna bolest pluća. Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut". Beograd, 2013.
3. Chronic respiratory diseases. WHO, 2022. Pristupljeno 13.07.2022. Dostupno na : [https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_3)
4. Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. Kardiologija. Zavod za udžbenike. Beograd, 2011.
5. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct ;30(20): 2493-537.
6. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, Orr R, Beussink L. et al. Right Heart Structural Changes Are Independently Associated with Exercise Capacity in Non-Severe COPD. *PLoS ONE* 2011; 6(12): e29069
7. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, Orr R, Beussink L. et al. Right Heart Structural Changes Are Independently Associated with Exercise Capacity in Non-Severe COPD. *PLoS ONE* 2011; 6(12): e29069.
8. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 1-2.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report; 2022.
10. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002 Feb; 15(2): 167-184.
11. Kaushal M, Shah PS, Shah AD, Francis SA, Patel NV, Kothari KK. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac comorbidities: A cross-sectional study. Lung India. 2016 Jul-Aug;33(4):404-9.
12. Skjaerpe T, Hatle L. Diagnosis and assessment of tricuspid regurgitation with Doppler ultrasound. In: Rijsterborgh H, Editor. Echocardiology. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981: 299–304.
13. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. Lung India. 2011 Apr;28(2):105-9.

---

### Summary

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of death in the world. The Republic of Serbia, with over half a million sufferers (4.2% of the population), belongs to the group of countries with the most frequent incidence of this disease. Due to increased resistance in the airways and pulmonary circulation, pulmonary hypertension, cor pulmonale chronicum and right and left ventricular dysfunction develop over time.

**OBJECTIVE:** To determine the frequency and significance of tricuspid regurgitation as well as the size of the right atrium in relation to the degree of COPD.

**Methodology:** Characteristic changes of the tricuspid valvular apparatus are assessed by Color Doppler echocardiography in a two-dimensional view. This study included 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The study included 48 patients out of the initial 70 (68.57%), who were selected as patients diagnosed with tricuspid regurgitation on echocardiographic examination. They were divided into four groups according to the GOLD criteria and there were 12 subjects in each group.

**Results:** Kruskal-Wallis showed that there is a significant difference for FEV1 among all groups ( $p=0.05$ ), except for FEV1 values between the third and fourth groups. According to the Kruskal-Wallis test, there is a statistically significant difference for the frequency of TR in mild versus moderate and severe COPD. There were significant differences for TR between moderate and severe COPD disease ( $p<0.05$ ). By comparing the values of the right atrium, there is no statistical significance for the values of the right atrium among the groups of patients with COPD ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In order to timely detect and prevent the cardiac complications of COPD, all patients should undergo color doppler echocardiography in a certain period of time.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, tricuspid regurgitation, right atrium, echocardiography.

---

Univerzitetni Klinički centar Niš, Klinika za pulmologiju, Niš, Srbija

**Tabela 1:** Vrednosti FEV1 (%)

STADIJUM	N	X±SD	Minimum	Maximum
I	18	91,88± 10,0	80,00	113,00
II	18	60,7 ± 7,6	50,00	78,2
III	18	31,31 ± 7,2	21,49	47,8
IV	18	26,14 ± 5,8	17,70	41,0

**Tabela 2:** Učestalost trikuspidne regurgitacije

STADIJUM	N	X±SD
I	12	0,67 ± 0,74
II	12	0,45 ± 0,57
III	12	1,02 ± 0,82
IV	12	1,43 ± 0,91

## IZAZOVI LEČENJA U RESPIRATORNOJ JEDINICI INTENZIVNE NEGE U POST-KOVID PERIODU

### CHALLENGES OF TREATMENT IN THE RESPIRATORY INTENSIVE CARE UNIT IN THE POST-KOVID PERIOD

**Stefan Šajnović<sup>1</sup>, Marija Marinković<sup>1</sup>, Marija Topalović<sup>1</sup>, Kristina Jović<sup>1</sup>, Marko Bjelaković<sup>1</sup>, Borislav Božanić<sup>1</sup>, Bojan Ljubenočić<sup>1</sup>, Nikola Rančev<sup>1</sup>**

#### Sažetak

**Uvod:** Respiratorne JIL predstavljale su koristan resors za zbrinjavanje kompleksnih, veoma teških oblika COVID-19. U trenutku kada COVID-19 pandemija polako jenjava, ove jedinice postepeno vraćaju svoju osnovnu funkciju zbrinjavanja teških formi hroničnih i akutnih plućnih bolesti. Cilj istraživanja bio je prikazati profil pacijenata, izazove u lečenju i rezultate rada odeljenja intenzivne nege Klinike za pulmologiju UKC Niš u periodu nakon vanredne situacije izazvane COVID-19 pandemijom.

**Metode:** Retrospektivna studija obuhvatila je 213 pacijenata lečenih na odeljenju intenzivne naše klinike u periodu od 9 meseci. Rezultati su dobijeni analizom podataka iz istorije bolesti pacijenata i dostupne medicinske dokumentacije. Dokumentovani parametri koji su ovom studijom obuhvaćeni bili su demografske i socijalno-epidemiološke karakteristike ispitanika, prisustvo štetnih navika, komorbiditeti, osnovni uzrok hospitalizacije, terapijski pristup i ishod lečenja.

**Rezultati:** Nije bilo statistički značajne razlike u godinama između polova ( $t=0.773$ ,  $p=0.440$ ). Analizom odnosa između učestalosti HOBP i pola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $X=0.173$ ,  $p=0.678$ ). Ne postoji statistički značajna razlika između broja bolničkih dana i ishoda lečenja ( $t=-0.603$ ,  $p=0.547$ ). Postoji statistička značajna razlika između grupe bolesnika koji su otpušteni ili prevedeni na drugu Kliniku i grupe pacijenata koji su umrli u odnosu na prosečan broj bolničkih dana ( $t=-3.211$ ,  $p=0.002$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u dužini primene neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije ( $t=-2.055$ ,  $p=0.047$ ).

**Zaključak:** Činjenica da su mnoge respiratorne bolesti hroničnog tipa, pre svega HOBP, bile otežano dijagnostikovane, kontrolisane i lečene u periodu tokom COVID-19 pandemije donosi nove izazove u radu respiratornih JIL i potrebno je dalje praćenje posledica koje će ova pandemija ostaviti.

**Gljučne reči:** respiratorna jedinica intenzivnog lečenja, hronična opstruktivna bolest pluća, respiratorna insuficijencija, COVID-19 pandemija, neinvazivna ventilacija

## UVOD

Respiratorne jedinice intenzivnog lečenja (JIL) odgovorne su za zbrinjavanje hemodinamski stabilnih pacijenata sa poremećajim gasne razmene zbog potreba stalnog praćenja vitalnih parametara i/ili primene neinvazivne ventilacije, ali i za lečenje invazivnom mehaničkom ventilacijom i drugim vidovima respiratorne podrške (1).

Svetska zdravstvena organizacija proglasila je početak pandemije bolesti izazvane koronavirusom 2019 (*Coronavirus Disease 2019* – COVID-19) 11. marta 2020. godine. Od tada, ova bolest je uticala na živote više od 500 miliona ljudi u svetu. Respiratorne JIL predstavljale su koristan resors za zbrinjavanje kompleksnih, veoma teških oblika ove bolesti. U trenutku kada COVID-19 pandemija

polako jenjava, ove jedinice postepeno vraćaju svoju osnovnu funkciju zbrinjavanja teških formi hroničnih i akutnih plućnih bolesti (2,3).

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), kao jedna od najčešćih plućnih uzročnika respiratorne insuficijencije, predstavlja četvrti vodeći uzrok mortaliteta u svetu (4). Progresivna priroda bolesti dovodi do postepenog opadanja respiratorne funkcije kod jednog dela obolelih. Klinički tok HOBP isprekidan je pojavom akutnih egzacerbacija, koje odlikuje naglo pogoršanje respiratornih tegoba i neophodnost primene dodatne terapije uz hospitalno zbrinjavanje teško obolelih. Akutna egzacerbacija HOBP praćena pojavom respiratorne insuficijencije, čini jedan od čestih razloga hospitalizacije u respiratornoj JIL (5,6).



Mnogobrojne studije pokazale su da naglom pogoršanju obolelih od HOBP često doprinose nastajanje pneumonije, edema pluća, srčanih aritmija, hirurških zahvata, pneumotoraksa, sepse ili plućne embolije. Intrahospitalni mortalitet, povezan sa egzacerbacijama HOBP, kreće se u rasponu od 11-32%, dok je mortalitet znatno viši kod pacijenata koji zahtevaju primenu invazivne mehaničke ventilacije (7,8).

Akutizacija hronične respiratorne insuficijencije predstavlja naglo nastalo pogoršanje stabilnog toka bolesti i česta je kod akutne egzacerbacije HOBP. Najčešći uzrok akutizacije HRI je infekcija donjih respiratornih puteva, insuficijencija levog srca, pogoršanje bronhospazma ili tromboembolija pluća (9). Kao posledica insuficijentne alveolarne ventilacije dolazi do nedovoljne eliminacije ugljen-dioksida ( $\text{CO}_2$ ) i porasta parcijalnog pritiska  $\text{CO}_2$  u arterijskoj krvi iznad 45 mmHg (6kPa), što može biti praćeno nastankom respiratorne acidoze ( $\text{pH} < 7.35$ ).

Lečenje akutne ili akutizacije hronične respiratorne insuficijencije u respiratornoj JIL, često iziskuje primenu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Rana primena neinvazivne ventilacije značajno smanjuje potrebu za invazivnim metodama respiratorne podrške i redukuje stopu mortaliteta ove grupe bolesnika. Upotreba neinvazivne ventilacije predstavlja zlatni standard u terapiji respiratorne insuficijencije praćene hiperkapnijom i pojavom dekompenzovane respiratorne acidoze (10,11).

## CILJ

Prikazati profil pacijenata, izazove u lečenju i rezultate rada odeljenja intenzivne nege Klinike za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Niš u periodu nakon vanredne situacije izazvane COVID-19 pandemijom.

## MATERIJAL I METODI

Retrospektivna studija obuhvatila je 213 pacijenata lečenih na odeljenju intenzivne nege Klinike za pulmologiju UKC Niš, kapaciteta 8 bolesničkih postelja, u periodu od 1. marta 2022. godine do 31. decembra 2022. godine. Rezultati su dobijeni analizom podataka iz istorije bolesti pacijenata i dostupne medicinske dokumentacije.

Dokumentovani parametri koji su ovom studijom obuhvaćeni bili su demografske i socijalno-epidemiološke karakteristike ispitanika (godine starosti, pol, radni i socijalni status), prisustvo štetnih navika (pušenje i konzumacija alkohola), komorbiditeti, osnovni uzrok hospitalizacije, terapijski pristup i ishod lečenja. Kriterijum za uključivanje u studiju bila je hospitalizacija na odeljenju intenzivne nege Klinike za pulmologiju UKC Niš u vremenskom periodu koji je studija obuhvatila. Kriterijum isključivanja iz studije bila je ponovna hospitalizacija i otvaranje istorije bolesti ispitanika koji je prethodno lečen na odeljenju intenzivne nege u ovom periodu. Pacijenti su analizirani podelom u grupe prema polu (muški i ženski) i prema ishodu lečenja (preživeo ili preminuo).

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih programa za obradu podataka - MS EXCEL i programskog paketa SPSS verzija 26.0. Ispitivani parametri su diskontinualne i kontinualne varijable, te su predstavljene apsolutnim brojevima, srednjim vrednostima ( $\bar{x}$ ) i standardnim devijacijama (SD). Vrednosti parametara između grupa poredane su Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka i Hi-kvadrat testom. Vrednosti  $p < 0,005$  smatrane su statistički značajnim.

## REZULTATI RADA

Ukupno je analizirano 213 pacijenata, od kojih je osoba muškog pola bilo 132 (62%), ženskog pola 81 (38%). Prosečna starost muškaraca bila je  $68.04 \pm 12.65$  godina, žena  $69.46 \pm 13.55$  godina, bez statistički značajne razlike u godinama između polova ( $t=0.773$ ,  $p=0.440$ ). Gradsko stanovništvo činilo je 71.8% (153 ispitanika), dok je seosko stanovništvo imalo udela od 28.2% (60 ispitanika). Najveći broj ispitanika bili su penzioneri 164 (77%), nezaposleni bez prihoda 26 (12.2%), radno aktivno stanovništvo 22 (10.32%) i 1 student (0.5%).

Analizom štetnih navika, uočena je velika zastupljenost pušača - 165 (77.46%), dok je njih 48 (22.54%) izjavilo da su nepušači. Prosečna dužina pušačkog staža iznosila je 37.88 godina, a broj pakli cigareta dnevno 1.36 pakli. Alkohol nije konzumiralo 138 (64.8%) ispitanika, umereno 16 (7.5%), svakodnevno 12 (5.6%), često 1 (0.5%), dok 46 (21.6%) ispitanika nije želelo da se izjasni o upotrebi alkohola.



Osnovni uzrok hospitalizacije bili su akutizacija hronične respiratorne insuficijencije (135 ispitanika – 63.4%), akutna respiratorna insuficijencija (65 ispitanik – 30.5%), dok je 13 ispitanika (6.1%) imalo neki drugi razlog hospitalizacije. Najčešći uzrok respiratorne insuficijencije bili su akutna egzacerbacija HOBP 107 (50.2%), pneumonija 23 (10.8%), karcinom pluća 11 (5.2%), sepsa 7 (3.3%), hipoventilacioni sindrom gojaznih 6 (2.8%), kongestivna srčana slabost 5 (2.3%), plućni tromboembolizam 4 (1.9%), ostalo 50 (23.5%).

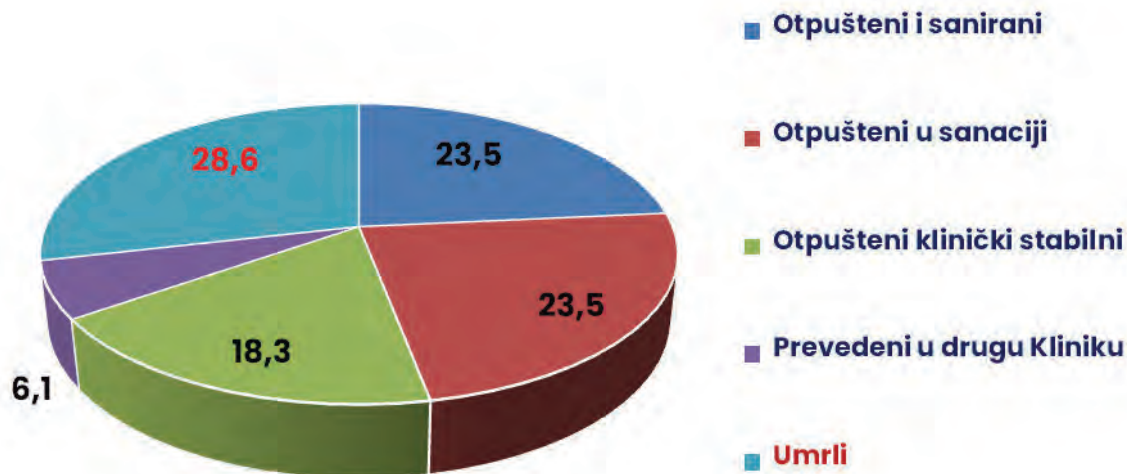
Od plućnih komorbiditeta najveći procenat ispitanika imao je HOBP 130 (61%), zatim karcinom pluća 28 (13.1%), astmu 7 (3.3%), tuberkulozu pluća 6 (2.8%) i idiopatsku plućnu fibrozu 3 (1.4%). Analizom odnosa između

učestalosti HOBP i pola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $X=0.173$ ,  $p=0.678$ ). Od komorbiditeta ostalih sistema organa najučestalije bile su kardiovaskularne bolesti. (Tabela 1.)

Modaliteti respiratorne podrške bili su lečenje konzervativnom kontinuiranom kiseoničnom terapijom 169 bolesnika (79.2%), neinvanzivnom ventilacijom 21 (9.9%), mehaničkom ventilacijom 18 (8.5%), neinvanzivnom, a zatim mehaničkom ventilacijom 4 (1.9%) i high flow-om 1 (0.5%). Ishodi lečenja bili su - otpušteni i sanirani 50 (23.5%), otpušteni u sanaciji 50 (23.5%), otpušteni klinički stabilni 39 (18.3%), prevedeni u drugu Kliniku zbog komplikacija 13 (6.1%) i umrli 61 (28.6%) (Grafikon 1.).

**Tabela 1.** Komorbiditeti sistema organa

<b>Komorbiditeti sistema organa</b>	<b>Broj obolelih</b>	<b>Procenat obolelih</b>
<b>Kardiovaskularne bolesti</b>	189	88.7%
<b>Dijabetes melitus</b>	56	26.3%
<b>Bolesti centralnog nervnog sistema</b>	52	24.41%
<b>Psihijatrijske bolesti</b>	50	23.5%
<b>Stanje nakon COVID-19 infekcije</b>	49	23%
<b>Hronična bubrežna slabost</b>	32	19.71%
<b>Acidoza</b>	36	16.9%
<b>Sepsa</b>	16	7.5%
<b>Bolesti jetre</b>	15	7%
<b>Hematološke bolesti</b>	11	5.1%
<b>Hipotireoidizam</b>	8	3.7%



Grafikon 1. Ishod lečenja

Prosečan broj bolničkih dana svih pacijenata iznosio je  $8.33 \pm 5.68$  (min 1, max 29). Ne postoji statistički značajna razlika između broja bolničkih dana i ishoda lečenja ( $t=-0.603$ ,  $p=0.547$ ). U grupi umrlih broj bolničkih dana iznosio je  $6.41 \pm 6.667$ , dok je u grupi preživelih bio  $9.13 \pm 5.027$ . Postoji statistička značajna razlika između grupe bolesnika koji su otpušteni ili prevedeni na drugu Kliniku i grupe pacijenata koji su umrli u odnosu na prosečan broj bolničkih dana ( $t=-3.211$ ,  $p=0.002$ ).

Prosečna uspešnost oporavka pacijenata primenom neinvazivne ventilacije bila je 57.15%, dok je na mehaničkoj ventilaciji stopa smrtnosti iznosila 86.4%. Prosečaj broj dana provedenih na neinvazivnoj ventilaciji bio je  $1.1 \pm 0.301$ , dok je na mehaničkoj ventilaciji iznosio  $4.06 \pm 6.64$ . Nije bilo statistički značajne razlike u dužini primene neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije ( $t=-2.055$ ,  $p=0.047$ ).

## DISKUSIJA

Većina pacijenata lečenih na odeljenju intenzivne nege Klinike za pulmologiju UKC Niš imalo je neku formu respiratorne insuficijencije, u čijoj je osnovi najčešće akutna egzacerbacija HOBP. Kako se HOBP često definiše kao bolest starijih muškaraca, podatak da su većinu ispitanika činili penzionisani muškarci, starije životne dobi je u saglasnosti sa dosadašnjim istraživanjima. Visoka prevalenca pušača među našim ispitanicima prati

podatke iz literature, gde pušenje cigareta duži niz godina predstavlja jedan od osnovnih etioloških faktora nastanka hroničnih plućnih bolesti, pre svega HOBP (1,12).

Činjenica da je visok procenat osoba koje žive u urbanim sredinama zastupljen u populaciji bolesnika koji su se lečili u našoj respiratornoj JIL, govori u prilog tome da se koncept etiologije bolesti mora sagledati iz više ugla. Naime, modernizacijom društva dolazi do povećanog nivoa aerozagadenja koje je jedan od glavnih izazivača velikog broja plućnih bolesti, posebno u razvijenim gradskim sredinama (13).

Oboleli od karcinoma pluća u svojoj terminalnoj fazi bolesti vrlo često zahtevaju neku formu respiratorne podrške i lečenje u respiratornim JIL. Nizak procenat obolelih od astme u populaciji naših bolesnika govori o dobroj kontroli bolesti savremenim terapijskim pristupima (14).

Kako se radi o ispitanicima pretežno starije životne dobi, udeo hroničnih bolesti ostalih sistema organa je značajan, pri čemu arterijska hipertenzija, kongestivna srčana slabost i aritmije čine većinu kardiovaskularnih oboljenja (15). Svaki četvrti pacijent bolovao je od dijabetesa melitusa, neke bolesti centralnog nervnog sistema ili psihijatrijske bolesti, dok je petina njih imala određeni stepen hroničnog popuštanja bubrežne funkcije. Skoro četvrtina naših ispitanika je pre hospitalizacije preležala COVID-19 infekciju.



Statistički značajna razlika između grupe ispitanika koji su bili kraće hospitalizovani sa lošim ishodom i grupe ispitanika koji su bili duže hospitalizovani sa dobrim ishodom, govori u prilog činjenici da je veliki broj bolesnika hospitalizovan u terminalnoj fazi svoje osnovne bolesti. Nažalost, COVID-19 pandemija je onemogućila sagledavanje i adekvatno lečenje mnogih bolesti hroničnog tipa, dok je sa druge strane dovela do progresije, pre svega, respiratornih i kardiovaskularnih bolesti u populaciji naših ispitanika (16,17,18).

U studiji Salgado i saradnika, rađena je sistemski retrospektiva rada osmokrjetne respiratorne JIL na 126 pacijenata. Procenat muških ispitanika bio je 73%, prosečne starosti 68 godina. Respiratorna insuficijencija bila je prisutna kod 98% bolesnika, najčešće uzrokovane respiratornim infektivnim egzacerbacijama. Skoro svi pacijenti su bolovali od hroničnih bolesti, pri čemu su kardiovaskularne bolesti bile prisutne kod 76% ispitanika, a 60% obolelih imalo je neku respiratornu hroničnu bolest. Prosečan broj hospitalnih dana iznosio je 22 dana (min 1, max 76). Mortalitet je iznosio 24.6%, uspešnost primene neinvazivne ventilacije bila je 70%. Samo 1 pacijent je skinut sa programa hronične mehaničke ventilacije (12).

U studiji Akbas i saradnika iz 2023. godine, sagledano je 119 pacijenata, od čega je njih 100 bolovalo od HOBP. Prosečna starost ispitanika bila je  $71.6 \pm 9.1$  godina, pri čemu je muškaraca bilo 59%, a žena 41%. Procenat pušača iznosio je 64%,  $68 \pm 44$  paklo-godina, dok su ostali ispitanici bili izloženi aerozagađenju. Najčešći uzroci respiratorne insuficijencije bili su bronhitis, pneumonija, srčana slabost, hirurška intervencija, urosepsa i plućni tromboembolizam. Ispitanice su bile starije, sa manjim procentom pušača, ali većom izloženošću aerozagađenju. Procenat smrtnosti na MV iznosio je 70%, pri čemu je mortalitet u samoj JIL iznosio 21%, dok je pri produženom lečenju u bolnici bio 29% (1).

## ZAKLJUČAK

Naša studija je prikazala raznolikost patologije i izazove sa kojima se lekari u respiratornim JIL u eri savremene medicine i post-kovid periodu suočavaju. Pretežno starija populacija pacijenata praćena mnogobrojnim komorbiditetima

ostalim sistema organa, zahteva multidisciplinarni pristup u lečenju akutnih i hroničnih bolesti pluća. Činjenica da su mnoge respiratorne bolesti hroničnog tipa, pre svega HOBP, bile otežano dijagnostikovane, kontrolisane i lečene u periodu tokom COVID-19 pandemije donosi nove izazove u radu respiratornih JIL. Potrebno je dalje praćenje posledica koje će ova pandemija ostaviti i donošenje zaključaka radi optimizacije funkcionisanja ovih jedinica u slučaju novih vanrednih situacija.

## LITERATURA

1. Akbaş T, Güneş H. Characteristics and outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to the intensive care unit due to acute hypercapnic respiratory failure. *Acute Crit Care* 2023; 38(1): 49-56.
2. Polistina GE, Di Somma C, Flora M, Maraolo AE, Carannante N, Langella G, et al. Respiratory Intensive Care Unit management and efficacy during the COVID-19 outbreak in Naples, Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2022; 93: 2358.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 72733.
4. Cote CG, Celli BR. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 515-24.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:557-82.
6. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005; 128:518-24.
7. Alaitan AM, Memon JI, Rehmani RS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:819-23.
8. Rivera-Fernandez R, Navarrete-Navarro P, Fernandez-Mondejar E, et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2006; 34:2317-24.



9. Weiss SM, Hudson LD. Outcome from respiratory failure. *Crit Care Clin* 1994; 10: 197–215.
10. Comellini V, Pacilli AM, Nava S. Benefits of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Respirology* 2019; 24: 308–17.
11. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–5.
12. Salgado S, Oliveira AS, Nunes C, Oliveira F, Barbara C. Respiratory intermediate care unit (RICU) – What are we doing? *Eur Respir J* 2011; 38: 2083.
13. Duan RR, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med* 2020; 6(4): 260–269.
14. Anisoglou S, Asteriou C, Barbetakis N, Kakolyris S, Anastasiadou G, Pnevmatikos I. Outcome of lung cancer patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure. *Hippokratia*. 2013; 17(1): 60–3.
15. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12: 1753465817750524.
16. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022; 28(2): 76–83.
17. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahdi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0233147.
18. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between preexisting respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 909–923.

### Summary

**Introduction:** The concept of unified airway disease was recognized decades ago in asthma patients. Recent researches have indicated the presence and importance of rhinitis symptoms in COPD patients.

**Objective:** The aim was to evaluate the impact of rhinitis symptoms on COPD severity and exacerbations.

**Material and methods:** The prospective study included 49 patients, 24 (48,98%) female and 25 (51,02%) male, aged  $66,49 \pm 7,461$  years. The severity of COPD was determined by spirometric parameter FEV1%. The CAT questionnaire (COPD Assessment Test) was used to assess the COPD symptoms severity. The eosinophils were verified by blood count analysis, and the rhinitis symptoms were verified by SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test) questionnaire.

**Results:** The rhinitis symptoms were found in 75,51% (37) of patients. A statistically significant differences in the total SNOT-22 score, the rhinological, extranasal/rhinological and auditory/ facial domains of this questionnaire and blood eosinophilia in relation to the presence of rhinitis symptoms were observed ( $p < 0,05$ ). Correlation analysis confirmed a statistically significant relationship between the CAT and SNOT-22 scores ( $r = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), blood eosinophilia and the auditory/ facial and psychological domains of SNOT-22 and its total score ( $r = 0,05$ ;  $r = 0,024$ ;  $r = 0,011$ ;  $p < 0,05$ ). Statistically significant correlation between the extranasal/rhinological domain and hospital exacerbations was also observed ( $r = 0,038$ ;  $p < 0,05$ ), as well as eosinophilia and the hospital exacerbations ( $r = 0,019$ ;  $p < 0,05$ ). The correlation between FEV1% and SNOT-22 score was not proven ( $r = 0,183$ ;  $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** The rhinitis symptoms significantly affects the expression of COPD symptoms and hospital exacerbations. Blood eosinophilia significantly affects the rhinitis symptoms and increases the risk of hospital exacerbations.

**Key words:** Rhinitis, COPD, Eosinophilia, Symptom Flare Up, Activities of Daily Living, Sino-Nasal Outcome Test.

I Klinika za pulmologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš



## PLUĆNA EMBOLIJA U POSTCOVID PERIODU - JEDNOGODIŠNJA EVALUACIJA

### PULMONARY EMBOLISM IN THE POSTCOVID PERIOD ONE YEAR EVALUATION

**Tamara Menićanin Jakovljević<sup>1</sup>, Jovana Letić<sup>1</sup>, Slobodana Bogojević<sup>1</sup>, Ranko Glamočak<sup>1</sup>  
Dragana Vranješ Gačić<sup>1</sup>**

#### Sažetak

**Uvod:** Plućna embolija je čest i potencijalno smrtonosan oblik venske tromboembolije. Ciljevi ove studije su utvrditi razloge za povećanu incidencu plućne embolije, utvrditi povezanost s različitim komorbiditetima te naći poveznice s aktuelnom COVID 19 infekcijom ili ranim postcovid periodom.

**Metode:** Ovo je retrospektivna studija bazirana na analizi anamnestičkih i kliničkih parametara kod 136 pacijenata kavkazoidne bijele rase (72 muškaraca i 64 žene), koji su liječeni u Univerzitetско kliničkom centru Republike Srpske, u periodu od 01.03.2022.godine, do 01.03.2023.godine. Svi pacijenti su imali plućnu emboliju potvrđenu CT angiografijom plućnih krvnih sudova. Hemodinamski nestabilnih pacijenata je bilo 58, a hemodinamski stabilnih 78.

**Rezultati:** U ispitivanoj grupi od 136 pacijenata 53% su pacijenti muškog pola. Najveći broj pacijenata je u osmoj deceniji života (40,15%). Kod 95,56% pacijenata smo verifikovali umjereno ili izrazito povišene vrijednosti D dimera. Kod 18,36% pacijenata smo verifikovali aktuelnu koronavirusnu infekciju ili su se pacijenti nalazili u postcovid periodu. Duboku vensku trombozu smo potvrdili kod 18% pacijenata. Najčešći komorbiditet je arterijska hipertenzija, kod 54,35% pacijenata. Smrtni ishod je registrovan kod 8% pacijenata.

**Rasprava:** Od velikog je kliničkog značaja pravovremeno dijagnostikovanje i adekvatno liječenje plućne embolije, naročito kod pacijenata s faktorima rizika.

**Zaključci:** Učestalost plućne embolije je podjednaka kod oba pola, a najveći broj pacijenata se nalazio u osmoj i devetoj deceniji života. Određivanje vrijednosti D dimera ima izuzetno važnu prediktivnu vrijednost. Značajan procenat pacijenata je imao potvrđenu COVID 19 infekciju ili se nalazio u postcovid periodu.

**Ključne riječi:** plućna embolija, komorbiditeti, mortalitet

#### UVOD

Plućna embolija (PE) je čest i potencijalno smrtonosan oblik venske tromboembolije (1). To je treći najčešći uzrok kardiovaskularne smrti i povezan je sa višestrukim nasljednim i stečenim faktorima rizika, kao i podmaklom dobi (1,2). Plućna embolija nastaje kada tromb migrira iz venske cirkulacije u plućnu vaskulaturu i smjesti se u sistem plućne arterije. Klinička slika akutne PE varira od asimptomatske, slučajno otkrivene do masivne plućne embolije koja uzrokuje trenutnu smrt (3).

Masivna plućna embolija se definiše kao PE s opstruktivnim šokom ili sistolnim pritiskom manjim od 90 mmHg. Submasivna plućna embolija je PE bez prisutne sistemske hipotenzije (sistolni pritisak je  $>$  ili  $=$  90 mmHg) ali sa disfunkcijom desne komore

ili nekrozom miokarda. Pacijenti koji nemaju karakteristike napred navedene u prve dvije grupe su nisko rizični pacijenti s plućnom embolijom (4).

Algoritami dijagnoze za sumnju na PE generalno uključuju procjenu kliničkog sklopa te procjenu vrijednosti D dimera u plazimi (5). Četverostruko povećane vrijednosti D dimera u serumu, imaju izuzetno visoku prediktivnu vrijednost. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze PE je CT angiografija plućnog vaskularnog korita (5,6).

Epidemija COVID 19 infekcije je dovela do zdravstvene krize, sa milionima smrtnih slučajeva širom svijeta. Najčešća teška manifestacija COVID 19 infekcije je pneumonija sa sindromom akutnog respiratornog distresa. Sve je veći broj izvještaja o kardiovaskularnim komplikacijama (srčani udar, moždani udar, plućna embolija) kako tokom COVID 19 infekcije tako i u postcovid periodu. Brojne studije potvrđuju da je period iza preležane

koronavirusne infekcije faktor rizika za duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i krvarenja (7).

Prema većini studija akutna plućna embolija pogađa približno jednak broj žena i muškaraca, s tim da žene češće razvijaju teže kliničke forme (8,9).

Ako se ne liječi, plućna embolija je povezana sa stopom smrtnosti od 30%, kada se dijagnostikuje i liječi na vrijeme smrtnost iznosi 8%. Međutim 10% pacijenata s akutnom plućnom embolijom umire iznenada (10).

Pandemija COVID 19 je imala značajnu ulogu na opštu svijest o venskoj tromboemboliji. Uključivanje plućne embolije u globalne procjene mortaliteta predstavlja neophodan korak da se obezbjedi strategija za optimalnu prevenciju, rano otkrivanje i efikasno liječenje (11).

## METODE

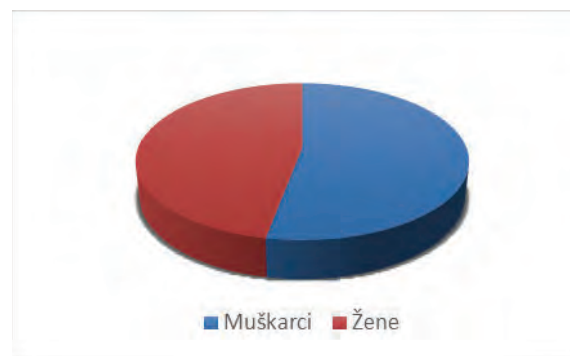
Ovo istraživanje je dizajnirano po principu retrospektivne analize anamnestičkih i kliničkih podataka kod 136 pacijenata kavkazoidne bijele rase (72 muškaraca i 64 žene), koji su liječeni u Klinici za plućne bolesti, Klinici za kardiovaskularne bolesti te u Klinici za infektivne bolesti Univerzitetsko kliničkog centra Republike Srpske, od 01.03.2022.godine, do 01.03.2023.godine. Pacijenti su imali potvrđenu plućnu emboliju CT angiografijom plućnih krvnih sudova te povišene vrijednosti D dimera. U ovoj studiji koristili smo epidemiološke i kliničke podatke arhivirane u kliničkom informacionom sistemu. Od ukupnog broja od 136 pacijenata svi hemodinamski nestabilni pacijenti, njih 58 je liječeno u Klinici za kardiovaskularne bolesti, dok je 78 hemodinamski stabilnih pacijenata liječeno u Klinici za plućne bolesti, te Klinici za infektivne bolesti uz konsultaciju pulmologa.

Proces skupljanja podataka je izveden na individualnoj analizi otpusnih pisama i vađenju neophodnih kliničkih i epidemioloških podataka za ovu studiju. Klasifikovali smo pacijente prema polu, godinama, prema vrijednostima D dimera u serumu, te njihovom liječenju baziranom na "Paduascor-u".

## REZULTATI

1. U ispitivanoj grupi od 136 pacijenata, 53% pacijenata je bilo muškog pola, dok je 47% pacijenata ženskog pola.

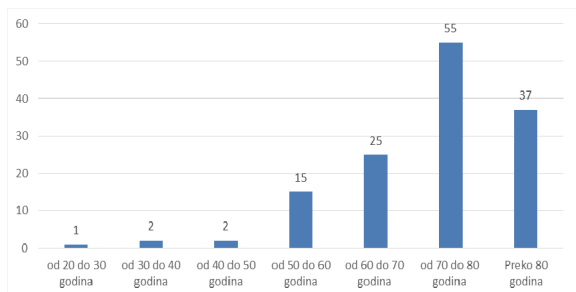
Pol	Broj ispitanika	Procenat
Muškarci	72	53%
Žene	64	47%
<b>Ukupno</b>	<b>136</b>	<b>100%</b>



(tabela 1 i grafikon 1)

2. Što se tiče životne dobi, imamo najveći broj pacijenata u osmoj deceniji (40,15%), zatim slijede pacijenti u devetoj deceniji (27,01%), potom pacijenti u sedmoj deceniji (18,25%), pacijenata u šestoj deceniji je bilo (10,95%). Pacijenata u četvrtoj i petoj deceniji je bilo po 1,46%, te na kraju jedan pacijent u trećoj deceniji što čini (0,73%).

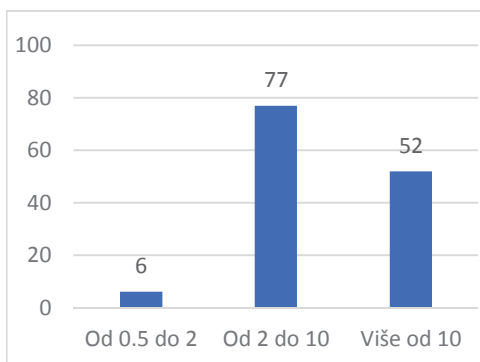
Životna dob	Broj	Procenat
od 20 do 30 godina	1	0,73%
od 30 do 40 godina	2	1,46%
od 40 do 50 godina	2	1,46%
od 50 do 60 godina	15	10,95%
od 60 do 70 godina	25	18,25%
od 70 do 80 godina	55	40,15%
Preko 80godina	37	27,01%



(tabela 2 i grafikon 2)

3. U ispitivanoj grupi od 136 pacijenta, lako povišene vrijednosti D-dimera (vrijednost D dimera 0.5-2 mg/L) verificovali smo kod 4,44% pacijenata, umjereno povišene vrijednosti D-dimera (vrijednost D-dimera od 2-10 mg/L) kod 57,04% pacijenata, dok smo izrazito povišene vrijednosti D-dimera (vrijednost iznad 10 mg/L) verificovali kod 38,52%.

D-dimer	Broj	Procenat
od 0.5 do 2	6	4,44%
od 2 do 10	77	57,04%
više od 10	52	38,52%

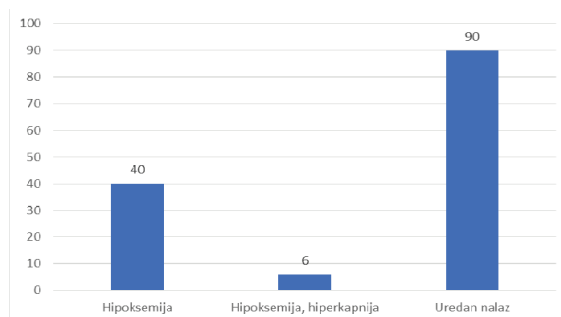


(tabela 3 i grafikon 3)

4. Podjela pacijenata prema vrijednosti gasnih analiza kapilarne krvi. Verificovali smo hipoksemiju kod 29,41% pacijenata, uredne gasne analize kapilarne krvi verificovali smo kod najvećeg broja pacijenata 66,18%, hipoksemiju s hiperkapnijom i respiratornom acidozom smo registrovali

kod najmanjeg broja pacijenata i to 4,41% pacijenata.

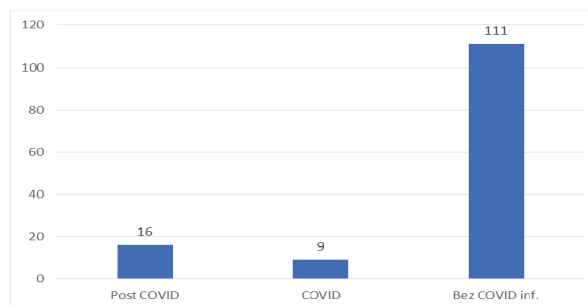
Gasne analize PP	Broj	Procenat
hipoksemija	40	29,41%
hipoksemija, hiperkapnija	6	4,41%
Uredan nalaz	90	66,18%



(tabela 4 i grafikon 4)

5. Korona virusnu infekciju smo verificovali kod 6,62% pacijenata, a u postcovid period se nalazilo 11,76% pacijenata. Bez potvrđene koronavirusne infekcije je bilo 81,62%.

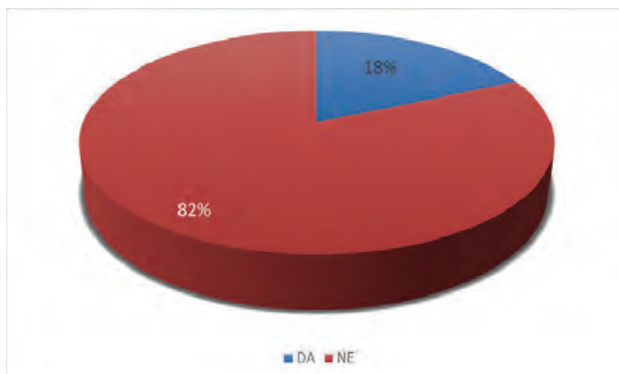
Testiranje	Broj	Procenat
Post COVID	16	11,76%
COVID	9	6,62%
Bez COVID inf.	111	81,62%



(tabela 5 i grafikon 5)

6. U momentu prijema u Klinički centar, verificovali smo duboku vensku trombozu (DVT) kod 18% pacijenata, dok kod 82% pacijenata nismo verificovali DVT.

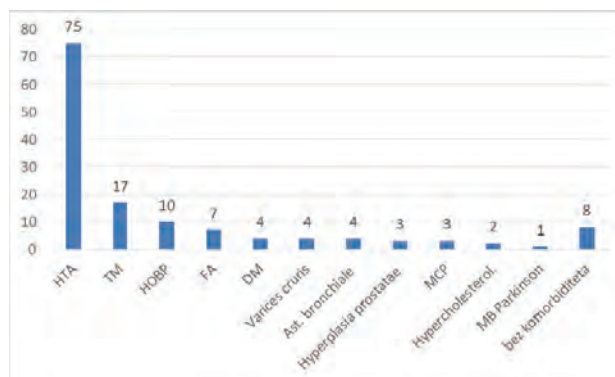
PrisutnostDVT	Broj	Procenat
DA	25	18%
NE	111	82%



(tabela 6 i grafikon 6)

7. Najčešći komorbiditet u ispitivanoj grupi od 136 pacijenata je hipertenzija (HTA) koju smo verifikovali kod 54,35% pacijenata. Tumore različitih lokalizacija smo verifikovali kod 12,32% pacijenata. Zatim slijede pacijenti s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća 7,25%, zatim sa fibrilacijom atriya (FA) kod 5,07% pacijenata. Zatim slijede pacijenti sa dijabetes melitusom (DM), venskim variksima i bronhijalnom astmom kojih je bilo po 2,90%. Pacijenata sa hiperplazijom prostate i miokardiopatijom bilo je po 2,17%. Ostali komorbiditeti su se javljali u znatno manjem procentu.

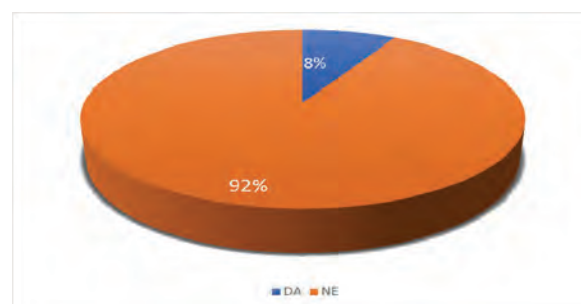
Komorbiditeti	Broj ispitanika	Procenat
HTA	75	54,35%
TM	17	12,32%
HOBP	10	7,25%
FA	7	5,07%
DM	4	2,90%
Varices cruris	4	2,90%
Ast. bronchiale	4	2,90%
Hyperplasia prostatae	3	2,17%
MCP	3	2,17%
Hypercholesterolaemia	2	1,45%
MB Parkinson	1	0,72%
bez komorbiditeta	8	5,80%



(tabela 7 i grafikon 7)

8 Smrtni ishod smo verifikovali kod 8 % liječenih pacijenata s plućnom embolijom.

Exitus	Broj	Procenat
Da	11	8%
Ne	125	92%



(tabela 8 i grafikon 8)

## RASPRAVA

Plućna embolija je treći najčešći kardiovaskularni sindrom sa prosječnom godišnjom stopom od 77 na 100 000 hiljada stanovnika. Algoritam dijagnoze kod sumnje na plućnu emboliju uključuje procjenu kliničkog skora i određivanje vrijednosti D dimera u plazmi. Dijagnozu plućne embolije postavljamo na osnovu CT angiografije plućnog vaskularnog korita.

Krajem 2019.g. dolazi do izbijanja pandemije koronavirusne infekcije, a u brojnim izvještajima je potvrđeno da je COVID 19 povezan sa venskom i arterijskom trombozom te plućnom embolijom, što je skrenulo pažnju na koagulacijske učinke ove



zarazne bolesti. Utvrđena je i povezanost plućne embolije nakon prebolovane koronavirusne infekcije, što svakako nalaže kliničarima veći oprez i detaljnu dijagnostičku obradu i u ranom post covid periodu.

U ispitivanoj grupi od 136 pacijenta, 53% pacijenata je muškog pola, dok je 47% pacijenata ženskog pola. Što se tiče životne dobi, vidimo da je najveći broj pacijenata u osmoj deceniji (40,15%), zatim slijede pacijenti u devetoj deceniji (27,01%), potom pacijenti u sedmoj deceniji (18,25%), potom slijede pacijenti u petoj i šestoj deceniji kojih je bilo po 1,46%, i na kraju imali smo jednog pacijenta u trećoj deceniji što čini 0,73%. Iz navedenog možemo zaključiti da je incidenca obolijevanja od plućne embolije slična kod muškaraca i žena, dok je starija životna dob predisponirajući faktor za nastanak plućne embolije. Slične rezultate nalaze i drugi autori (3, 6, 8).

U ispitivanoj grupi od 136 pacijenta, lako povišene vrijednosti D-dimera (vrijednost D dimera 0,5-2 mg/L) verificovali smo kod 4,44% pacijenata, umjereno povišene vrijednosti D-dimera (vrijednosti D-dimera od 2-10 mg/L) smo verificovali kod 57,04% pacijenata, dok smo izrazito povišene vrijednosti D-dimera (vrijednost D dimera iznad 10 mg/L) verificovali kod 38,52% pacijenata. Povišena vrijednost D-dimera je bila izuzetno važan prediktivni faktor u postavljanju dijagnoze plućne embolije. Kod statistički značajnog broja pacijenata smo verificovali umjereno i izrazito povišene vrijednosti D dimera i to kod ukupno 95,56% pacijenata. Svaki četverostruki porast vrijednosti D dimera nosi značajan rizik od plućne embolije, čak i kod pacijenata sa malom kliničkom vjerovatnoćom plućne embolije. Slične rezultate nalaze i drugi autori (2, 5).

Prema vrijednostima gasnih analiza kapilarne krvi, verificovali smo uredan nalaz kod najvećeg broja pacijenata (66,18%), hipoksemiju smo verificovali kod 29,41% pacijenata, hipoksemiju s hiperkapnijom smo verificovali kod 4,41% pacijenata. Iz navedenog možemo zaključiti da je većina pacijenata s dijagnostikovanom plućnom embolijom bila respiratorno stabilna, jer smo kod samo 4,41% pacijenata verificovali značajnije poremećaje u vrijednostima gasnih analiza kapilarne krvi, tj hipoksemiju s hiperkapnijom i respiratornom acidozom. Prema većini autora rizik od smrtnosti kod pacijenata s potvrđenom PE je uglavnom

posljedica hemodinamske nestabilnosti s opterećenjem i disfunkcijom desne komore (1, 4).

S obzirom na istovremenu prisutnost koronavirusne infekcije i plućne embolije u ispitivanoj grupi pacijenata, infekciju virusom SARS-CoV-2 smo potvrdili RT PCR testom kod 6,62% pacijenata. U postcovid period smo registrovali 11,75% pacijenata, dok 81,62% pacijenata nije imalo potvrđenu koronavirusnu infekciju tokom hospitalnog tretmana. Kod ukupno 18,36% pacijenata nastalu plućnu emboliju možemo smatrati i komplikacijom COVID 19 infekcije. Prema rezultatima studija spovedenih nakon pandemije COVID 19 infekcije u poređenju s kontrolnim periodom stope incidence za DVT su značajno povećane 70 dana nakon COVID 19 infekcije, a 110 dana nakon prebolovane koronavirusne infekcije za plućnu emboliju (7).

U momentu prijema na hospitalni tretman kod 18% pacijenata smo imali potvrđenu plućnu emboliju i duboku vensku trombozu vena donjih ekstremiteta i/ili male karlice. Svaki hospitalizovani pacijent je tokom hospitalizacije konsultativno pregledan od strane vaskularnog hirurga, te je ultrazvučni pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta planiran nakon hospitalnog tretmana.

Najčešći komorbiditet u ispitivanoj grupi pacijenata je HTA, koju smo verificovali kod 54,35% pacijenata. Zatim slijede pacijenti s tumorima različitih lokalizacija kod 12,32% pacijenata, potom pacijenti s HOBP kod 7,25%. Fibrilaciju atriya smo registrovali kod 5,07% pacijenata. Pacijenata sa DM, venskim variksima i bronhijalnom astmom smo imali po 2,90%. Preostali komorbiditeti se nisu prezentovali u statistički značajnom procentu. Bez komorbiditeta je verificovano 5,80% pacijenata. Prema rezultatima drugih istraživača najčešći komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, zatim slijede infektivne bolesti, gastrointestinalne bolesti te povrede i maligniteti (3). Vodeći komorbiditeti u većini studija su kardiovaskularne bolesti, dok zastupljenost ostalih komorbiditeta varira u zavisnosti od incidence oboljenja od određene bolesti u datom regionu.

Smrtni ishod smo verificovali kod 8% liječenih pacijenata s plućnom embolijom. Slične rezultate nalaze i drugi autori (10,11). Ako se ne liječi, plućna embolija je povezana sa stopom smrtnosti od čak



30%. Kada se dijagnostikuje i liječi na vrijeme stopa smrtnosti iznosi 8%-10%.

### ZAKLJUČCI

1. Učestalost plućne embolije je podjednaka kod oba pola, a najveći broj pacijenata je osmoj i devetoj deceniji života.
2. Određivanje vrijednosti D dimera ima izuzetno važnu predikivnu vrijednost.
3. Značajan procenat pacijenata u momentu postavljanja dijagnoze je imao i potvrđenu COVID 19 infekciju ili se nalazio u postcovid periodu. Najčešći komorbiditet je bila arterijska hipertenzija.
4. Smrtnost kod liječenih pacijenata iznosi 8%.

### LITERATURA

1. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Jun;35(2):92-98. doi: 10.1055/s-0038-1642036. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29872243; PMCID: PMC5986574.
2. Fu Z, Zhuang X, He Y, Huang H, Guo W. The diagnostic value of D-dimer with simplified Geneva score (SGS) pre-test in the diagnosis of pulmonary embolism (PE). *J Cardiothorac Surg*. 2020 Jul 20;15(1):176. doi: 10.1186/s13019-020-01222-y. PMID: 32690039; PMCID: PMC7372827.
3. Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jun 14;17(1):155. doi: 10.1186/s12872-017-0587-1. PMID: 28615009; PMCID: PMC5471722.
4. <https://litfl.com/pulmonary-embolism/>
5. Sikora-Skrabaka M, Skrabaka D, Ruggeri P, Caramori G, Skoczyński S, Barczyk A. D-dimer value in the diagnosis of pulmonary embolism-may it exclude only? *J Thorac Dis*. 2019 Mar;11(3):664-672. doi: 10.21037/jtd.2019.02.88. PMID: 31019753; PMCID: PMC6462691.
6. Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jul 25;9(8):234. doi: 10.3390/jcdd9080234. PMID: 35893223; PMCID: PMC9330775.
7. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevall E H, Sund M et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study *BMJ* 2022; 377 :e069590 doi:10.1136/bmj-2021-069590
8. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021 Jan 27;2(1):e12378. doi: 10.1002/emp2.12378. PMID: 33532761; PMCID: PMC7839235.
9. Ayla Cash, Abdul Mannan Khan Minhas, Vanessa Pasadyn, Salik Nazir, Robert W. Ariss, Rajesh Gupta. Trends in pulmonary embolism mortality rates by age group in the United States, 1999–2019. *American Heart Journal Plus Cardiology Research and Practice*, 2022 Jan. ISSN 2666-6022. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100103>
10. [https://www.emedicinehealth.com/what\\_is\\_the\\_survival\\_rate\\_of\\_a\\_pulmonary\\_embolism/article\\_em.htm](https://www.emedicinehealth.com/what_is_the_survival_rate_of_a_pulmonary_embolism/article_em.htm)
11. <https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Pulmonary-Circulation-and-Right-Ventricular-Function/Publications/pulmonary-embolism-related-mortality-in-northern-america-age-sex-differences-r#.ZD6ZHPEy1Ak.link>



---

**Abstract**

**Introduction:** Pulmonary embolism is a common and potentially fatal form of venous thromboembolism. The goals of this study are to determine the reasons for the increased incidence of pulmonary embolism, to determine the connection with various comorbidities, and to find links with the current COVID 19 infection or the early post-covid period.

**Methods:** This retrospective study is based on the analysis of anamnestic and clinical parameters in 136 Caucasian patients (72 men and 64 women), who were treated at the University Clinical Center of the Republic of Srpska, in the period from March 1, 2022, to March 1, 2023. All patients had pulmonary embolism confirmed by CT angiography of the pulmonary vessels. Hemodynamically unstable patients, was 58 of them, and the remaining 78 was hemodynamically stable patients.

**Results:** In the examined group of 136 patients, 53% were male patients. The largest number of patients is in their eighth decade of life (40.15%). In 95,56% of patients, we verified moderately or markedly elevated D-dimer values. In 18,36% of patients, we verified current coronavirus infection or the patients were in the post-covid period. We confirmed deep vein thrombosis in 18% of patients. The most common comorbidity is arterial hypertension, in 54,35% of patients. Death was registered in 8% of patients with pulmonary embolism.

**Discussion:** Timely diagnosis and adequate treatment of pulmonary embolism is of great clinical importance, especially in patients with risk factors.

**Conclusions:** The frequency of pulmonary embolism is equal in both sexes, and the largest number of patients was in the eighth and ninth decades of life. Determining the D dimer value has an extremely important predictive value. A significant percentage of patients had a severe COVID 19 infection or were in the post-covid period.

**Keywords:** pulmonary embolism, comorbidities, mortality

---

<sup>1</sup> JZU Univerzitetski klinični centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti



## UČESTALOST BRONHIOLITISA KOD DOJENČADI LIJEČENIH U KLINICI ZA DJEČIJE BOLESTI BANJALUKA U SEZONI 2022/2023

FREQUENCY OF BRONCHIOLITIS IN INFANTS TREATED AT THE CHILDREN'S DISEASE CLINIC, BANJALUKA IN THE 2022/2023 SEASON

*Olivera Ljuboja,<sup>1,2</sup> Drgana Malčić Zanić<sup>1,2</sup>, Nina Marić<sup>1,2</sup>*

### Sažetak:

**Cilj** istraživanja je bio utvrditi i analizirati kliničke i epidemiološke karakteristike dojenčadi s dijagnozom bronhiolitisa liječene u Klinici za dječije bolesti Banjaluka u sezoni 2022/2023. godine.

**Metode:** prospektivno- retrospektivno smo analizirali podatke iz medicinske dokumentacije.

**Rezultati:** u periodu od novembra 2022. do kraja februara 2023. godine u Klinici za dječije bolesti Banjaluka, liječeno je 81 dojenče. Od toga broja kod njih 19 je dokazan respiratorni sincicijski virus (RSV). Više su oboljela muška djeca. Najviše oboljelih je bilo u januaru 2022. godine. Mediana starosti je 2 mjeseca života.

**Zaključak:** Infekcija RSV virusom otežava kliničku sliku i prolongira dužinu trajanja liječenja. Obzirom da se se radi o infekciji na koju se može preventivno djelovati primjenom Palivizumab smatramo da postoji opravdano proširenje indikacija za njegovu primjenu kao mandatorne vakcine u Republici Srpskoj.

**Ključne riječi:** bronhiolitis, epidemiologija, liječenje

### UVOD

Bronhiolitis je akutna infekcija donjih disajnih puteva u dojenčadi i djece do druge godine života. Američka akademija za pedijatriju (AAP) zajedno sa Evropskim respiratornim društvom (ERS) naglašava da je bronhiolitis klinička dijagnoza, prepoznata kao „konstelacija kliničkih simptoma i znakova” kao posljedica prodora virusa u organizam preko sluznice gornjih disajnih puteva (nos, nazolakrimalnog kanala oka, usna šupljina) prema donjim disajnim putevima aspiracijom sekreta tokom jednog do tri dana.<sup>(1)</sup> Inkubacija je kratka - do osam dana, uobičajeno tri do pet dana. Najčešći uzročnik je respiratorni sincicijski virus (RSV), koji uzrokuje do 80% svih bronhiolitisa u djece. Od ostalih uzročnika navode se rinovirusi, metapneumovirusi, adenovirusi, virusi parainfluenze i influenze. Obzirom na učestalost RSV-a kao uzročnika bronhiolitisa i njegovo sezonsko javljanje, bronhiolitisi se najčešće javljaju od novembra do maja, sa najvećom učestalošću u januaru mjesecu. Infekcija virusima zahvata srednje i male bronhe te bronhiole, a dovodi do upale disajnih puteva, edema, nekroze epitelnih ćelija i pojačane produkcije sluzi što uzrokuje opstrukciju

donjih disajnih puteva. Virusni bronhiolitis najčešći je uzrok hospitalizacija male djece u razvijenim zemljama, te se 70 % hospitalizacija povezanih s bronhiolitisom pripisuje infekcijama RSV-om. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2009. godine, RSV uzrokuje godišnju incidenciju od 64 miliona oboljelih i 160 hiljada smrtnih slučajeva širom svijeta. Procjenjuje se da RSV uzrokuje 85.000 – 144.000 hospitalizacija godišnje u SAD-u. Težina infekcije je uslovljena dobi, rizičnim faktorima te time radi li se o primoinfekciji ili reinfekciji. Faktori rizika koji povećavaju mogućnost teže kliničke slike koja zahtijeva bolničko liječenje su: porodična pozitivna anamneza za astmu ili atopiju, pušenje roditelja, izostanak dojenja, mala porođajna masa, prijevremeno rođena djece, rođenje u periodu incidencije RSV virusa, porod carskim rezom, niži socio-ekonomski uslovi, te postojanje komorbiditeta kao kongenitalne srčane mane, trisomija 21 hromosoma, neuromišićne i hronične plućne bolesti, uključujući bronhopulmonalnu displaziju, te imunokompromitovane bolesnike. Bronhiolitis se klinički manifestuje širokim spektrom simptoma, od srednje teških do ozbiljno životno ugrožavajućih. Postavljanje dijagnoze se zasniva na kliničkoj slici i anamnestičkim (hereoanamnestičkim) podacima. To

su ujedno i kriteriji za postavljanje dijagnoze bronhiolitisa: rinoreja i simptomi gornjih disajnih puteva tokom sezone epidemije, bronhospazam i/ili krepitacije u auskultatornom nalazu, korištenje pomoće respiratorne muskulature (uvlačenje intrakostalnog, subkostalne i jugularnog prostora, ubrzano disanje, povišena tjelesna temperatura (u 30% slučajeva), niska saturacije kiseonika, te teškoće hranjenja. Kriteriji za bolničko liječenje uključuju: respiratorni distress, apneju, potrebu za terapijom kiseonikom ( $SpO_2 \leq 92\%$ , dehidracija, teškoće hranjenja, komorbiditeti, loša saradljivost sa roditeljima). Dijagnoza bronhiolitisa se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike te brzim testom na virus. Rutinska primjena radioloških i laboratorijskih nalaza nije indikovana u blažim oblicima bolesti i kod izostanka rizičnih faktora. Prisutnost rizičnih faktora, znakovi progresije bolesti, neuobičajeni tok i teži oblik bronhiolitisa te sumnja na komplikaciju (upala pluća) utiču na odluku o potrebi za radiološkom i laboratorijskom obradom, kao i o potrebi za bolničkim liječenjem djeteta. Za dokazivanje virusa danas su dostupni brojni komercijalni testovi temeljeni na metodama imunofluorescencije i imunoadsorpcije. Virus se dokazuje u sekretima disajnih puteva: aspirat, bris nazofarinksa. Liječenje je prvenstveno simptomatsko, jer nijedan pristup terapije nije pokazao odgovarajući odgovor. Za liječenje se koriste kiseonik, 3% hipertonična otopina NaCl-a, antibiotici, bronhodilatatori, adrenalin, kortikosteroidi - zavisno o kliničkoj slici. (2)

### CILJ

Cilj istraživanja je bio utvrditi i analizirati kliničke i epidemiološke karakteristike dojenčadi s dijagnozom bronhiolitisa liječene u Klinici za dječije bolesti Banja Luka u sezoni 2022/2023. godine.

### MATERIJAL I METODE

Koristili smo restrospektivno-prospektivnu analizu za djecu mlađu od godinu dana s dijagnozom bronhiolitisa koja su bila hospitalizovana u Klinici za dječije bolesti Banjaluka u periodu od 01.11.2022. do 28.02.2023. godine. Dijagnoza bronhiolitisa se postavila na

osnovu anamneze, kliničke slike, radiografije pluća te brzim testom na virus RSV. Brzi test je jedan od

komercijalnih testova kojem su prednost visoka senzitivnost i visoka specifičnost a podrazumijeva detekciju virusa imunohromatografskim metodama u brisu nazofarinksa. Najbolje vrijeme uzimanja materijala za etiološku dijagnostiku su prva dva do tri dana bolesti, iako se virus može dokazati od dva dana prije pojave simptoma do osmoga dana bolesti, ali i kasnije u imunokompromitovanih bolesnika. Podaci su prikupljeni iz medicinskih izvještaja.

### REZULTATI

U periodu od 1.11.2022. do 28.02.2023. godine u Klinici za dječije bolesti, Banja Luka liječeno je 81 dojenče sa bronhiolitisom. Od tog broja kod 19 (23.5%) dojenčadi je dokazan RSV. Jedna petina ukupno hospitalizovanih su bila dojenčad koja su prijevremeno rođena. Brzim testom na virus RSV je dokazan kod 33% prijevremeno rođenih i kod 30% terminski rođene djece. Muškog pola je bilo 61 (75%) bolesnik, a ženskog 20 (25%), dok je RSV pozitivne činilo 84% dječaka. Na dan početka bolničkog liječenja najmlađi bolesnik bio je u 10. tom danu života, a najstariji uzrasta 12 mjeseci, dok je medijana starosti 2 mjeseca, a aritmetička sredina 3,6 mjeseci. Najveći broj hospitalizovane dojenčadi je bio uzrasta od 2 mjeseca njih 36.5% negativnih na RSV i 63.5% RSV pozitivnih. Dužina trajanja bolničkog liječenja iznosila je do 23 dana, od čega je 50% ispitanika liječeno do 4 dana, a 50% više od 4 dana. Trajanje hospitalizacije je bilo u prosjeku duže kod dojenčadi kod kojih je izolovan RS virus. Najveća incidenca bronhiolitisa nam je bila u januaru mjesecu, hospitalizovali smo 30 pacijenata (37%). Od ukupnog broja bolesnika njih 81-no kao najčešći simptom je imalo kašalj 81%, tahidispneja 69%, zapušten nos 53%, povišena tjelesna temperatura 27.1%, oslabljen apetit 27,1%, povraćanje sluzi i sluz u stolici 9,87%, cijanoza 4.94%, somnolencija i uspavanost 4.94%. U terapiji RSV negativnih dojenčadi koristili smo kod njih 93% inhalatorne bronhodilatatore, 43% sistemske kortikosteroide, dok njih 29% su zahtijevali koktel aminofilina. Terapija kiseonikom primjenjena je kod 6.4% ispitanika, a antibiotska terapija primjenjena je kod njih 75%. Najčešće korišten antibiotik je bio azitromicin (43%). Drugi po učestalosti primjene je ceftriakson (32%). U RSV pozitivnih dojenčadi



korištena je inhalatorna terapija bronhodilatatorima 78%, sistemski kortikosteroide 69%, aminofilin (42%). Terapiju kisonikom je zahtijevalo 29% dojenčadi, dok je antibiotska terapija primjenjena kod njih 94%. Najčešće korišten antibiotik je azitromicin 52%, a potom ceftrikason kod 42% ispitanika. Njih 16 % je zahtijevalo fizikalnu terapiju

(položajno – perkusiju drenažu). Od RSV negativnih dojenčadi njih 2% i 16% RSV pozitivnih je hospitalizovano na odjeljenje za intenzivne njege i zahtijevalo kontinuirano monitoring praćenje.

### DISKUSIJA

Bronhiolitis je bolest sa visokim morbiditetom, ali sa niskim mortalitetom. Smrt od respiratorne insuficijencije kod bronhiolitisa je dosta rijetka i kreće se kod RSV infekcije od

2.9/100 000 dojenčadi ispod 12 mjeseci života, dok je taj broj kod RSV negativnih 5.3/100 000. Razlike su najverovatnije uslovljene dijagnostičkim postupcima i socioekonomskim uslovima

(3). RSV je najčešći virus uzočnik u djece sa bronhiolitismom. U većini studija to čini 60–80% slučajeva bronhiolitisa kod djece mlađe od 12 mjeseci. Dužina trajanja bronhiolitisa je u prosjeku dvije do tri sedmice (4). Naši pacijenti su imali hospitalizacije u trajanju do 23 dana, s tim da je 50% liječeno do 4 dana, dok je kod 50% iznosila duže od 4 dana. Treba uzeti u obzir da je većina njih prethodno već liječena na primarnom nivou i da je bolest već izvjesno vrijeme trajala do momenta hospitalizacije. Takođe, kod RSV pozitivnih pacijenata hospitalizacija je trajala duže, a što je iako na malom uzorku u pozitivnoj korelaciji sa rezultatima studija drugih autora (5).

Vodeći riziko-faktor za RSV infekciju je prematuritet (6). Naša studija, iako na malom uzorku, pokazuje da se RSV bronhiolitis češće javljao u prijevremeno rođene djece. Brojna istraživanja o incidenciji i prevalenciji bronhiolitisa u djetinjstvu, pokazala su da je prevalencija viša kod dječaka nego kod djevojčica. Istraživanje na životinjskim modelima, ali i praćenje razvoja pluća fetusa pokazuju da postoje razlike u prenatalnom i postnatalnom razvoju pluća između polova; kod ženske novorođenčadi pluća sazrijevaju brže, bolje je razvijen respiratorni epitel i veći je omjer velikih prema malim disajnim putevima. Upravo ovo

objašnjava činjenicu da muška djeca imaju uže disajne puteve, povišen tonus disajnih puteva, što ih predisponira za češće napade otežanog disanja, pri odgovoru na različite stimulanse. U nedavno objavljenoj studiji Buchwalda i saradnika u vezi epidemiologije i riziko faktora za RSV infekciju pokazan je mnogo veći broj hospitalizovanih dječaka, što je pokazala i naša studija: (7) (8)

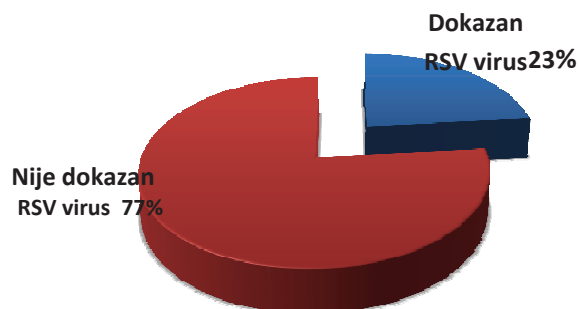
Liječenje bronhiolitisa i dalje izaziva rasprave. Uz prethodno navedene mjere American Academy of Pediatrics preporučuje jedino inhalacije hipertoničnog rastvora natrijevoga hlorida samo u hospitalizovane djece s napomenom da nema sigurnih dokaza efikasnosti. Međutim, jeftine su i bez značajnih neželjenih efekata (9). Drugi autori ipak preporučuju i inhalacije bronhodilatatora, racemičnog adrenalina pa i kortikosteroida pojedinih studija koje su pokazale određenu efikasnost (10). Možemo zaključiti iz navedenog, da bronhiolitis ostaje samolimitirajuća bolest gdje se primjenjuje samo simptomatska terapija prema datim smjernicama zasnovanim na dosadašnjim studijama. Međutim, u praksi je nešto drugačije što se pokazalo i u našoj studiji. U pogledu antimikrobne terapije kod bronhiolitisa slična je situacija.

Od ukupnog broja naših ispitanika najviše propisivan antibiotik je bio azitromicin 43% kod RSV negativnih, dok je kod RSV pozitivnih 52%. Ovako visok procenat primjene antibiotske terapije djelimično opravdavamo težim kliničkom slikom koja je bila razlog njihove hospitalizacije, ali svakako smo svjesni činjenice da je postojala i nekritična primjena antibiotika kod naših pacijenata. Slične rezultate nalazimo i u studiji Bapenburga i saradnika provedenoj u periodu 2007. i 2015. na 612 djece prosječne starosti 8 mjeseci, gdje je antimikrobna terapija propisana kod njih 70%. Iako nisu imali dokumentovanu bakterijsku infekciju. Najčešće propisivan antibiotik je bio azitromicin (11).

### ZAKLJUČAK

Iako su nam brojna ispitivanja o patogenezi infekcije RSV-om donijela pregršt novih saznanja, ipak još uvijek ne možemo sastaviti jasnu i cjelovitu sliku. Posljedica toga su ograničene terapijske

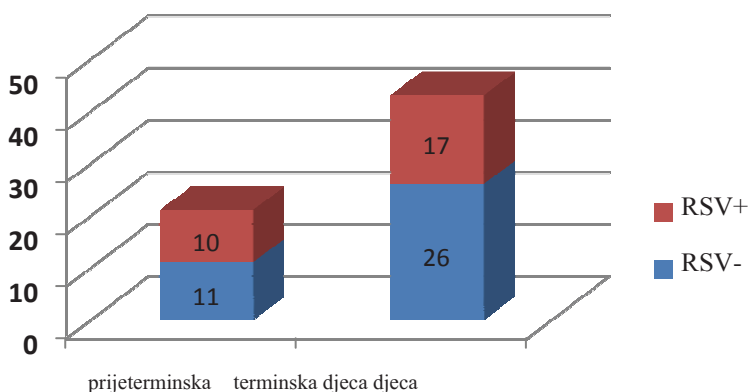
moćnosti koje se svode na osnovne suportivne mjere, inhalacije nedokazane efikasnosti i primjene antibiotske terapije, nedokazanog djelovanja. Obzirom da se radi o infekciji na koju se može preventivno djelovati primjenom Palivizumab smatramo da postoji opravdano proširenje indikacija za njegovu primjenu kao mandatorne vakcine. Smatramo da cijena vakcine za koju je dokazano da smanjuje morbiditet i mortalitet ne smije biti limitirajući faktor kada se radi o djeci do godinu dana starosti, naročito onoj rođenoj prijevremena. Ovi napori daju nadu da će morbiditet i mortalitet infekcije RSV-om u skoroj budućnosti biti značajno smanjen.



Grafikon 1. Distribucija RSV pozitivnih pacijenata

Tabela 1. Distribucija dokazanih RSV Ag kod prijevremene i terminske djece

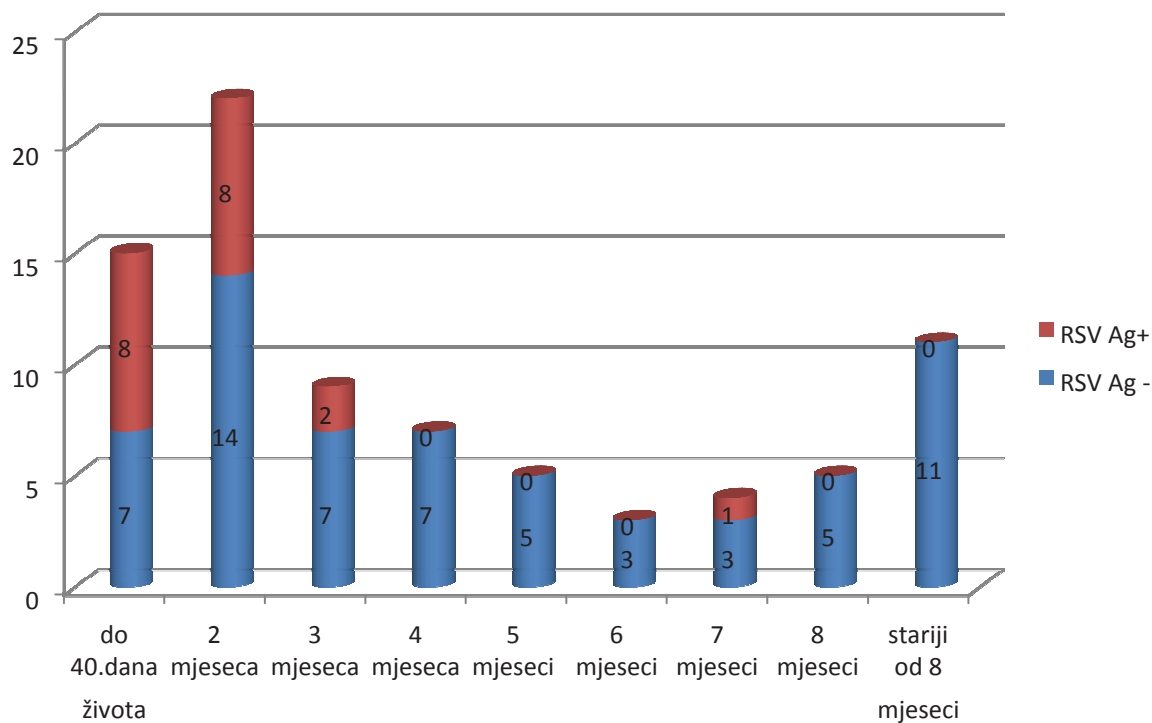
	prijevremena djeca	terminska djeca
<b>RSV-</b>	12	50
<b>RSV+</b>	4	15
RSV+ (izraženo u procentu)	33%	30%



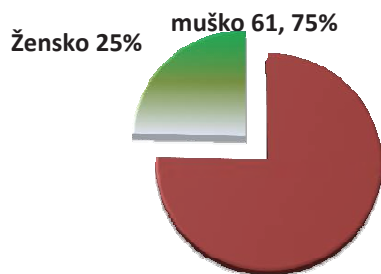
Grafikon 2. Distribucija dokazanih RSV Ag kod prijevremene i terminske djece

Tabela 2. Starosna distribucija hospitalizovanih pacijenata

starosna dob dojenčeta	do 40.dana života	2 mjeseca	3 mjeseca	4 mjeseca	5 mjeseci	6 mjeseci	7 mjeseci	8 mjeseci	stariji od 8 mjeseci
RSV Ag -	7	14	7	7	5	3	3	5	11
RSV Ag+	8	8	2	0	0	0	1	0	0



Grafikon 3. Starosna distribucija hospitalizovanih pacijenata



Grafikon 4. Polna distribucija pacijenata

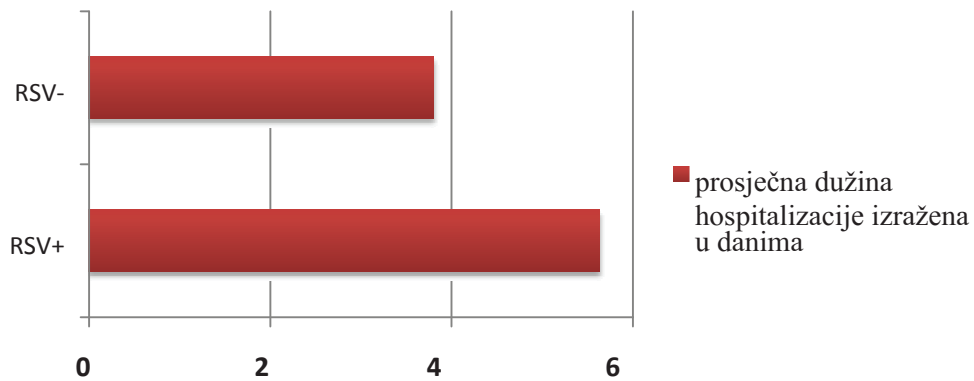
Tabela 3. Polna distribucija RSV Ag pozitivnih

POLNA DISTRIBUCIJA RSV pozitivnih		
muška dojenčad	16	84.2%
ženska dojenčad	3	15.8%

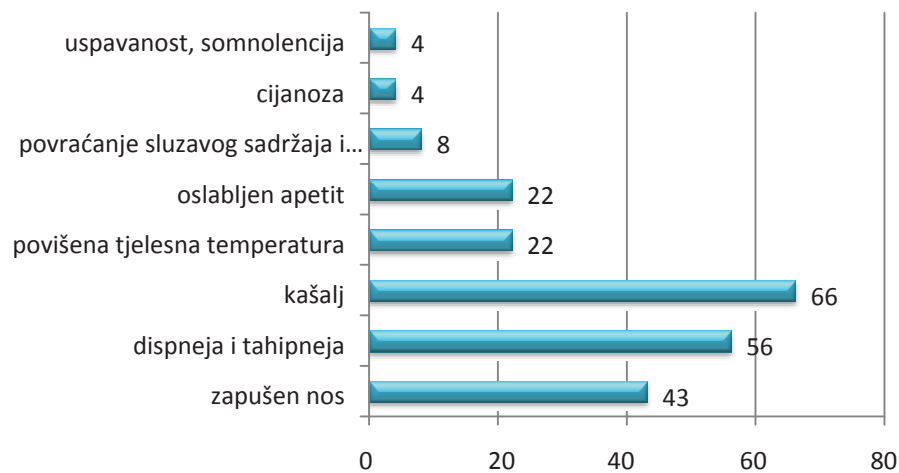


Tabela 4. Prosječno trajanje hospitalizacije RSV Ag pozitivnih i negativnih pacijenata

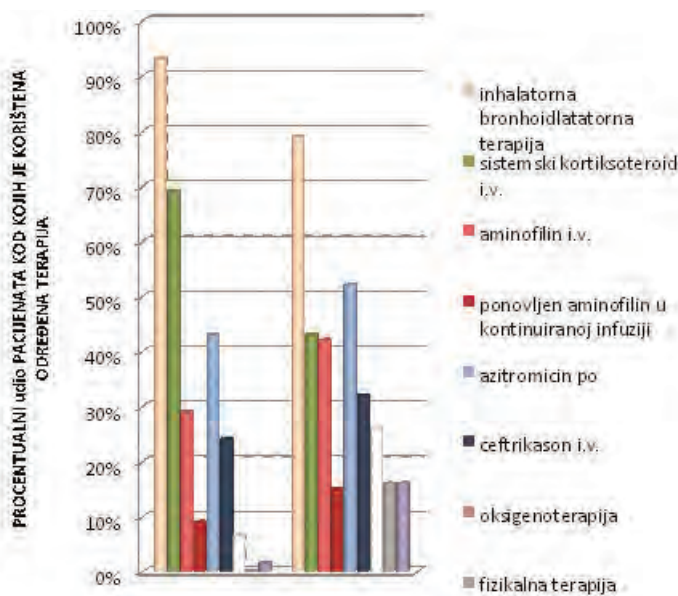
	prosječna dužina hospitalizacije izražena u danima
RSV+	5,63
RSV-	3,8



Grafikon 5. Trajanje hospitalizacije RSV Ag pozitivnih i negativnih pacijenata



Grafikon 6. Distribucija kliničkih simptoma u ukupnom broju dojenčadi sa bronhiolitisom



Grafikon 7. Terapijski pristup našim pacijentima

#### LITERATURA:

- Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, Saxena S. Medicines for Neonates Investigator G. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014; 9:e89186.
- Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:586–590.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on D, Management of B. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–1793.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*
- Mayo Clinic Staff, Mayo Clinic [Online] 2018. Dostupno na: [www.mayoclinic.org/diseasesconditions/bronchiolitis/diagnosis-treatment/drc-20351571](http://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/bronchiolitis/diagnosis-treatment/drc-20351571) [20.03.2019]
- Sruamsiri R Kubo H, Mahlich J, Hospitalization costs and length of stay of Japanese children with respiratory syncytial virus: A structural equation modeling approach; *Medicine (Baltimore)*; 2018; 97(29)
- Vincent JO, Lo HY, Wu S. Bronchiolitis Care in the Hospital *Rev Recent Clin Trials, Rev Recent Clin Trials*. 2017. 12(4):246-252
- Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999; 88:310–314.
- Hibbert M, Lannigan A, Raven J. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:129-34.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al., and the American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: 1474-502.
- Guo C, Sun X, Wang X, Guo Q, Chen D. Network Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Therapeutic Treatments for Bronchiolitis in Children. *J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42 (1): 186-95.
- Papenburg J, Fontela PS, Freitas RR, Burstein B., "Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchiolitis in US Emergency Departments, 2007-2015.," *J Pediatric Infect Dis Soc.*, 2019. 10.1093/jpids/piy1



---

**Summary**

**Introduction:** The research aimed to determine and analyze the clinical and epidemiological characteristics of infants with bronchiolitis diagnosed in the Banja Luka Children's Hospital in the 2022/2023 season.

**Methods:** Prospectively – retrospectively we analyzed data from medical records.

**Results:** In the period from November 2022 to the end of February 2023, Children's Diseases Clinic in Banja Luka treated 81 infants with bronchiolitis. Out of 81 infants, 19 had a proven respiratory syncytial virus (RSV). Infant boys were more affected than girls. We treated the most children in January. The median age for infants was two months old.

**Conclusion:** Infection with RSV virus complicates the clinical state and prolongs the duration of treatment. The therapeutic approach is individual and depends on the severity of the clinical characteristics. Given that it is an infection that can be prevented by the use of Palivizumab, we believe that there is a justified extension of the indications for its use as a mandatory vaccine in the Republic of Srpska.

**Key words:** bronchiolitis, epidemiology, treatment

---

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za dječije bolesti Banja Luka

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

## PREVALENCIJA PREDIJABETESA KOD ODRASLIH PREDGOJAZNIH I GOJAZNIH OSOBA I UTVRĐIVANJE NJIHOVOG RIZIKA ZA OBOLJEVANJE OD DIJABETESA

PREVALENCE OF PREDIABETES IN PREOBESE AND OBESE ADULTS AND DETERMINATION OF THEIR RISK FOR DIABETES

Kosana Stanetić<sup>1,2</sup>, Dijana Tomić Prodanović<sup>3</sup>, Verica Petrović<sup>1,2</sup>, Radojka Bijelić<sup>1,4</sup>, Mirko Stanetić<sup>2,5</sup>, Marijana Radanović Knežević<sup>6</sup>

**Uvod:** Predijabetes je stanje poremećene homeostaze glukoze manifestovano ili povećanjem glukoze natašte ili smanjenjem tolerancije glukoze. Predijabetes nosi visok rizik za oboljevanje od dijabetesa i kardiovaskularnih komplikacija.

**Cilj:** da se utvrdi prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih osoba i desetogodišnji rizik za oboljevanje od T2DM kod ovih ispitanika.

**Metode:** Istraživanje je sprovedeno u ambulantama porodične medicine Edukativnog centra porodične medicine (ECPM) Doma zdravlja Banja Luka i Dom zdravlja Teslić. Studijom su obuhvaćeni predgojazni i gojazni pacijenti stariji od 18 godina života, sa indeksom tejelesne mase većim od 27.0 kg/m<sup>2</sup>. Instrumenti za istraživanja su: upitnik sa sociodemografskim podacima, upitnik za procjenu rizika od oboljevanja od dijabetes melitusa tip 2 (FINDRISC), a izvršena su antropometrijska mjerenja pacijenata, mjerenja arterijskog krvnog pritiska i laboratorijski nalazi (glukoza natašte, lipidni status, HbA1c).

**Rezultati:** Istraživanje je obuhvatilo 264 pacijenta. Prevalenca predijabetesa kod gojaznih pacijenata iznosi 28.03%, dok kod predgojaznih iznosi 21.21%. Ispitanici sa većim obimom struka imaju veću šansu da imaju predijabetes. Sa povećanjem starosne dobi povećava se šansa za dobijanjem predijabetesa, preko 30% gojaznih i predgojaznih osoba koji imaju preko 70 godina ima predijabetes. U odnosu na pol, žene imaju veću šansu za razvoj predijabetesa. Podaci iz FINDRISC upitnika pokazali su da 1.52% pacijenata iz kategorije predgojaznih ima 50% šansu za razvoj dijabetesa tokom deset godina, dok iz kategorije gojaznih pacijenata 13.6% imaju 50% šansi za razvoj tip 2 DM u toku deset godina.

**Zaključak:** Uloga doktora porodične medicine je u ranoj identifikaciji pacijenata sa predijabetesom i dijabetesom, redukciji faktora rizika i eventualno farmakološkom tretmanu ovih pacijenata.

**Ključne riječi:** predijabetes, procjena rizika za dijabetes, riziko faktori

### UVOD

Predijabetes je stanje poremećene homeostaze glukoze manifestovano ili povećanjem glukoze natašte (eng. *impaired fasting glucose* - IFG) ili smanjenjem tolerancije glukoze (eng. *impaired glucose tolerance* - IGT) ili povećanim nivoom glikoliziranog hemoglobina (HbA1c). Dijagnoza predijabetesa postavlja se na osnovu slijedećih kriterijuma: IFG – vrijednost dvije uzastopne glikemije natašte 6.1-6.9 mmol/l; IGT – vrijednost glikemije u 120-minutnom oralnom glukoza tolerans testu (OGTT) od 7.8 do 11.1 mmol/l i glikolizirani hemoglobin (HbA1c) od 5.7% do 6.4% (1).

Predijabetes ne bi trebalo posmatrati kao izolovan entitet, već kao stanje sa povećanim

rizikom za oboljevanje od dijabetesa tipa 2 (T2DM) i pridruženih kardiovaskularnih bolesti. Procjenjuje se da svake godine između 5% i 10% oboljelih od predijabetesa razvije šećernu bolest. Prema ekspertnom panelu Američke asocijacije za dijabetes (engl. *American Diabetes Association-ADA*), oko 70% neliječenih osoba sa predijabetesom razvije T2DM. Upravo zbog navedenog, Svjetska zdravstvena organizacija ovaj entitet naziva intermedijarnom hiperglikemijom, dok ga Američka asocijacija za dijabetes i Američka asocijacija za kliničku endokrinologiju (engl. *The American Association of Clinical Endocrinologist – AACE*) nazivaju stanjem sa povećanim rizikom za oboljevanje od dijabetesa (2,3).

Predijabetes može povećati rizik od razvoja dijabetes melitusa tip 2, kardiovaskularnih bolesti,



kognitivne disfunkcije, mikrovaskularnih komplikacija, hipertenzije, opstruktivne apnee u snu, metaboličkog sindroma, masne degeneracije jetre i maligniteta. Iako su genetski faktori značajan faktor rizika za oboljevanje od šećerne bolesti, kod osoba starijih od 45 godina izuzetno je značajan uticaj bihevioralnih faktora rizika (gojaznost, fizička neaktivnost, ishrana bogata masnoćama), te se mjere prevencije usmjeravaju na redukciju ovih faktora rizika (4-6).

Predijabetes je veoma rasprostranjen, a smatra se da ga u svijetu ima oko 40% osoba starosti od 40 do 74 godine života. Rezultati DECODE (engl. *Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnosis criteria in Europe*) studije, koja je provedena na 30.000 ispitanika, pokazali su da je kod osoba u stanju predijabetesa povećan rizik za razvoj dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti i čine idealnu ciljnu grupu za programe prevencije (7).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti procjenjuje da 37% odraslih starijih od 20 godina i 51% starijih od 65 godina imaju predijabetes (definisani nivoom glukoze ili HbA1c), ali samo oko 11% ima postavljenu dijagnozu. Međunarodna federacija za dijabetes - IDF (*International Diabetes Federation*) procjenjuje da će broj oboljelih od predijabetesa porasti na 471 miliona na globalnom nivou do 2035. IDF podaci za prevalenciju predijabetesa u Evropi su sljedeći: 52% pacijenta u starosnoj dobi 60-79 godina ima predijabetes, 31% pacijenata od 40-59 godina, a čak 15,7% pacijenata starosne dobi između 20-39 godina. U Sjedinjenim američkim državama (SAD) se procjenjuje da 96 miliona ljudi, starijih od 18 godina ima predijabetes (38.0%), a prevalencija predijabetesa kod osoba starijih od 65 godina je veća i iznosi 48.8% (26.4 miliona ljudi) (1, 3).

Faktori koji pridonose pojavi predijabetesa uključuju globalno starenje populacije, ekonomski razvoj i sve veću potrebu za urbanizacijom koja dovodi do manje aktivnog načina života i veće konzumacije nezdrave hrane što su glavni uzroci pojave gojaznosti. Međutim, pravovremenim promjenama životnog stila i ranom intervencijom može se spriječiti progrediranje stanja predijabetesa u T2DM (8-11).

Cilj našeg istraživanja je da se utvrdi prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih osoba i utvrdi desetogodišnji rizik za oboljevanje od T2DM kod ovih ispitanika.

## METODE

Istraživanje je studija presjeka provedena kod pacijenata starijih od 18 godina, registrovanih u timovima porodične medicine u Edukativnom centru porodične medicine (ECPM) Doma zdravlja Banja Luka i Domu zdravlja „Sveti Sava“, Teslić, provedena u periodu od 01.05.2021. do 01.05.2022. Tokom istraživanja korišten je samostalno kreiran uputnik sa sociodemografskim i kliničkim podacima, te upitnik *FINDRISC* (Finnish Diabetes Risk Score) (12). Za ciljnu grupu izabrali smo odrasle pacijente kojima je prilikom dolaska u ambulantu porodične medicine nakon antropometrijskog mjerenja utvrđen indeks tjelesne mase veći od 27,0 kg/m<sup>2</sup>. Učešće u studiji je bilo dobrovoljno i učesnici su prije potpisali informisani pristanak.

FINDRISK upitnik se sastoji od osam pitanja, a svaki odgovor se boduje. Zbir bodova ukazuje na rizik od oboljevanja od dijabetesa tip 2 u narednih deset godina. Pitanja se odnose na podatke kao što su godine starosti, indeks tjelesne mase, obim struka, upražnjavanje fizičke aktivnosti svakodnevno u trajanju od 30 minuta, svakodnevni unos voća ili povrća, upotrebu antihipertenzivnih lijekova, povišena glikemija pri rutinskom pregledu ili u trudnoći kod žena, i prisustvo porodičnog opterećenja. Rizik se procjenjuje kao nizak, lako povišen, umjeren, visok ili vrlo visok.

U ambulantom porodične medicine radili smo i antropometrijska mjerenja (visina, težina, obim struka), mjerenje krvnog pritiska i pacijentima su izdate uputnice za laboratorijske nalaze (šuk na tašte, lipidni status i HbA1c).

Od biohemijskih parametara određivani su glikemija natašte (*Fasting Plasma Glucose*, FPG), ukupni holesterol (TC), i glikozilirani hemoglobin (HbA1c).

Istraživanje je provedeno u skladu sa dobrom kliničkom praksom. Za istraživanje smo dobili pismenu saglasnost direktora JZU „Dom zdravlja“ Banja Luka i Dom zdravlja „Sveti Sava“ Teslić, te saglasnost Etičkog odbora Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske.

### *Statistička analiza podataka*

Analiza varijabli za kvantifikovanje se izražava u prosječnoj vrijednosti ± standardna devijacija (SD),



dok su kategoričke varijable analizirane i izrečene numerički i procentualno. Na taj način je prikazana opisna statistika socio-demografskih varijabli. Kolmogorov-Smirnoffov i Sharpio Wilk-ov test je korišten za analizu normalnosti distribucije podataka za određivanje parametrijskih i neparametrijskih testova. Prosječne vrijednosti kvantifikujućih varijabli su upoređivane između predgojaznih i gojaznih ispitanika i to pomoću t-testa za varijable vrijednost šećera u krvi natašte i ukupan nivo holesterola. Osim toga, ostale kategoričke varijable su upoređivane pomoću hi-kvadrat testa. Logaritam šansi za gojaznost je procjenjivan pomoću binarne logističke regresije. Podešavanje je vršeno za potencijalne doprinoseće faktore (confounder) uključujući GUK natašte, obim struka, pol, starost, stepen zaposlenja, ukupni nivo holesterola i BMI. Primjenjena je multivarijantna regresiona analiza kako bi se procijenila veza između stanja predijabetesa i socio-demografskih varijabli (pol, starosna dob, stepen obrazovanja, status zaposlenja, i pušački status). Takođe, analiza uzorka je rađena za ukupni uzorak (N=264), ali i za svaku kohortu zasebno (predgojazni vs. gojazni). Statistička obrada podataka je rađena pomoću softverskog paketa SPSS verzija 29. (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA), kao i pomoću Excel MO Office verzija 16. Statistička značajnost je definisana za vrijednost  $p < 0.05$  koristeći dvostrane (two-tailed) testove.

## REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 264 ispitanika podijeljenih na četiri starosne grupe: 18–29: 1 (0,38%), 30–49: 63 (23,86%), 50–69: 173 (46,59%), >70: 27 (29,17%). Od ukupnog broja ispitanika 90 (34,10%) je bilo muškog pola, a 174 (65,91%) ženskog pola. Prema stručnoj spremi najveći broj

ispitanika je imao srednju stručnu spremu 167 (63,26%), a u odnosu na zaposlenje najveći broj su bili penzioneri 122 (46,21%). Pušača je bilo 74 (28,03%), nepušača 178 (67,42%) i bivših pušača 12 (4,55%).

Posmatrajući komorbiditet ispitanici su podijeljeni u sledeće grupe: bez komorbiditeta je 47 (17,8%) ispitanika, hipertenziju je imalo 76 (28,79%) ispitanika, hiperlipidemiju je imalo 13 (4,92%) ispitanika, bolesti štitne žlijezde 10 (3,79%), sindrom policističnih jajnika 5 (1,89%) ispitanika, druge bolesti imalo je 27 (10,23%) ispitanika. Više udruženih komorbiditeta je imalo njih 85 (32,2%) (Tabela 1).

U prilagođenoj (adjusted analizi) utvrđeno je da je rizik za predijabetes viši kod ispitanika sa rizičnim obimom struka (OR=3.201, 95% CI:(1.343, 7.63),  $p=0.009$ ), ispitanika koji imaju utvrđenu porodičnu anamnezu T2DM (OR=3.588, 95% CI:(1.134, 11.352),  $p=0.03$ ) kod ispitanika koji su uzimali antihipertenzive (OR=2.639, 95% CI:(1.022, 6.815),  $p=0.045$ ) i kod ispitanika koji ne unose svakodnevno voće i povrće u ishrani (OR=2.172, 95% CI:(1.022, 4.617),  $p=0.044$ ). U komparativnoj analizi faktora rizika između muškaraca i žena uočene su slijedeće razlike. Kod muškaraca je utvrđeno da veći rizik imaju oni ispitanici sa višim iznosom ukupnog holesterola (OR=2.160, 95% CI:(1.067, 4.374),  $p=0.032$ ). Kod žena su utvrđena dva faktora rizika koji utiču na predijabetes, a to je životna dob (OR=5.258, 95% CI:(1.246, 22.192)  $p=0.024$ ), odnosno godišta, kao i rizičan obim struka (OR=6.345, 95% CI:(1.808, 22.260),  $p=0.004$ ) (Tabela 2).



**Tabela 1.** Prikaz socio-demografskih karakteristika i prosječnih vrijednosti prema tipu gojaznosti

	KARAKTERISTIKE						p
	UKUPNO		PREDGOJAZNI		GOJAZNI		
	Broj	Procenat	Broj	Procenat	Broj	Procenat	
	N=264	100%	N=132	50.00%	N = 132	50.00%	
<b>POL</b>							
<i>Muški</i>	90	34.10%	45	34.09%	45	34.09%	0,522
<i>Ženski</i>	174	65.90%	87	65.91%	87	65.91%	
<b>DOB [ mean ± std]</b>	[ 60.55 ± 13.34 ]		[ 59.23± 13.52 ]		[ 61.08 ± 13.1 ]		
<i>18 – 29</i>	1	0.38%	0	0.00%	1	0.76%	0,317
<i>30 – 49</i>	63	23.86%	38	28.79%	25	18.94%	
<i>50 – 69:</i>	123	46.59%	61	46.21%	62	46.97%	
<i>&gt;70</i>	77	29.17%	33	25.00%	44	33.33%	
<b>STEPEN OBRAZOVANJA</b>							
<i>OŠ</i>	31	11.75%	13	9.85%	18	13.64%	0,344
<i>SSS</i>	167	63.26%	80	60.61%	87	65.91%	
<i>VŠ</i>	23	8.70%	14	10.60%	9	6.82%	
<i>VSS</i>	43	16.29%	25	18.94%	18	13.63%	
<b>RADNI STATUS</b>							
<i>Zaposlen</i>	46	17.43%	24	18.18%	22	16.67%	0,265
<i>Nezaposlen</i>	95	35.98%	53	40.15%	42	31.82%	
<i>Penzioner</i>	122	46.21%	54	40.91%	68	51.52%	
<i>Student</i>	1	0.38%	1	0.76%	0	0.00%	
<b>PUŠAČKI STATUS</b>							
<i>Da</i>	74	28.03%	40	30.30%	34	25.76%	0,398
<i>Ne</i>	178	67.42%	88	66.67%	90	68.18%	
<i>Bivši pušač</i>	12	4.55%	4	3.03%	8	6.06%	
<b>KOMORBIDITETI</b>							
<i>Ne</i>	47	17.80%	31	23.48%	16	12.12%	0,360
<i>Hipertenzija</i>	76	28.79%	32	24.24%	44	33.33%	
<i>Hiperlipidemija</i>	13	4.92%	8	6.06%	5	3.79%	
<i>Bolesti štitne žlijezde</i>	10	3.79%	6	4.55%	4	3.03%	
<i>Sindrom policističnih jajnika</i>	5	1.89%	5	3.79%	0	0.00%	
<i>Druge bolesti</i>	27	10.23%	17	12.88%	10	7.58%	
<i>Dva komorbiditeta</i>	85	32.20%	32	24.24%	53	40.15%	
<i>Nepotpuni podaci</i>	1	0.38%	1	0.76%	0	0.00%	
<b>MJESTO</b>							
<i>Banja Luka</i>	210	79.55	102	77.27%	108	81.81%	0,360
<i>Teslić</i>	54	20.45	30	22.73%	24	18.19%	



Tabela 2. Sociodemografska analiza-model multivarijantne regresione analize

	MUŠKARCI		ŽENE		UKUPNO	
	prilagođeni OR (95% CI)	<i>p</i>	prilagođeni OR (95% CI)	<i>p</i>	prilagođeni OR (95% CI)	<i>p</i>
<b>Životna dob</b>						
Za muškarce 55-64 (starosna dob) Za žene 50-69 (dobna grupa)	3.891 (0.377, 40.127)	0.254	5.258 (1.246, 22.192)	0.024	0.938 (0.317, 2.777)	0.908
<b>Stepen obrazovanja</b>						
Osnovna škola ili bez osnovne škole	0.223 (0.006, 8.415)	0.418	2.385 (0.277, 20.531)	0.429	1.495 (0.327, 6.837)	0.604
Srednja škola	0.091 (0.007, 1.157)	0.065	1.455 (0.278, 7.5)	0.661	0.748 (0.24, 2.328)	0.616
<b>Godište</b>	0.961 (0.857, 1.078)	0.498	0.877 (0.789, 0.975)	0.015	1.05 (0.789, 1.396)	0.127
<b>Skor rizika (FINDRISC)</b>						
7-11	1.220 (0.004, 419.101)	0.947	0.779 (0.01, 61.182)	0.9107	0.127 (0.006, 2.898)	0.196
12-14	0.263 (0.003, 26.257)	0.569	0.334 (0.017, 6.752)	0.4748	0.108 (0.012, 0.993)	0.049
15-20	0.717 (0.02, 25.737)	0.855	0.992 (0.150, 6.563)	0.9931	0.495 (0.1, 1.927)	0.276
<b>Pušenje</b>						
Da			0.204 (0.013, 3.205)	0.258	0.221 (0.021, 2.307)	0.207
<b>Indeks tjelesne mase</b>						
Predgojazni	1.818 (0.408, 8.100)	0.433	0.726 (0.222, 2.368)	0.595	1.26 (0.571, 2.777)	0.567
<b>Fizička aktivnost do 30 min</b>						
Da	0.275 (0.052, 1.44)	0.127	1.03 (0.387, 2.742)	0.953	2.639 (1.022, 6.815)	0.904
<b>Obim struka</b>						
Za muškarce 94-102cm, za žene 80-88 cm	0.782 (0.161, 3.806)	0.761	6.345 (1.808, 22.260)	0.004	3.201 (1.343, 7.63)	0.009
<b>Unos povrća i voća svakodnevno</b>						
Ne	1.993 (0.449, 8.840)	0.364	1.890 (0.701, 5.093)	0.208	2.172 (1.022, 4.617)	0.044
<b>Pozitivna porodična anamneza za TDM2</b>						
Ne	3.653 (0.413, 32.31)	0.244	1.559 (0.346, 7.032)	0.563	3.588 (1.134, 11.352)	0.03
Da (deda, baba, tetka, ujak, stric)	1.271 (0.128, 12.605)	0.838	0.586 (0.142, 2.422)	0.460	1.155(0.394, 3.389)	0.793
<b>Ukupni holesterol</b>	2.160 (1.067, 4.374)	0.032	0.937 (0.651, 1.350)	0.728	1.05 (0.789, 1.396)	0.738
<b>Uzimanje antihipertenziva</b>						
Da	1.730 (0.261, 11.465)	0.57	2.303 (0.599, 8.852)	0.225	2.639 (1.022, 6.815)	0.045



Testiranje implicitne istraživačke hipoteze o postojanju statistički značajnih razlika toga da li je neko iz porodice ispitanika imao dijabetes i tipa gojaznosti, uz pomoć  $\chi^2$  testa ( $p=0,375$ ), pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika između toga da li je neko iz porodice ispitanika imao dijabetes i tipa gojaznosti. Međutim, korištenjem  $\chi^2$  testa potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između tipa gojaznosti i obima struka ( $p < 0.001$ ),

tipa gojaznosti i fizičke aktivnost veće od 30 min/dan ( $p < 0.001$ ), tipa gojaznosti i toga da li ispitanik jede voće i povrće svaki dan ( $p < 0.001$ ), tipa gojaznosti i tretmana antihipertenzivnim lijekovima ( $p < 0.001$ ), tipa gojaznosti i toga da li je ikada izmjerena povišena vrijednost šećera tokom bolesti ili trudnoće kod ispitanika ( $p < 0.001$ ), kao i tipa gojaznosti i FINDRISC skora ( $p < 0.001$ ) (tabela 3).

**Tabela 3.** Prikaz karakteristika i prosječnih vrijednosti dobijenih anketom i mjerenjima prema tipu gojaznosti

	KARAKTERISTIKE						p
	UKUPNO		PREDGOJAZNI		GOJAZNI		
	Broj	Procenat	Broj	Procenat	Broj	Procenat	
	N = 264	100%	N=132	50.00%	N = 132	50.00%	
<b>OBIM STRUKA</b>							
<i>Manji rizik</i>	7	2.65%	7	5.30%	0	0.00%	<0,001
<i>Veći rizik</i>	257	97.35%	125	94.70%	132	100.00%	
<b>Fizička aktivnost (&gt;30 min/danu)</b>							
<i>Da</i>	144	54.55%	86	65.15%	58	43.94%	<0,001
<i>Ne</i>	120	45.46%	46	34.85%	74	56.06%	
<b>Jedete voće i povrće svaki dan</b>							
<i>Da</i>	104	39.39%	65	49.24%	39	29.55%	<0,001
<i>Ne</i>	159	60.23%	66	50.00%	93	70.45%	
<i>Nepotpuni podaci</i>	1	0.38%	1	0.76%	0	0.00%	
<b>Tretman antihipertenzivnim lijekovima</b>							
<i>Da</i>	156	59.09%	65	49.24%	91	68.94%	<0,001
<i>Ne</i>	108	40.91%	67	50.76%	41	31.06%	
<b>Da li vam je ikada izmjerena povišena vrijednost šećera tokom bolesti ili trudnoće</b>							
<i>Da</i>	53	20.07%	17	12.88%	36	27.27%	<0,001
<i>Ne</i>	211	79.93%	115	87.12%	96	72.73%	
<b>Da li neko iz vaše porodice imao ili sada ima dijabetes</b>							
<i>Da (roditelji, braća, sestre ili dijete)</i>	58	21.97%	29	21.97%	29	21.97%	0.375
<i>Da (deda, baba, tetka, ujak, stric, prvi rođaci)</i>	43	16.29%	25	18.94%	18	13.64%	
<i>Ne</i>	163	61.74%	78	59.09%	85	64.39%	
<b>FINDRISC skor</b>	[15.64 ± 3.53 ]		[14.01 ± 3.27 ]		[17.25 ± 3.01 ]		
<i>Nizak (&lt;7)</i>	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	<0,001
<i>Blago povišen (7-11)</i>	37	14.01%	33	25.00%	4	3.03%	
<i>Umjeren (12-14)</i>	55	20.83%	37	28.03%	18	13.64%	
<i>Visok (15-20)</i>	152	57.58%	60	45.45%	92	69.69%	
<i>Vrlo visok (&gt;20)</i>	20	7.58%	2	1.52%	18	13.64%	



U Tabeli 4.1.1 se može uočiti da je prevalenca predijabetesa bila veća kod gojaznih pacijenata u odnosu na predgojazne (14.02% vs. 10.6%).

Zabilježena razlika nije bila od statističke značajnosti ( $p = 0.1985$ ).

**Tabela 4.1.1** Distribucija GUK natašte prema BMI (prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih pacijenata)

GUK natašte	Ukupno		Predgojazni		Gojazni	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Normoglikemija, < 6 mmol/l	151	57.20%	85 (32.2)	64.40%	66 (25%)	50.00%
<b>Predijabetes, 6.1 - 6.9 mmol/l</b>	65	24.62%	28 (10.6%)	21.21%	37 (14.02%)	28.03%
Dijabetes, > 7.00 mmol/l	48	18.18%	19 (7.2%)	14.39%	29 (10.98%)	21.97%

U tabeli 4.1.2 uočava se da je predijabetes bio zastupljeniji kod gojaznih žena u odnosu na predgojazne (10.23 % vs. 6.82%), ali i u odnosu na gojazne muškarce (10.23% vs. 3.79%).

**Tabela 4.1.2** Distribucija GUK natašte prema BMI (prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih pacijenata) prema polu

GUK natašte	Predgojazni				Gojazni			
	Muškarci		Žene		Muškarci		Žene	
Normoglikemija, < 6 mmol/l	25 (9.47%)	55.56%	60 (22.73%)	68.97%	21 (7.95%)	46.67%	45 (17.04%)	51.72%
<b>Predijabetes, 6.1 - 6.9 mmol/l</b>	10 (3.79%)	22.22%	18 (6.82%)	20.69%	10 (3.79%)	22.22%	27 (10.23%)	31.03%
Dijabetes, > 7.00 mmol/l	10 (3.79%)	22.22%	9 (3.41%)	10.34%	14 (5.3%)	31.11%	15 (5.68%)	17.25%

U Tabeli 5 uočavamo da je najviše gojaznih žena bilo u visokom riziku od obolijevanja od T2DM, i to sa statistički značajnom razlikom u odnosu na gojazne muškarce (21.9% vs. 12.1%,  $p=0.025$ ), kao i statistički značajnom razlikom u odnosu na predgojazne žene (21.9% vs. 14.8%,  $p=0.026$ ).

Isto tako, možemo zaključiti da je u cjelokupnom uzorku najveći broj ispitanika bio pod visokim rizikom od obolijevanja od T2DM ( $N=151$ , 57.1%), sa statistički značajnom razlikom u riziku od obolijevanja između muškaraca i žena (20.4% vs. 36.7%,  $p=0.002$ ).



**Tabela 5.** Procjena desetogodišnjeg rizika za obolijevanje od od T2DM (na osnovu FINDRISC skora) za predgojazne/gojazne pacijente i za cijeli uzorak

FINDRISC SKOR		PREDGOJAZNI	GOJAZNI	UKUPNO
<7	<b>NIZAK</b>	Muškarci: 0 Žene: 0	Muškarci: 0 Žene: 0	Muškarci: 0 Žene: 0
7 – 11	<b>BLAGO POVIŠEN</b>	Muškarci: 13 (4.9%) Žene: 20 (7.6%)	Muškarci: 2 (.8%) Žene: 2 (.8%)	Muškarci: 15 (5.7%) Žene: 22 (8.4%)
12 – 14	<b>UMJEREN</b>	Muškarci: 10 (3.8%) Žene: 29 (10.9%)	Muškarci: 7 (2.6%) Žene: 9 (3.4%)	Muškarci: 17 (6.4%) Žene: 38 (14.3%)
<b>15 – 20</b>	<b>VISOK</b>	Muškarci: 22 (8.3%) Žene: 39 (14.8%)	Muškarci: 32 (12.1%) Žene: 58 (21.9%)	Muškarci: 54 (20.4%) Žene: 97 (36.7%)
>20	<b>VRLO VISOK</b>	Muškarci: 1 (.4%) Žene: 1 (.4%)	Muškarci: 2 (.8%) Žene: 16 (6.1%)	Muškarci: 3 (1.2%) Žene: 17 (6.5%)

## DISKUSIJA

Našim istraživanjem je utvrđena prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih pacijenata od ukupno 24.62%. Prevalencija predijabetesa kod gojaznih pacijenata iznosi 28.03%, dok kod predgojaznih iznosi 21.21%.

Istraživanja provedena u Kini (13,14) pokazala su da je prevalencija predijabetesa 12.31%, što je manji procenat u odnosu na rezultate našeg istraživanja. U studiji, koja je provedena u Iranu (15), utvrđena je prevalencija predijabetesa ukupno (30,29%), što je nešto veći procenat u odnosu na naše istraživanje. U ovoj studiji uočena je veza između predijabetesa i obima struka, što je takođe potvrđeno i u našem istraživanju. Studija je pokazala da postoji povezanost između predijabetesa, prekomjerne tjelesne težine, gojaznosti i dilipidemije, a najveću šansu da obole od predijabetesa imaju starije osobe, predgojazne, gojazne, pacijenti koji imaju hipertenziju, povećane jetrene enzime, povišen ukupni holesterol, povećan obim struka i dislipidemiju. Ovi identifikovani prediktori za obolijevanje od predijabetesa su veoma slični identifikovanim prediktorima u našem istraživanju. Porodični doktori bi na osnovu identifikovanih faktora rizika trebali preduzimati mjere prevencije u cilju smanjenja rizika za obolijevanje.

Fizičku aktivnost više od 30 minuta po danu, od ukupnog broja ispitanika u našem istraživanju, ispunjavaju 144 (54.55%) ispitanika. Po tipu gojaznosti, fizičku aktivnost više od 30 minuta po

danu ispunjava 58 (43.94%) gojaznih i 86 (54.55%) predgojaznih osoba. Slični rezultati vezano za fizičku aktivnost su dobijeni u USA u nacionalnoj anketi o zdravlju i ishrani 2007-2014, gdje je fizičku aktivost više od 30 min u danu sprovodilo 67% ispitanika (16).

Nacionalno istraživanje o prevalenciji predijabetesa i dijabetesa i faktorima rizika za obolijevanje od ovih bolesti u Južnoj Africi (17) pokazalo je drugačije rezultate u odnosu na naše istraživanje. Prevalencija predijabetesa u ovom istraživanju je bila 67%, a dijabetesa 22%, što je značajno više u odnosu na naše istraživanje. Međutim, faktori rizika za obolijevanje su uglavnom isti. Starija životna dob i povećani obim struka su označeni kao najvažniji faktori rizika za obolijevanje od predijabetesa, dok su identifikovani faktori rizika za dijabetes starija životna dob, povećan obim struka, hipertenzija, uzimanje lijekova u kontinuiranoj terapiji i pušenje. U ovom istraživanju se pokazalo da je značajan uticaj edukacije na obolijevanje od predijabetesa i dijabetesa, što predstavlja izuzetno važan zadatak ne samo za timove porodične medicine, već i za sve zdravstvene radnike i društvo u cjelini.

Voće i povrće svaki dan konzumiraju 104 (39.39%) osobe. Po tipu gojaznosti, 65 (49.24%) predgojaznih i 39 (29.55%) gojaznih ispitanika konzumira voće svaki dan. Promjena načina ishrane i povećanje fizičke aktivnosti (promjena stila života), dokazano u Finskoj studiji, smanjuje rizik za obolijevanje od dijabetesa za 58% (12).

Procjenom desetogodišnjeg rizika od obolijevanja od DM tip 2 (na osnovu FINDRISC skora) dobili



smo sledeće rezultate: 7,57% ispitanika ima izuzetno visok rizik (FINDRISC  $\geq$  20) desetogodišnjeg razvoja dijabetesa. Od toga 1.52% pacijenata iz kategorije predgojaznih ima 50% šansu za razvoj dijabetesa tokom deset godina, dok iz kategorije gojaznih pacijenata čak 13.6% imaju 50% šansi za razvoj DM tip 2 u toku deset godina. Važnost ovih rezultata je u tome što ovi pacijenti nemaju nikakve simptome, ne razmišljaju o svom riziku za obolijevanje od dijabetesa, te su naši rezultati pružili vrijedne informacije za ranu prevenciju predijabetesa i njegove progresije u T2DM tako što smo identifikovali faktore rizika za predijabetes u populaciji predgojaznih i gojaznih pacijenata.

Svakako je potreban intenzivniji skrining da bi se otkrili ljudi sa poremećenom glukoregulacijom. Skrining za otkrivanje predijabetesnog stanja u razvoju DM tipa 1 se ne preporučuje u opštoj populaciji, ali se u dobro kontrolisanim studijama može vršiti u prvih rođaka oboljelom od ovog tipa dijabetesa. Za skrining tipa 2 dijabetesa predlaže se određivanje glikemije natašte u svih osoba: bez faktora rizika - poslije 45.godina života, najmanje svake 3 godine, sa faktorima rizika najmanje u 2 godine (1,3).

Populacioni pristup u prevenciji predijabetesa i tipa 2 dijabetesa treba prvenstveno usmjeriti na sprečavanje nastanka i razvoja gojaznosti u opštoj populaciji. Poželjni pristup za ovo je intenzivna intervencija u načinu života. Vršiti individualno savjetovanje o mjerama za promjenu načina života u oblasti: ishrane, fizičke aktivnosti, regulacije tjelesne težine i prekida pušenja. Preporučuje se smanjenje inicijalnog BMI za 7% i provođenje umjerene fizičke aktivnosti 150 minuta sedmično (4,12).

Veoma jaki dokazi za prevenciju dijabetesa su navedeni u DPP (engl. *Diabetes Prevention Program* – DPP), gdje je potvrđeno da intenzivna promjena životnog stila može smanjiti incidenciju tipa 2 dijabetesa za 58%, tokom 3 godine (11). Provođenje edukacije i programa podrške kod osoba u fazi predijabetesa mogu spriječiti ili odgoditi razvoj tipa 2 dijabetesa.

## ZAKLJUČAK

Prevalencija predijabetesa kod predgojaznih i gojaznih pacijenata od ukupno 24.62% (kod gojaznih pacijenata iznosi 28.03%, dok kod predgojaznih iznosi 21.21%).

Rezultati istraživanja su pokazali da se sa povećanjem starosne dobi povećava se šansa za dobijanjem predijabetesa, a preko 50% ispitanika dobi >70 godina ima predijabetes ili dijabetes. Žene i ispitanici sa povećanim obimom struka su u većem riziku za obolijevanje od predijabetesa

U prilagođenoj (adjusted analizi) utvrđeno je da je rizik za predijabetes viši kod ispitanika koji imaju utvrđenu porodičnu anamnezu tip 2 DM, kod ispitanika koji su uzimali antihipertenzive i kod ispitanika koji ne unose svakodnevno voće i povrće u ishrani.

Podaci iz FINDRISC upitnika su pokazali da 15,79% ispitanika ima visok rizik i vjerovatnoću od 33% za desetogodišnji razvoj T2DM, dok 7,57% ima izuzetno visok rizik desetogodišnjeg razvoja dijabetesa. Od toga 1.52% pacijenata iz kategorije predgojaznih ima 50% šansu za razvoj dijabetesa tokom deset godina, dok iz kategorije gojaznih pacijenata čak 13.6% imaju 50% šansi za razvoj T2DM u toku deset godina.

Nakon identifikacije faktora rizika za obolijevanje, porodični doktori trebaju da kroz edukaciju pacijenata i druge mjere eliminišu glavne prediktore za obolijevanje od predijabetesa i dijabetesa.

## REFERENCE

1. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org> [accessed Mart 13th 2023].
2. American Diabetes Association. Available from: <https://nationalhealthcouncil.org/member/american-diabetes-association/> [accessed Mart 15th 2023].
3. Center of Disease Control. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/prediabetes.html> [accessed Mart 23th 2023].
4. <https://diabetes.org/diabetes/prediabetes> [accessed Mart 23th 2023].
5. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015; 6:296–303.

6. Stanetić K, Račić M, Petrović V, Jatić Z, Savić S, Kusmuk S. Prevencija najčešćih hroničnih bolesti. Narodna i univerzitetska biblioteka Republike Srpske. Banja Luka; 2017.
7. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61–9.
8. Portero McLellan KC, Wyne K, Villagomez ET, Hsueh WA. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10: 173–88.
9. De Fronzo R, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;S127-129.
10. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379:2279-90.
11. Knowler W, Fowler ES, Hamman RH, Christophi CA, Hoffman H, Brenneman A, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.
12. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673–9.
13. Li G, Zhang P, Wang J, Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371:1783–9.
14. Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013;310:948-59.
15. Hasmenini SJ, Karandich M, Chergian B, Azhdari M. Prevalence of prediabetes and associated factors in southwest Iran: results from Hoveyze cohort study. *BMC Endocrine disorders*. 2022; 22:72.
16. Xu F, Cohen SA, Lofgren IE, Greene GW, Delmonico MJ, Greaney ML. Relationship between diet quality, physical activity and health-related quality of life in older adults: findings from 2007-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2018; 22(9), 1072-1079.  
Available at: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1050-4>
17. Grundlingh N, Zewotir T, Roberts D, Manda S. Assessment of prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in South Africa. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2022; 41:7.

### Summary

**Introduction:** Prediabetes is a state of impaired glucose homeostasis manifested either by an increase in fasting glucose or a decrease in glucose tolerance. Prediabetes carries a high risk of developing diabetes and cardiovascular complications.

**Aim:** to determine the prevalence of prediabetes in pre-obese and obese individuals and the ten-year risk of developing T2DM in these subjects.

**Methods:** The study was conducted in the family medicine clinics of the Educational Center for Family Medicine (ECFM) of the Banja Luka Health Center and the Teslić Health Center. The study included pre-obese and obese patients older than 18 years of age, with a body mass index greater than 27.0 kg/m<sup>2</sup>. The research instrument was a questionnaire with sociodemographic data, a questionnaire for assessing the risk of developing diabetes mellitus type 2 (FINDRISC), and patient anthropometric measurements, arterial blood pressure measurements and laboratory findings (fasting glucose, lipid status, HbA1c) were performed.

**Results:** The research included 264 patients. The prevalence of prediabetes in obese patients is 28.03%, while in pre-obese it is 21.21%. Subjects with a larger waist circumference are more likely to have prediabetes. With increasing age, the chance of getting prediabetes increases, over 30% of obese and pre-obese people who are over 70 years old have prediabetes. In relation to gender, women have a higher chance of developing prediabetes. Data from the FINDRISC questionnaire showed that 1.52% of patients from the pre-obese category have a 50% chance of developing diabetes within ten years, while 13.6% of obese patients have a 50% chance of developing T2DM within ten years.



**Conclusion:** *The role of family medicine doctors is in early identification of patients with prediabetes and diabetes, reduction of risk factors and possibly pharmacological treatment of these patients.*

**Key words:** *prediabetes, risk assessment for diabetes, risk factors*

---

<sup>1</sup>JZU Dom zdravlja Banja Luka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

<sup>3</sup>JZU Dom zdravlja „Sveti Sava Teslić

<sup>4</sup>Panevropski Univerzitet Apeiron

<sup>5</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>6</sup>JZU Dom zdravlja Prijedor

## SKRINING KARCINOMA PLUĆA U AP VOJVODINI LUNG CANCER SCREENING IN VOJVODINA PROVINCE

Jelena Đekić Malbaša<sup>1,2</sup>, Darijo Bokan<sup>1</sup>, Bojan Zarić<sup>1,2</sup>, Tomi Kovačević<sup>1,2</sup>, Goran Stojanović<sup>1,3</sup>, Dragan Dragišić<sup>1</sup>, Ivan Kuhajda<sup>1,2</sup>

### Sažetak:

**Uvod:** Bolje preživljavanje obolelih od karcinomom pluća moguće je postavljanjem dijagnoze u ranom stadijumu bolesti. Primena niskodoznog CT u populaciji visokog rizika za nastanak karcinoma pluća omogućava detekciju karcinoma u ranijim stadijumima bolesti i doprinosi poboljšanom preživljavanju obolelih.

**Metod:** Retrospektivna analiza rezultata i ishoda skrininga karcinoma pluća primenom niskodoznog CT sprovedena u Institutu za plućne bolesti Vojvodine (IPBV) u periodu od 20.09.2020. do 31.12.2022. godine. U skrining su uključene osobe uzrasta 50-74 godine, bivši pušači (preslali da puše pre  $\leq 10$  godina) i aktivni pušači, sa  $\geq 30$  paklica-godina, ili  $\geq 20$  paklica-godina sa prisutnim dodatnim faktorima rizika.

**Rezultati:** U posmatranom periodu je izvršeno ukupno 3432 snimanja primenom LDCT, od čega je 62,3% (2138) prvih pregleda. Sumnjiv i veoma sumnjiv nalaz (Lung RADS 4) je zabeležen kod 196 (9, 2%) ispitanika. Nalaz emfizema nakon LDCT je registrovan kod 709 (33, 2%) ispitanika. Procenat detekcije karcinoma pluća je iznosio 1,8% (40/2138). Od ukupnog broja potvrđenih karcinoma pluća, 88,5% (23/26) je otkriveno nakon inicijalnog LDCT, dok je preostalih 11,5% (3/26) potvrđeno nakon perioda praćenja. 75% (30/40) dokazanih karcinoma pluća je bilo u stadijumima I do IIIA. Nesitnoćelijski karcinomi (adenokarcinom 60,0% (24/40), skvamozni 22,5% (9/40) i drugi nesitnoćelijski 5,0% (2/40)) činili su 85,7% (35/40), dok su sitnoćelijski potvrđeni u 12,5% (5/40).

**Zaključak:** Karcinomi pluća u skrining programu su najčešće detektovani u ranom stadijumu bolesti. Skriningom karcinoma pluća potrebno je obuhvatiti populaciji visokog rizika na teritoriji cele Republike.

**Ključne reči:** skrining karcinoma pluća, niskodozni CT, rani stadijum bolesti

### UVOD

Karcinom pluća je jedan od najčešće dijagnostikovanih i vodeći je uzrok smrti među karcinomima, kako u svetu, tako i u Srbiji (1-3). Umrli od karcinoma pluća u Srbiji čine gotovo četvrtinu umrlih od svih tipova karcinoma, odnosno od ovog tipa karcinoma umire više osoba nego od karcinoma kolorektuma, dojke i cerviksa zajedno (1). Stope incidencije i mortaliteta od karcinoma pluća u našoj zemlji su među najvišim u svetu (4, 5). U poslednje dve decenija stope mortaliteta pokazuju rastući trend u oba pola, posebno kod žena (1, 2).

Bolje preživljavanje obolelih od karcinomom pluća moguće je postavljanjem dijagnoze u ranom stadijumu bolesti. Petogodišnje preživljavanje obolelih od nesitnoćelijskog karcinoma bronha u stadijumu I iznosi od 71% do 90%, dok je u IV stadijumu značajno manje (6). U našoj zemlji se oko

60% obolelih od karcinoma detektuje u IV stadijumu (2), kada je petogodišnje preživljavanje 5-10% (7).

Skrining karcinoma pluća niskodoznom kompjuterizovanom tomografijom (LDCT) u populaciji visokog rizika (aktivni, bivši pušači) dokazano je efikasan metod sekundarne prevencije (7). Rezultati najveće randomizovane kontrolisane studije sprovedene u Americi (the National Lung Screening Trial, NLST) su pokazali da se primenom LDCT u poređenju sa klasičnom radiografijom pluća postiže snižavanje mortaliteta za 20%, odnosno snižavanje mortaliteta od svih uzroka za oko 7% nakon trogodišnjeg skrining intervala (18). Holandsko-belgijskom studijom (NELSON study), ponovo je potvrđeno da primena LDCT u skriningu snižava mortalitet, ali je i uočeno da potencijalno veći benefit od skrininga mogu imati žene u odnosu na muškarce. Naime, nakon perioda praćenja od deset godina, snižavanje mortaliteta od karcinoma pluća kod muškaraca je iznosilo 26%, dok je kod



žena bilo značajno više (39-61%), (9). Nedavno objavljeni sistematski pregledi i meta-analiza sedam evropskih ranomizovanih studija (7, 10) definitivno su potvrdili značajno smanjenje mortaliteta od karcinoma pluća (17%) kod ispitanika kod kojih je u skriningu primenjivan LDCT.

Zbog ogromnog javnozdravstvenog uticaja koji karcinom pluća ima u našoj zemlji, od septembra 2020. godine, započeo je program skrininga karcinoma pluća primenom niskodozne kompjuterizovane tomografije u populaciji visokog rizika u Južnobačkom okrugu. Projekat „Rano otkrivanje raka pluća” je organizovan i finansiran od strane Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo Republike Srbije. Cilj rada je prikazati rezultate skrining projekta tokom dve godine njegovog sprovođenja.

## MATERIJAL I METODE

U radu su prikazani rezultati skrining programa u periodu od 20.09.2020. do 31.12.2022. godine.

Skrining karcinoma pluća primenom niskodoznog CT se sprovodi u Institutu za plućne bolesti Vojvodine (IPBV). Kriterijumi za uključivanje su: osobe uzrasta 50-74 godine, bivši pušači (preslali da puše pre  $\leq 10$  godina) i aktivni pušači, sa  $\geq 30$  paklica-godina, ili  $\geq 20$  paklica-godina uz dodatne faktore rizika. Kriterijumi za isključivanje su: privremeni (pneumonija unazad 4 nedelje ili CT grudnog koša pre manje od 12 meseci) i trajni (dijagnoza karcinoma pluća pre manje od 5 godina, kontinuirana primena kućnog oksigenatora, uznapredovali stadijumu hronične bolesti (npr. uznapredovala bolest jetre, HOBP sa hiperventilacijom i hipoksijom, kongestivna srčana slabost, NYHA stage IV).

Odabir ispitanika u skriningu, u skladu sa kriterijumima za uključivanje i isključivanje, poveren je izabranim lekarima domova zdravlja u Južnobačkom okrugu.

Svi ispitanici su pre sprovođenja snimanja potpisali informisanu saglasnost i popunili upitnik u

elektronskoj formi. Upitnik obuhvata sociodemografske podatke, kliničke podatke, podatke o pušačkom statusu i navikama ispitanika, kao i pitanja koja se odnose na percepcija rizika za nastanak karcinoma i spremnost za prestanak pušenja u budućnosti.

Radiološka procena i evaluacija je sprovedena prema rezultatima Lung RADS scoring sistema (11). Svaki pozitivan rezultat skrininga (Lung RADS skor 4) je pregledan od strane multidisciplinarnog tima, sastavljenog od pulmologa onkologa, torakalnih hirurga, patologa i radiologa. Lični podaci pacijenata su dekodirani u toku analize i obrade, u skladu sa Zakonom o zaštiti podataka o ličnosti (12).

## Statistička obrada

Analiza podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numeričke varijable su analizirane kao prosečne vrednosti (aritmetička sredina) i mere varijabiliteta (standardna devijacija), a atributivna obeležja primenom frekvencija i procenata. Značajnost razlike je obuhvatila primenu  $\chi^2$  testa za atributivna obeležja i Studentovog t-testa i jednosmerne analize varijanse (ANOVA) za numerička obeležja. Pearson i Spearman test korelacije su korišćeni za utvrđivanje povezanosti među varijablama. Statistički program IBM SPSS for Statistics 24.0 je primenjen u analizi. Vrednosti  $p < 0,05$  su smatrane statistički značajnim.

## REZULTATI

### Populacija uključena u skrining

U skrining je u posmatranom period uključeno 2138 ispitanika, prosečnog uzrasta 62 godine. Veliku većinu ispitanika činili su aktivni pušači 1785 (83,5%), dok je prosečan intenzitet i dužina pušačkog staža svih ispitanika iznosila 41 paklo-godinu (Tabela 1).



Tabela 1. Karakteristike ispitanika uključenih u skrining karcinoma pluća u periodu od 20.09.2020. do 31.12.2022. godine

Varijable	Muško	Žensko	Ukupno	p-vrednost
Broj ispitanika (%)	893 (41,8)	1242 (58,1)	2142 (100,0)	<0,001
Uzrast, srednja vrednost±SD	62,51±6,74	62,04±6,63	62,23±6,68	0,108
Indeks telesne mase (BMI), srednja vrednost±SD	27,35±4,54	27,78±5,31	27,02±5,01	<0,001
Aktivni pušački status	703 (78,7)	1082 (87,1)	1785 (83,5)	<0,001
Paklo-godina, srednja vrednost±SD	45,38±19,48	37,11±13,21	40,57±16,64	<0,001
Porodična istorija karcinoma pluća	322 (36,1)	533 (42,9)	855 (40,0)	0,006
Karcinom u ličnoj anamnezi	27 (3,0)	87 (7,0)	114 (5,3)	<0,001

SD-standardna devijacija

U skriningu je učestvovalo značajno više žena u odnosu na muškarce (58,1% vs 41,8%,  $p<0,001$ ). Ustanovljena je značajna razlika u prosečnoj vrednosti indeksa telesne mase ( $p<0,001$ ), učestalosti aktivnih pušača ( $p<0,001$ ), prosečnoj vrednosti intenziteta i dužine pušačkog staža ( $p<0,001$ ), učestalosti karcinoma pluća u porodičnoj ( $p=0,006$ ) i ličnoj anamnezi ispitanika ( $p<0,001$ ) u odnosu na pol (Tabela 1).

#### Ishodi skrininga

U posmatranom periodu u IPBV je izvršeno ukupno 3432 snimanja primenom LDCT, od čega je 62,3% (2138) prvih pregleda. Broj skrininga po godinama je iznosio: 348 (10,1%) 2020. godine, 1193 (34,8%) 2021. godine i 1891 (55,1%) 2022. godine.

Rezultati skrininga, prema Lung RADS skoru, i ishodi skrininga su prikazana u Tabeli 2.

Sumnjiv i veoma sumnjiv nalaz (Lung RADS 4A, 4B i 4X) je zabeležen kod 196 (9, 2%) ispitanika. Nalaz emfizema nakon LDCT je registrovan kod 709 (33, 2%) ispitanika.

Ustanovljene su značajne razlike u vrednostima Lung RADS skora prema polu ( $p=0,002$ ). Muškarci su u poređenju sa ženama značajno češće imali pozitivan nalaze skrininga 4B (1, 5% vs 0,2%,) i 4X (3,1% vs 1, 7%). Nalaz emfizema je značajno češće potvrđen kod muškaraca u odnosu na žene (38,1% vs 29,7%,  $p<0,001$ ). Karcinomi pluća su bili češći kod muškaraca u odnosu na žene (1, 7% vs. 0,9%,  $p=0,04$ ).

Tabela 2. Rezultati prvih pregleda učesnika skrininga karcinoma pluća u periodu od 20.09.2020. do 31.12.2021. godine

Varijable	Muškarci (n=1427)	Žene (n=2002)	Ukupno (n=3429)	p-vrednost	
Prvi LDCT, n (%)	893 (62,6)	1242 (62,0)	2135 (62,3)	0,747	
Ponovljeni LDCT, n (%)	534 (37,4)	760 (38,0)	1294 (37,7)		
Rezultati skrininga prema Lung RADS skoru, n (%)	0	1 (0,1)	3 (0,2)	0,002	
	1	381 (42,7)	555 (44,7)		936 (43,8)
	2	355 (39,8)	472 (38,0)		827 (38,7)
	3	73 (8,2)	99 (8,0)		172 (8,1)
	4A	42 (4,7)	89 (7,2)		131 (6,1)
	4B	13 (1,5)	3 (0,2)		16 (0,7)
	4X	28 (3,1)	21 (1,7)		49 (2,3)
Emfizem, n (%)	340 (38,1)	369 (29,7)	709 (33,2)	<0,001	
Benigne promene, n (%)	14 (1,56)	11 (0,8)	25 (1,2)	0,148	
Karcinomi, n (%)	25 (2,8)	19 (1,5)	44 (2,1)	0,044	
Karcinom pluća, n (%)	24 (2,7)	16 (1,3)	40 (1,8)	0,043	



Od ukupnog broja ispitanika u skriningu, 4,2% (71/1644) je prihvatilo dodatnu invazivnu dijagnostiku (jedna ili više procedura po pacijentu). Kod osoba sa Lung RADS skorom 4 sprovedeno je 97,2% (69/71) od ukupnog broja invazivnih procedura. Među ispitanicima sa pozitivnim rezultatom Lung RADS skora 5,1% (10/196) je odbilo dalju invazivnu dijagnostiku.

Procenat detekcije karcinoma pluća je iznosio 1,8% (40/2138). Od ukupnog broja potvrđenih

karcinoma pluća, 88,5% (23/26) je otkriveno nakon inicijalnog LDCT, dok je preostalih 11,5% (3/26) potvrđeno nakon perioda praćenja.

Karakteristike ispitanika sa potvrđenim karcinomom pluća u skriningu su prikazane u Tabeli 3.

Oboleli od karcinoma pluća nisu se značajno razlikovali u prosečnom uzrastu, indeksu telesne mase, dužini i intenzitetu pušačkog staža, niti su stadijumima bolesti u odnosu na pol.

**Tabela 3.** Karakteristike ispitanika sa potvrđenim karcinomom pluća u skriningu

Varijable	Muškarci (n= 24)	Žene (n=16)	Ukupno (n=40)	p-vrednost	
Uzrast, srednja vrednost $\pm$ SD	64,24 $\pm$ 5,93	66,66 $\pm$ 6,42	64,80 $\pm$ 6,58	0,34	
Indeks telesne mase, srednja vrednost $\pm$ SD	25,34 $\pm$ 3,44	24,75 $\pm$ 5,75	25,69 $\pm$ 4,47	0,74	
Paklo-godina, srednja vrednost $\pm$ SD	53,40 $\pm$ 21,95	44,47 $\pm$ 11,59	47,50 $\pm$ 19,41	0,27	
Karcinomi pluća po stadijumu bolesti, n (%)	I	8 (33,3)	9 (56,3)	17 (42,5)	0,15
	II	5 (20,8)	0 (0,0)	5 (12,5)	
	III	4 (16,7)	4 (25,0)	8 (20,0)	
	IV	5 (20,8)	2 (12,5)	7 (17,5)	
	Neodređen	2 (8,3)	1 (6,3)	3 (7,5)	

75% (30/40) dokazanih karcinoma pluća je bilo u stadijumima I do IIIA. Nesitnoćelijski karcinomi (adenokarcinom 60,0% (24/40), skvamozni 22,5% (9/40) i drugi nesitnoćelijski 5,0% (2/40)) činili su 85,7% (35/40), dok su sitnoćelijski potvrđeni u 12,5% (5/40).

## DISKUSIJA

Rezultati prve i najobimnije randomizirane kontrolisane studije (NLST), publikovani 2011. godine, polazna su osnova za uvođenje godišnjeg skrininga primenom niskodoznog CT u populaciji visokog rizika u SAD. Kriterijumi za uključivanje u skrining karcinoma pluća, proizašli iz rezultata ove studije su: osobe uzrasta 55-80 godina, sa istorijom pušenja 30 paklo-godina, aktivni pušači ili bivši koji su prestali da puše unazad 15 godina (13). Nekoliko godina kasnije objavljeni su rezultati evropskih studija (14-16) koje su pokazale da korist od skrininga mogu imati i osobe nešto mlađeg uzrasta (50-55 godina) i sa nižom intenzitetom i dužinom pušačkog staža (20 paklo-godina).

Kriterijumi za uključivanje u projekat skrininga karcinoma pluća u AP Vojvodini su u skladu sa najnovijim evropskim preporukama (uzrast 50-74 godine, istorija pušenja od 30 paklo-godina ili 20 paklo-godina za osobe sa komorbiditetima), dok su kriterijumi za isključivanje slični američkim (13), uz dodate privremene kriterijume za isključenje kod pacijenata sa pneumonijom, uključujući i COVID-19 pneumonije.

U našem projektu skrininga 82,5% učesnika je imalo negativan rezultat (Lung RADS skor 1 i 2), oko 8% ispitanika nalaz najverovatnije benigne etiologije koja zahteva dalje praćenje nakon 6 meseci (Lung RADS skor 3), dok je sumnjiv ili veoma sumnjiv nalaz na karcinom pluća (Lung RADS 4) zabeležen kod 9,2% ispitanika. Slična distribucija rezultata prema Lung RADS skorom navodi se i u drugim studijama (19).

Oko 96 % karcinoma je potvrđeno kod osoba sa Lung RADS skorom 4A, 4B i 4X, gde je procenjen rizik za karcinom 5-15% ili >15% (16). Muškarci su značajno češće imali pozitivan nalaz Lung RADS skora 4B (1,5% vs 0,2%), i 4X (3,1% vs 1,7%) u odnosu na žene, češći nalaz emfizema (38,1% vs





29,7%), kao i značajno češće dokazan karcinom pluća u odnosu na žene u skriningu (1,7% vs 0,9%,  $p=0,04$ ). Biološke razlike, veća dužina i intenzivnije pušenje (paklo-godina), kao i duže prosečno vreme potrebno za razvoj karcinoma kod žena mogu objasniti razlike u ishodu skrininga po polu (18, 19). Pokazano je da se karcinomi pluća kod muškaraca češće dijagnostikuju u višem stadijumu bolesti u odnosu na žene (19).

Procenat detekcije karcinoma pluća u skrining projektu je nakon dve godine iznosio 1,87% (40/2138), što je u skladu ili je nešto niže u poređenju sa rezultatima drugih istraživanja (20, 21). Nešto niži procenat detekcije karcinoma pluća u našem programu verovatno je povezan sa drugačijom polnom strukturom ispitanika (značajno više žena u odnosu na druge studije), nižim uzrastom ispitanika (50-74 godine) i slabijim odzivom na dalje praćenje i/ili odbijanjem primene invazivne dijagnostike kod ispitanika sa pozitivnim nalazom Lung-RADS skora. Značajno je istaći da je implementacija programa skrininga u IPBV započela nekoliko meseci pre početka pandemije COVID-19, pa se mogući psihološki efekti pandemije na slabiji odziv ispitanika ne bi trebali zanemariti.

Ukupan broj registrovanih karcinoma pluća je relativno mali, pa razlike u stadijumima bolesti i histološkoj strukturi tipova karcinoma po polu nisu potvrđene. Tri četvrtine svih karcinoma je bilo otkriveno u stadijumima I do IIIA, kada je hirurški tretman moguć. Dobijeni rezultati potvrđuju značaj skrininga u ranoj detekciji promena (22), posebno ako se uzme u obzir da se oko 65% karcinoma pluća kod pacijenata koji nisu uključeni u skrining detektuje u IIIB ili IV stadijumu (21). Najčešći histološki tipovi karcinoma u skriningu (adenokarcinom i skamozni karcinom) su isti kao i kod obolelih koji nisu u skriningu, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija (2,21).

## ZAKLJUČAK

Karcinomi pluća u skrining programu su najčešće detektovani u ranom stadijumu bolesti. Kontinuiranim praćenjem osoba uključenih u skrining u skladu sa protokolom, prevencijom osipanja i smanjenjem odbijanja sprovođenja invazivne dijagnostike u narednim ciklusima projekta moguće je ostvariti snižavanje mortaliteta

od karcinoma pluća u ispitivanoj populaciji. Skriningom karcinoma pluća potrebno je obuhvatiti populaciji visokog rizika na teritoriji cele Republike.

## LITERATURA

1. Miključ D, Živković Perišić S, Božić Z. Malignant tumors in Republic of Serbia 2019. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2021. (<https://www.batut.org.rs/download/publikacije/maligniTumoriURpubliciSrbiji2019.pdf>).
2. Lung cancer in Serbia. Cavic M, Kovacevic T, Zanic B, Stojiljkovic D, Korda NJ, Rancic M, Jankovic R, Radosavljevic D, Stojanovic G, Spasic J. Lung Cancer in Serbia. J Thorac Oncol. 2022 Jul;17(7):867-872.
3. Lung cancer. Lancet 2021. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. Lancet. 2021 Aug 7;398(10299):535-554.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2021;25(1):45-52. doi:10.5114/wo.2021.103829.
5. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>
6. Eric W. Zhang, Jo-Anne O. Shepard, Anderson Kuo, Wariya Chintanapakdee, Florence Keane, Justin F. Gainor, Mari Mino-Kenudson, Michael Lanuti, Inga T. Lennes, Subba R. Digumarthy; Characteristics and Outcomes of Lung Cancers Detected on Low-Dose Lung Cancer Screening CT. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1 August 2021; 30 (8): 1472–1479.
7. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? Transl Lung Cancer Res. 2021 Feb;10(2):1050-1063.
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-



- dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
9. de Koning HJ, van der Aalst CM, ten Haaf K, et al. PL02.05 - Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. Toronto, Canada: 19th World Conference on Lung Cancer, 2018.
  10. Sadate A, Ocean BV, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* 2020;134:107-14. 10.1016/j.ejca.2020.04.035
  11. Lung-RADS score American College of Radiology. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>.
  12. Law on Personal Data Protection ("Official Gazette of RS" No.87/2018-54)
  13. Zhang EW, Shepard JO, Kuo A, Chintanapakdee W, Keane F, Gainor JF, Mino-Kenudson M, Lanuti M, Lennes IT, Digumarthy SR. Characteristics and Outcomes of Lung Cancers Detected on Low-Dose Lung Cancer Screening CT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Aug;30(8):1472-1479.
  14. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503–13.
  15. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30:1162–9.
  16. Meza R, Jeon J, Toumazis I, ten Haaf K, Cao P, Bastani M, et al Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: a collaborative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2021.
  17. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):485-91.
  18. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Feb;10(2):1050-1063.
  19. Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:154-61.
  20. Handy JR Jr, Skokan M, Rauch E, Zinck S, Sanborn RE, Kotova S, Wang M. Results of Lung Cancer Screening in the Community. *Ann Fam Med*. 2020 May;18(3):243-249.
  21. Bokan D. Impact of demographic factors and tumor characteristics on the lung cancer patients survival in Vojvodina. Dissertation. Faculty of medicine Novi Sad: University of Novi Sad, 2020.
  22. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:534-41.

### Abstract

**Introduction** Better survival of lung cancer (LC) patients is possible if the diagnosis is made early in the disease course. Low-dose CT in a high-risk population for developing LC enables cancer detection in the earlier stages of the disease and improves survival.

### Method

LC screening with low-dose CT was performed at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina (IPBV) from September 2020 to December 2022. People aged 50-74 years, ex-smokers (started smoking  $\leq 10$  years ago) and active smokers with  $\geq 30$  pack-years, or  $\geq 20$  pack-years with additional risk factors, were included. We retrospectively analyzed screen population characteristics, screening results (according to Lung-RADS score) and definite findings of suspicious nodules by histological type and LC stage by gender.

### Results

During the observed period, a total of 3432 LDCT scans were performed, of which 62.3% (2138) were baseline LDCT. Suspicious and highly suspicious nodule findings (Lung-RADS 4) were observed in 196 (9.2%) subjects. The emphysema was registered in 709 (33.2%) subjects. The LC detection rate was 1.8% (40/2138). 88.5% (23/26) of confirmed LC were detected after the initial LDCT, while the remaining 11.5% (3/26) were established after the follow-up period.

75% (30/40) of LC were in stages I to IIIA. Non-small cell lung cancer (adenocarcinoma 60.0% (24/40), squamous cancers 22.5% (9/40) and other non-small cell cancers (NOS) 5.0% (2/40)) accounted for 85.7% (35/40), while small cells lung cancer was present in 12.5% (5/40).

### Conclusion

Most LC cases were detected in the early stage of the disease. Therefore, screening for LC should cover the high-risk population in the territory of the entire Republic.

**Keywords:** LC screening, low-dose CT, early stage of the disease

<sup>1</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

<sup>3</sup>Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akademija Novi Sad, Srbija



## UNIportal VATS SEGMENTEKTOMIJE PLUĆA – PRVA ISKUSTVA

## UNIportal VATS LUNG SEGMENTECTOMIES – INITIAL EXPERIENCE

**M.Kantar<sup>1</sup>, V.Simetić<sup>1</sup>, Lj.Krupljanin<sup>1</sup>, R.Jurić<sup>1</sup>, B.Bjelošević<sup>1</sup>, R.Jerkić<sup>1</sup>, M.Stranatić<sup>1</sup>, B.Štrbac<sup>1</sup>**

**Sažetak**

**Uvod:** Segmentektomija pluća je hirurška tehnika osmišljena da poštedi zdravi plućni parenhim. Koristi se u dijagnostičke i terapijske svrhe u slučajevima centralno lokalizovanih nodusa ili metastaza, kao i za periferno lokalizovane nesitnoćelijske karcinome pluća (NSCLC) u ranom stadijumu. Uniportal VATS segmentektomije slijede principe kao i za VATS velike anatomske resekcije, a to su: individualna disekcija segmentne vene, segmentne arterije i segmentnog bronha, bez širenja rebara i sa video-asistiranim torakoskopskim pristupom.

**Metode:** Uvođenje različitih dodatnih tehnika u preoperativni rad, uključujući preoperativnu lokalizaciju i identifikaciju bronhovaskularnih elemenata, namjenske instrumente i identifikaciju intersegmentalnog plana doprinjeli su primjeni ovog pristupa. Individualna evaluacija bronhovaskularnih elemenata ima veliki značaj zbog veće anatomske varijabilnosti distalno od plućnog hilusa, pa je segmentna anatomija varijabilnija i kompleksnija od lobarne.

**Rezultati:** Prikazaćemo rezultate 19 Uniportal VATS segmentektomija, preoperativnu pripremu, hirurške tehnike i postoperativno praćenje. Indikacije za segmentektomije pluća bile su dijagnostičke i terapijske resekcije centralno lokalizovanih lezija. Patohistološkom analizom utvrđeni su: primarni karcinomi pluća, metastaze, TBC, aspergilomi, hamartomi i hronični plućni apscesi. 16 od 19 pacijenata je imalo ozbiljne komorbiditete prije operacije. Prosječna hospitalizacija je bila 6,05 dana. Prosječna dužina drenaže je bila 2,2 dana. Kod jednog pacijenta je bila prisutna komplikacija u vidu produženog vazdušnog gubitka.

**Zaključak:** Iako imaju manji uticaj na plućnu rezervu, segmentektomije su mnogo složenije za hirurga u odnosu na standardne anatomske resekcije pluća. UVATS segmentektomije su izvodljive, efikasne i bezbjedne procedure koje omogućavaju poštedu plućnog parenhima, kratak boravak u bolnici i nisku stopu komplikacija i proširuju tehničke mogućnosti hirurga.

**Cljučne riječi:** Uniportal VATS segmentektomija, segmentni bronhovaskularni elementi pluća, procedure koje štede pluća.

**UVOD**

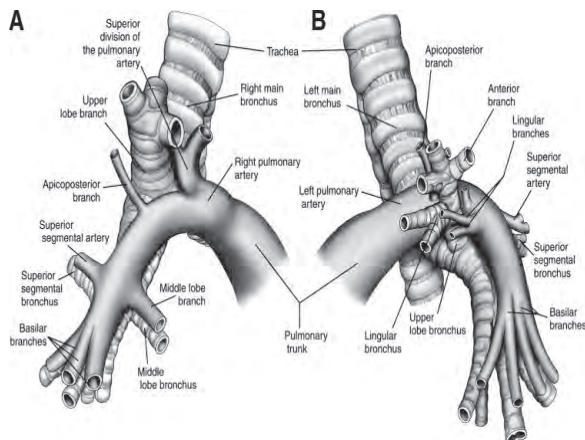
Segmentektomija pluća je hirurška tehnika osmišljena da poštedi zdravi plućni parenhim. Koristi se u dijagnostičke i terapijske svrhe u slučajevima centralno lokalizovanih nodusa ili metastaza, kao i za periferno lokalizovane nesitnoćelijske karcinome pluća (NSCLC) u ranom stadijumu [1,2]. VATS segmentektomije predstavljaju optimalan tretman u određenim grupama visokorizičnih pacijenata sa NSCLC. To uključuje pacijente sa značajno smanjenom plućnom funkcijom, višestrukim komorbiditetima, ili pacijente sa prethodnim resekcijama plućnog parenhima kod kojih njihovo opšte stanje ne može

podneti veći nivo resekcije plućnog parenhima. VATS segmentektomija takođe može biti operacija izbora kod pacijenata sa metastatskom bolešću ili nedijagnostikovanim plućnim nodusima koje je nemoguće odstraniti atipičnom resekcijom zbog blizine velikim bronhovaskularnim strukturama [3,4]. Sa sve manjim novootkrivenim lezijama, značaj bronhoskopije i perkutane biopsije se sve više smanjuje, a na značaju dobija hirurška resekcija u dijagnostičke i terapijske svrhe [5]. Ako su ove lezije duboko smještene unutar plućnog parenhima, lokalizacija i palpacija u toku operacije takođe mogu biti otežani, posebno u slučaju infiltrativnih lezija ili ground-glass opacifikacija. Anatomska segmentektomija u ovim slučajevima predstavlja idealnu opciju, omogućavajući potpunu

resekciju ciljanog segmenta. Pored postavljanja dijagnoze, ovim pristupom se čuva parenhim u slučaju benignih lezija, ali se postiže i potpuna anatomna R0 resekcija sa sistemskim nodalnim stejdžingom u slučaju maligniteta [6].

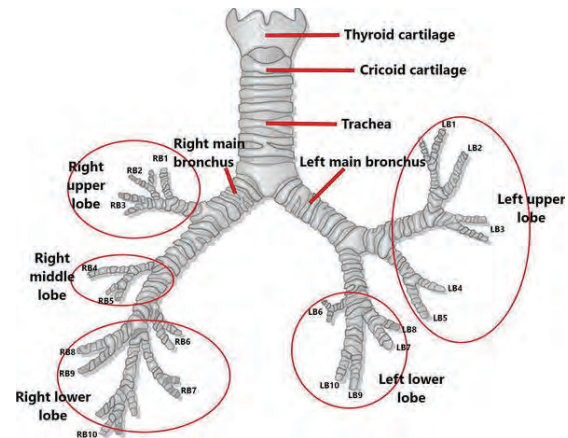
Uniportal VATS segmentektomije slijede principe kao i za VATS velike anatomske resekcije, a to su: individualna disekcija segmentne vene, segmentne arterije i segmentnog bronha, bez širenja rebara i sa video-asistiranim torakoskopskim pristupom [3]. Minimalno invazivni pristup kao što je kod UVATS segmentektomija ima brojne prednosti u neposrednom postoperativnom periodu, koji uključuje smanjenje bola, bolju plućnu funkciju, kraći boravak u bolnici, kozmetički efekat i manji rizik od razvoja infekcije unutar grudnog koša [7].

Segmentna anatomija je mnogo kompleksnija u odnosu na lobarnu. Desno plućno krilo je podjeljeno na deset segmenata, dok je lijevo plućno krilo podjeljeno na osam. Svaki segment karakteriše drugačija morfologija, veličina i bronhovaskularno grananje. Postoje mnoge anatomske varijacije među pacijentima. VATS segmentektomije zahtjevaju izuzetno dobro poznavanje anatomije.



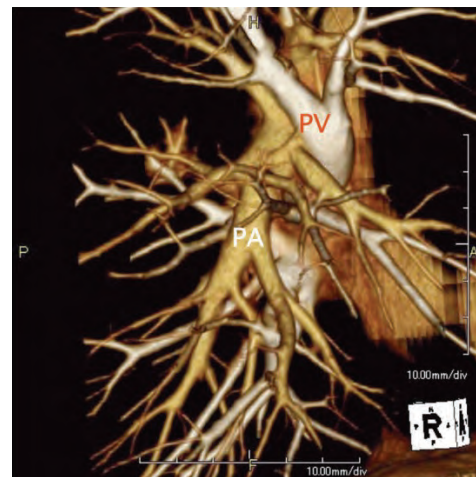
Slika 1. Anatomija bronhalnog stabla i plućne arterije

Segmenti pluća se protežu ka periferiji, a njihovu bazu čini segmentni bronh. Za identifikaciju segmentnog bronha se koriste kontrastni CT, 3D CT i bronhoskopija uradjena od strane hirurga u operacionoj sali.

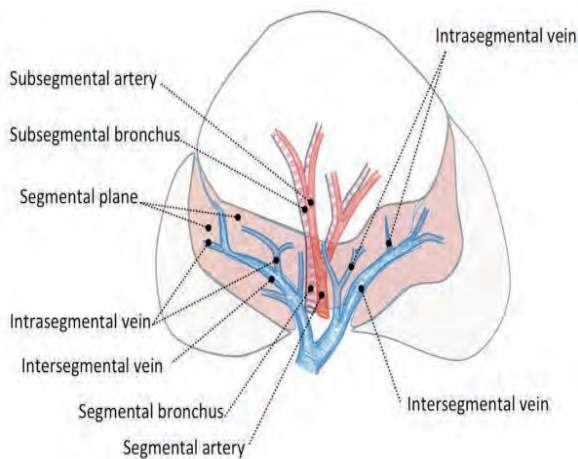


Slika 2. Traheobronhalno stablo

Segmentna arterija prati tok segmentnog bronha. Ponekad je prisutno više od jedne arterijske grane čak i u jednom segmentu ili jedna arterija za više segmenata. Intersegmentne plućne vene služe kao važan orijentir za resekciju plućnog parenhima. Za njihovu identifikaciju koriste se kontrastni CT i 3DCT angiografija.



Slika 3. 3D CT angiografija

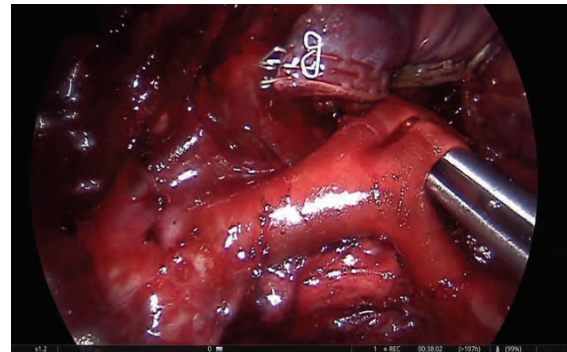


Slika 4. Šema intersegmentalnog plana

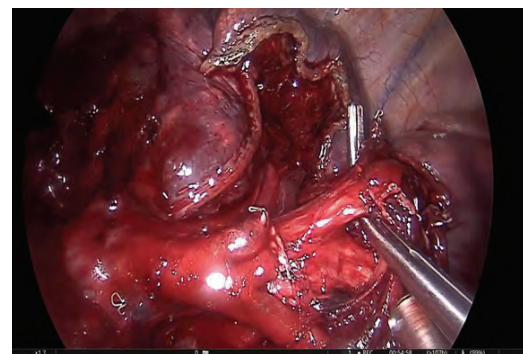
Određivanje intersegmentalnog plana se postiže na nekoliko načina. Konvencionalna tehnika podrazumijeva klemanje segmentnog bronha i inflaciju vazduha. Pored toga postoji i jet ventilacija koja podrazumijeva inflaciju vazduha u disecirani segmentni bronh i ovo je metoda koja je onkološki prihvatljivija. Noviji metod određivanja intersegmentnog plana podrazumijeva upotrebu intraoperativne “Near-infrared Fluorescence (NIR)” tehnologije sa “indocijanin-zelenim” (ICG) kao kontrastom.



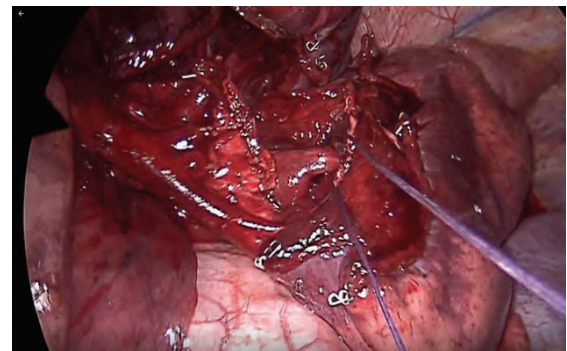
Slika 5. Identifikacija intersegmentnog plana uz pomoć NIR ICG.



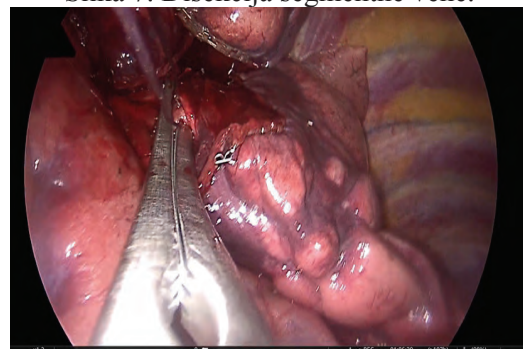
Slika 5. Precizna identifikacija segmentnih arterija.



Slika 6. Disekcija segmentnog bronha.



Slika 7. Disekcija segmentne vene.



Slika 8. Kreiranje intersegmentnog plana.

## METODE

Predstavljamo početna iskustva naše ustanove bazirana na deskriptivnoj retrospektivnoj studiji. Hirurškom radu kod svakog pacijenta je prethodila opsežna preoperativna analiza, svi elementi operacije su morali biti poznati prije ulaska u operacionu salu jer je pristup kod svih operisanih pacijenata bio minimalno-invazivan, i to uniportalni video-torakoskopski kroz samo jednu inciziju od 2 do 4cm. Evaluacija preoperativne funkcije je vršena prema algoritmima ERS/ESTS sa izračunavanjem prediktivnih postoperativnih vrijednosti FEV1 i DLCO, umjesto VO2max koji nije dostupan u našoj ustanovi – kao zamjena je izvođen test penjanja uz stepenice.

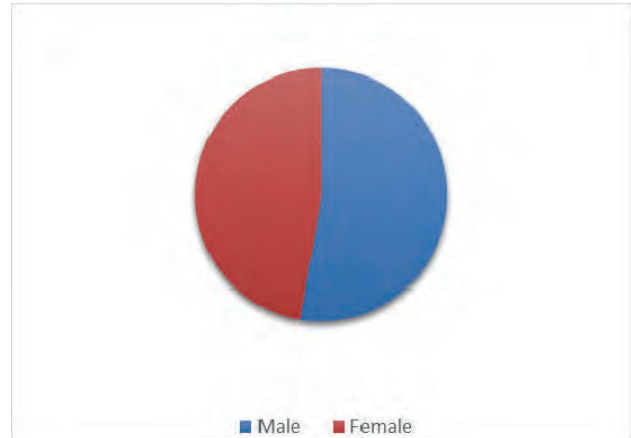
Analiza bronhovaskularnih elemenata je uglavnom vršena na osnovu kontrastnog CT pregleda, i to od strane operatera – što nakon velikog iskustva kod uniportal VATS lobektomija nije predstavljalo nikakvu teškoću. Takođe, pozicija svake lezije i pripadnost određenim segmentima pluća, mora biti poznata unaprijed. Evaluacija šablona bronhijalnog grananja je pored analize kontrastnog CT pregleda, podrazumijevala izvođenje perioperativne bronhoskopije od strane hirurga uz dodatne intraoperativne tehnike nedvosmislene potvrde ciljanog segmentnog bronha, kao što je precizna disekcija i klemovanje segmentnog bronha uz insuflaciju/desuflaciju pluća.

Hirurško-tehnički detalji su podrazumijevali upotrebu naprednog instrumentarija osmišljenog za disekciju hilusa kroz uniportalni pristup, te korištenje energetske platforme kao što je ultrazvučni nož, Near-infrared tehnologiju sa kontrastom (ICG), kao i video prikaz visoke rezolucije 4K.

## REZULTATI

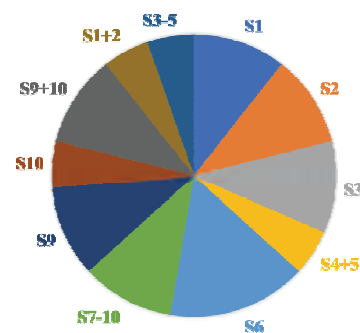
Kao što je prikazano u dole navedenim grafikonima, u vremenskom periodu od godinu dana, u našoj ustanovi je urađeno 19 uniportal VATS segmentektomija. Prosječna starost pacijenata je iznosila 62,7 godina, s tim da je najmlađi pacijent imao 36 godina, a najstariji 72 godine.

Kod polne strukture je nešto veća incidenca muške populacije 53%(n=10), a zastupljenost žena je 47% (n=9). Kod 16 od 19 pacijenata su prisutni ozbiljni komorbiditeti.



Grafikon 1. Polna struktura

Od ukupnog broja urađenih segmentektomija, najveći procenat se odnosi na S6 segmentektomije 16% (n=3), a zatim slijede S1 segmentektomije 11% (n=2), potom S2 segmentektomije 11% (n=2), S3 segmentektomije 11% (n=2), S7-10 segmentektomije 11% (n=2), S9 segmentektomije 11% (n=2), S9+10 segmentektomije 11% (n=2). Zastupljenost S1+2 segmentektomije iznosi 5% (n=1), S3-5 segmentektomije 5% (n=1), S4+5 segmentektomije 5% (n=1) i S10 segmentektomije 5% (n=1)

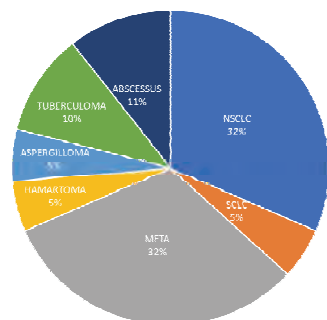


Grafikon 2. Udio pojedinih segmentektomija u ukupnom zbiru

Patohistološkom analizom odstranjenih segmenata pluća, u najvećem broju su potvrđene meta promjene 32% (n=6), a zatim NSCLC 32% (n=6), slijedi apsces 11% (n=2), tuberkulom 10%



(n=2), aspergilom 5% (n=1), hamartom 5% (n=1) i SCLC 5% (n=1).



Grafikon 3. Patohistološka analiza urađenih segmentektomija

Komplikacije nakon Uniportal VATS segmentektomija su zabilježene kod jednog pacijenta kod koga je urađena segmentektomija S9+10 desno i ta komplikacija se ogledala u vidu produženog vazdušnog gubitka u trajanju od devet dana.

Prosječno trajanje drenaže nakon Uniportal VATS segmentektomija je iznosilo 2,2 dana. Najkraće trajanje drenaže je iznosilo 1 dan, i ono je bilo zastupljeno kod 9 pacijenata. Najduže trajanje drenaže je iznosilo 9 dana i ono se javilo kod jednog pacijenta.

Operacije su izvedene u dijagnostičke i terapijske svrhe kod ostalih entiteta, a kod NSCLC u dva slučaja kao terapijski modalitet u slučaju intraoperativne potvrde pT1bN0 [8]

## ZAKLJUČAK

Iako imaju manji uticaj na plućnu rezervu, segmentektomije su mnogo složenije za hirurga u odnosu na standardne anatomske resekcije pluća. Izvođenje ove operacije služi u dijagnostičke i terapijske svrhe, čak i onda kad niti jedna druga metoda ne može pristupiti i dokazati male lezije smještene centralno u plućnom parenhimu. Sa druge strane, omogućavaju vid radikalnog hirurškog liječenja kod pacijenata sa narušenom plućnom funkcijom i komorbiditetima koji ne dozvoljavaju

velike resekcije. UVATS segmentektomije su izvodljive, efikasne i bezbjedne procedure koje omogućavaju poštedu plućnog parenhima, kratak boravak u bolnici i nisku stopu komplikacija, te proširuju tehničke mogućnosti hirurga.

## REFERENCE

1. Asamura H., Okada M., Saji H., et al. Randomized Trial of Segmentectomy Compared to Lobectomy in Small-Sized Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. In: 101st Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery. 2021.
2. Darras M., Ojanguren A., Forster C., et al. Short-term local control after VATS segmentectomy and lobectomy for solid NSCLC of less than 2 cm. *Thorac Cancer* 2021;12:453-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Sekine Y., Ko E., Oishi H., et al. A simple and effective technique for identification of intersegmental planes by infrared thoracoscopy after transbronchial injection of indocyanine green. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1330-5 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bradley G. Leshnower, Daniel L. Miller, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Segmentectomy: A Safe and Effective Procedure. *The annals of thoracic surgery*. May 2010; 1571-1576.
5. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003; 123: 115S-128S.
6. Swanson S.J. Video-assisted thoracic surgery segmentectomy: the future of surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: S2096-S2097.
7. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:244-9. [[PubMed](#)]
8. Okada M., Yoshikawa K., Hata T., Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller?. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 956-961.



---

### Summary

**Objective:** Pulmonary segmentectomy is a surgical technique designed to spare healthy parenchyma. It is generally offered for diagnostic and treatment purposes in cases of centrally located nodules or metastases as well as for peripheral early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Uniportal VATS segmentectomy follows the principles of major pulmonary resections by VATS: individual dissection of segmental veins, segmental arteries and lobar segmental bronchus with a no rib spreading, video-assisted thoracoscopic approach.

**Method:** The introduction of various additional techniques in preoperative work-up, including preoperative localization, identification of bronchovascular elements, dedicated instruments and the identification of the intersegmental plane have contributed to the implementation of this approach. Significance of individual evaluation of bronchovascular elements has importance due to more anatomical variability distal to pulmonary hilum, so the segmental anatomy is more variable and complex than lobar.

**Results:** We show our results with 19 uniportal VATS segmentectomies, preoperative work-up, surgical techniques and postoperative follow-up. Indications for lung segmentectomies were diagnostic and therapeutic resections of centrally located lesions. Histological analysis showed: primary lung carcinomas, metastases, TBC, aspergilloma, hamartoma and chronic pulmonary abscesses. 16 of 19 patients had a serious comorbidity before surgery. Mean hospital stay was 6,05 days. Mean length of drainage was 2,2 days. Only one patient complicated with prolonged air-leak.

**Conclusion:** Although less impact on patient pulmonary reserve, segmentectomies are more complex for surgeon than standard anatomical lung resections. UVATS segmentectomies are feasible, effective and safe procedures which enable to spare lung parenchyma, short hospital stay and low rate of complications, and expand surgeons possibilities.

**Key words:** Uniportal VATS segmentectomy, pulmonary segmental bronchovascular elements, lung sparing procedures.

---

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za torakalnu hirurgiju, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

## UPOTREBA BENZODIAZEPINA U AMBULANTAMA PORODIČNE MEDICINE

Verica Petrović<sup>1,2</sup>, Sandra Alavanja<sup>3</sup>, Kosana Stanetić<sup>1,2</sup>, Suzana Savić<sup>1,2</sup>

**Uvod:** Benzodiazepini se ubrajaju u lijekove sa širokim indikacijskim područjem te ih propisuju ljekari svih specijalnosti, ali često se uzimaju i samoinicijativno za rješavanje raznih stresnih, životnih situacija.

**Cilj** istraživanja je bio da se utvrdi zastupljenost benzodijazepina u propisivačkim navikama porodičnih doktora i najčešće razloge upotrebe benzodijazepina, kao i povezanost njihove upotrebe sa sociodemografskim karakteristikama.

**Metode istraživanja:** Ispitanici su anketirani u periodu od 28.03.2019. do 12.04.2019. godine u dva tima porodične medicine u Banjoj Luci, jedan u Edukativnom centru porodične medicine JZU Dom zdravlja, a drugi u privatnoj ustanovi Deamedica. Ciljna grupa su bile odrasle osobe, od 18 i više godina, birani metodom slučajnog izbora.

**Rezultati:** Od ukupno 417 anketiranih pacijenata njih 199 je potvrdilo da koristi lijekove za smirenje. Pokazalo se da postoji statistički značajna povezanost upotrebe benzodijazepina sa polom, dobi, stepenom obrazovanja, radnim i bračnim statusom, ali ne i sa mjestom stanovanja. Naime, žene više koriste benzodijazepine u odnosu na muškarce. Postoji jasna tendencija većeg korišćenja benzodiazepina u starijoj populaciji pacijenata. Pacijenti sa osnovnoškolskim obrazovanjem su značajno manje koristili benzodiazepine u odnosu na pacijente sa višim nivoom obrazovanja. Pacijenti koji su u braku statistički značajno manje ( $\chi^2=5,413$ ,  $p=0,02$ ,  $p<0,05$ ) uzimaju lijekove za smirenje na bazi benzodiazepina, dok je udovaca/ica koji koriste benzodijazepine statistički značajno više ( $\chi^2=10,593$ ,  $p<0,001$ ) u odnosu na one koji ih ne koriste. U kategoriji zaposlenih pacijenata značajno je više onih koji ne koriste benzodiazepine, dok je u grupi penzionera više onih koji ih koriste. Od 199 pacijenata koji su potvrdili da koriste lijekove za smirenje, njih 197 je koristilo benzodiazepine. Najčešći razlog za korišćenje benzodijazepina je bila bolest, zatim porodični problem.

**Zaključak:** Upotreba benzodijazepina je zastupljena kod približno polovine ispitanika (47,72 % pacijenata).

### UVOD

Benzodiazepini se ubrajaju u lijekove sa širokim indikacijskim područjem te ih propisuju ljekari svih specijalnosti, ali često se uzimaju i samoinicijativno za rješavanje raznih stresnih, životnih situacija.

Istraživanja u različitim zemljama svijeta tokom posljednjih godina opisale su i upozoravaju na neracionalnu i neprimjerenu upotrebu benzodiazepina. Uprkos sve većoj svjesnosti o opasnostima dugotrajne primjene ovih lijekova i dostupnosti drugačijih i sigurnijih farmakoterapijskih opcija, čini se da se trendovi ne mijenjaju što ukazuje na problem globalnih razmjera. Zabrinjavajuće je i to što studije pokazuju linearno povećanje upotrebe benzodiazepina sa povećanjem broja godina starosti korisnika, sa najvećom učestalošću upotrebe u dobi preko 65 godina.

Istraživanja o upotrebi benzodijazepina nisu rađena ni na nivou Republike Srpske ni Bosne i

Hercegovine, ali doktori porodične medicine primjećuju da je potrošnja tih lijekova velika. Na to ukazuje i izvještaj Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. Prema izvještaju npr. za 2017. godinu od ukupno 764 registrovana lijeka, bromazepam se nalazi na 22. mjestu, što ukazuje na njegovu veliku upotrebu (9). Na slično stanje u okruženju upućuje izvještaj Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske. Od ukupno prodanih lijekova tokom 2017. godine, diazepam se nalazi na 25. mjestu (10).

### CILJEVI

Utvrđiti zastupljenost benzodijazepina u propisivačkim navikama porodičnih doktora i najčešće razloge upotrebe benzodijazepina.

Ispitati povezanost upotrebe benzodiazepina sa sociodemografskim karakteristikama ispitanika (dob, pol, stručna sprema, radni odnos, bračno stanje, mjesto življenja).

## METODA RADA

Istraživanje je studija presjeka, provedena u periodu od 28.03.2019. do 12.04.2019. godine u dva tima porodične medicine u Banjoj Luci, jedan u Edukativnom centru porodične medicine JZU Dom zdravlja, a drugi u privatnoj ustanovi Deamedica. Ciljna grupa su bile odrasle osobe, od 18 i više godina koje su registrovane u navedena dva tima porodične medicine. Ispitanici su birani metodom slučajnog izbora, tako što je anketirana svaka druga osoba navedene dobi koja se iz bilo kojeg razloga javila u ambulantu.

Za potrebe istraživanja formirana je anketa koja je sadržavala sociodemografske podatke ispitanika (dob, pol, stručna sprema, radni odnos, bračno stanje, mjesto življenja), podatke o prisustvu hroničnih bolesti, za koje se zna da se kao dodatna terapija preporučuju benzodiazepini, te podatke o upotrebi lijekova za smirenje (vrsta lijeka, od kada kontinuirano koristi lijek i po čijoj preporuci, da li ima neželjene efekte lijeka i da li želi da prestane da ih koristi).

Analize su rađene u odnosu na pol (muškarci, žene). U odnosu na dob ispitanike smo podjelili u četiri grupe i to: prvu grupu su činili ispitanici od 18-34 godine, drugu grupu od 35-50 godina, treću grupu od 51-64 godine i četvrtu grupu preko 65 godina. Prema stepenu obrazovanja ispitanike smo podjelili u tri grupe. Prvu grupu su činili ispitanici sa nižom stručnom spremom (NSS) koja je obuhvatila pacijente bez osnovnog obrazovanja, sa nepotpunom osnovnom i osnovnom školom. Drugu grupu su činili ispitanici sa srednjom stručnom spremom (SSS), a treću ispitanici sa višom i visokom stručnom spremom (VŠS/VSS). Prema zaposlenosti ispitanike smo podjelili u četiri grupe: prvu su činili studenti, potom nezaposleni, zaposleni i penzioneri.

### *Statistička obrada podataka*

Za statističko i biometričko predstavljnje podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i mjere. Statistička i biometrička poređenja urađena su odgovarajućim parametarskim i neparametarskim testovima u skladu sa dobijenim podacima. Podaci su obrađeni uz pomoć softverskog paketa R 3.1.3 (CRAN, 2018).

## REZULTATI

Iz Tabele 1 se vidi da od ukupno 417 anketiranih pacijenata njih 199 (47,72%) je potvrdilo da koristi lijekove za smirenje, dok se njih 218 (52,28%) izjasnilo da ne koristi. Pokazalo se da ne postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=0,962$ ,  $p=0,327$ ,  $p>0,05$ ) između broja ispitanika koji koriste i onih koji ne koriste lijekove za smirenje, tj. približno polovina od anketiranih pacijenata koristi lijekove za smirenje.

Upotreba benzodiazepina u odnosu na dob pokazuje statistički visoko značajnu razliku ( $\chi^2=31,136$ ,  $p<0,001$ ) i jasna tendencija većeg korišćenja benzodiazepina u starijoj populaciji pacijenata. Naime, kod pacijenata do 50 godina starosti većina populacije ne koristi benzodiazepine, dok se kod pacijenata dobi od 51 do 64 godine uočava podjednak odnos onih koji koriste ove lijekove u odnosu na pacijente koji ih ne koriste. Nasuprot tome, pacijenti dobi 65 godina i više većinom koriste lijekove za smirenje iz grupe benzodiazepina.

Ispitivanje upotrebe benzodiazepina u odnosu na mjesto stanovanja pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=4,203$ ,  $p=0,055$ ). Niti u gradskoj niti u seoskoj sredini kao mjestu stanovanja nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata koji koriste i onih koji ne koriste lijekove za smirenje.

Ispitivanjem povezanosti pola ispitanika i korišćenja benzodiazepina uočena je statistički značajno manja ( $\chi^2=4,308$ ,  $p=0,038$ ) zastupljenost pacijenata muškog pola u grupi koja se izjasnila da koristi benzodiazepine. Dakle, pacijenti muškog pola značajno manje koriste lijekove za smirenje u odnosu na pacijente ženskog pola.

Kod upotrebe benzodiazepama u odnosu na obrazovnu strukturu uočava se statistički visoko značajna razlika ( $\chi^2=18,143$ ,  $p<0,001$ ) između ispitivanih grupa. Naime, pacijenti sa osnovnoškolskim obrazovanjem su značajno manje koristili benzodiazepine u odnosu na pacijente sa višim nivoom obrazovanja.

Ispitivanjem korišćenje lijekova za smirenje u odnosu na radni status pacijenata uočava se statistički visoko značajna razlika ( $\chi^2=22,617$ ,  $p<0,001$ ) između ispitivanih grupa pacijenata. Iz ovog statističkog testa izuzeta je grupa studenti zbog nedovoljnog broja ispitanika u ovoj kategoriji. U



kategorijama zaposlenih, nezaposlenih i penzionera uočava se potpuno različit odnos pacijenata koji koriste benzodiazepine i onih koji ih ne koriste. Naime, u kategoriji zaposlenih pacijenata značajno je više onih koji ne koriste benzodiazepine. Kod nezaposlenih pacijenata podjednak je odnos onih koji koriste i ne koriste ove lijekove, dok u populaciji sa statusom penzionera ima značajno više pacijenata koji koriste lijekove za smirenje iz grupe benzodiazepina u odnosu na one koji ih ne koriste.

Ispitivanjem korišćenja benzodiazepina u odnosu na bračni status uočava se statistički visoko značajna razlika između ispitivanih kategorija ( $\chi^2=17,498$ ,  $p<0,001$ ). Naime, kod slobodnih i

razvedenih pacijenata nema statistički značajne razlike između onih koji koriste i onih koji ne koriste benzodiazepine ( $p=0,109$ ,  $p>0,05$ ). Kod pacijenata koji su u braku uočava se statistički značajno veći ( $\chi^2=5,413$ ,  $p=0,02$ ,  $p<0,05$ ) udio pacijenata koji ne uzimaju lijekove za smirenje na bazi benzodiazepina. S druge strane, kod pacijenata koji su u statusu udovca/ice taj odnos je obrnut i udio pacijenata koji koriste benzodiazepine je statistički visoko značajno ( $\chi^2=10,593$ ,  $p<0,001$ ) veći u odnosu na one koji ne koriste ove lijekove.

Tabela 1. Upotreba lijekova za smirenje kod pacijenata u porodičnoj medicini u odnosu na sociodemografske karakteristike

Sociodemografske karakteristike	Ispitivana grupa		koristi sredstva za smirenje		ne koristi sredstva za smirenje		$\chi^2$ , p
	n	%	n	%	n	%	
Ukupno	417	100	199	47,7	218	52,3	$p=0,327$
<b>POL</b>							
Žene	262	62,83	134	32,13	128	30,70	$\chi^2=4,308$ $p=0,038$ $p<0,05$
Muškarci	155	37,17	63	15,11	92	22,06	
<b>DOB</b>							
18-34 godine	58	13,91	17	29,31	41	70,69	$\chi^2=31,136$ $p<0,01$
35 – 50 godina	125	29,98	45	36,00	80	64,00	
51 – 64 godine	147	35,25	75	51,02	72	48,98	
65 i više godina	87	20,86	59	67,82	28	32,18	
<b>MJESTO STANOVANA</b>							
grad	364	87,29	167	45,88	197	54,12	$\chi^2=4,203$ $p=0,055$ $p>0,05$
selo	53	12,71	31	58,49	22	41,51	
<b>OBRAZOVANJE</b>							
osnovna škola	33	7,91	5	15,15	28	84,85	$\chi^2=18,143$ $p<0,01$
srednja stručna sprema	222	53,24	103	46,40	119	53,60	
viša i visoka stručna sprema	162	38,85	67	41,36	95	58,64	
<b>RADNI STATUS</b>							
studenti	8	1,92	2	25,00	6	75,00	$\chi^2=22,617$ $p<0,01$
nezaposleni	54	12,95	27	50,00	27	50,00	
zaposleni	227	54,44	84	37,00	143	63,00	
penzioneri	128	30,70	80	62,50	48	37,50	
<b>BRAČNI STATUS</b>							
slobodan	47	11,27	19	40,43	28	59,57	$p=0,109$ $p>0,05$
u braku	281	67,39	124	44,13	157	55,87	$\chi^2=5,413$ $p=0,02$ $p<0,01$
razveden/a	30	7,19	16	53,33	14	46,67	$p=0,109$ $p>0,05$
udovac/a	59	14,15	42	71,19	17	28,81	$\chi^2=10,593$ $p<0,001$

Tabela 2 pokazuje da su kod ispitanika koji su koristili lijekove za smirenje najzastupljeniji su bili lijekovi iz grupe benzodiazepina i to dominantno Bromazepam u dozama od 1,5 mg i 3 mg, kod 78,9% ispitanika. Drugi po zastupljenosti je bio Diazepam od 5 mg sa 7,5%. Od 199 pacijenata koji su potvrdili da koriste lijekove za smirenje, njih 197 je koristilo benzodiazepine, jedan ispitanik se

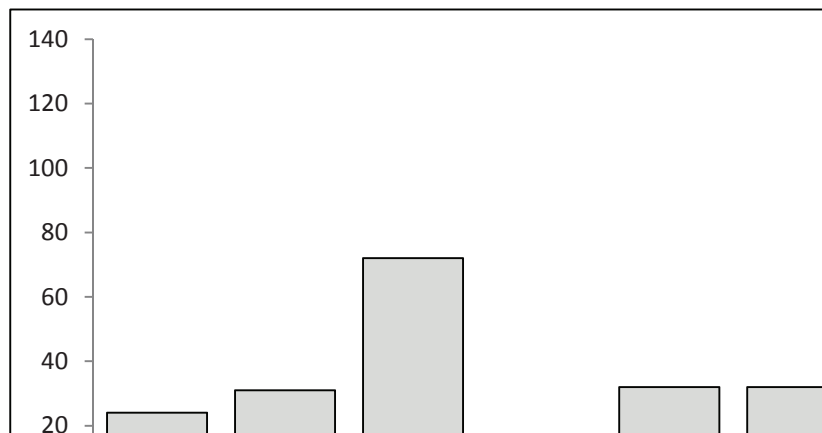
izjasnio da koristi zolpidem, a jedan lijekove na biljnoj bazi (Persen). Taj broj se statistički ne razlikuje značajno ( $\chi^2=1,269$ ,  $p=0,26$ ) od broja ispitanika koji su se izjasnili da ne koriste lijekove za smirenje, tj. polovina pacijenata koristi benzodiazepine.

Tabela 2. Zastupljenost pojedinih lijekova za smirenje i njihovih doza kod pacijenata u porodičnoj medicini

Lijek i doza	Ispitanici	Procentni udio
Bromazepam 1,5 mg	82	41.2
Bomazepam 3 mg	75	37.7
Alprazolam 0,25 mg	7	3.5
Alprazolam 0,5 mg	6	3.0
Diazepam 2 mg	4	2.0
Diazepam 5 mg	15	7.5
Lorazepam 1 mg	3	1.5
Sanval	1	0.5
Persen	1	0.5
Bromazepam 6 mg	2	1.0
Klonazepam 0,5 mg	2	1.0
Diazepam 10 mg	1	0.5
Ukupno	199	100.0

Najčešće razlozi za korišćenje benzodijazepina (Grafikon 1) su bili bolest (124 pacijenta) i porodični problem (72 pacijenta). Zatim sa podjednakim brojem odgovora su stres (31 pacijent), nervoza (32 pacijenta) i glavobolja (32 pacijenta). Nešto manje kao razlozi su navođeni

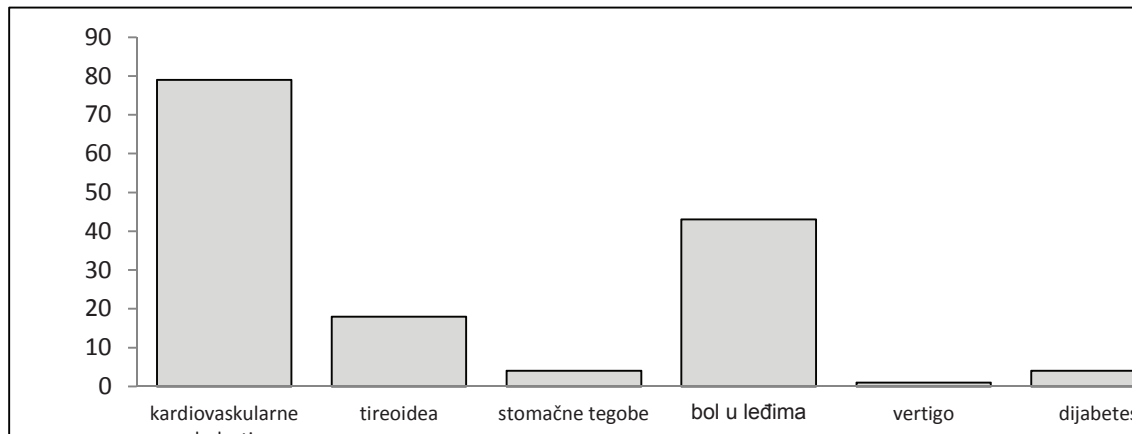
problem sa spavanjem (24 pacijenta) i zabrinutost (17 pacijenata), a najmanje navođen razlog uzimanja benzodijazepina je navika (2 pacijenta).



Grafikon 1. Razlozi uzimanja lijekova za smirenje

Kada su u pitanju pacijenti koji su naveli da im je problem bolest (Grafikon 2), uočava se da su najčešće navođene kardiovaskularne bolesti (79 pacijenata), zatim bol u leđima i zglobovima (43

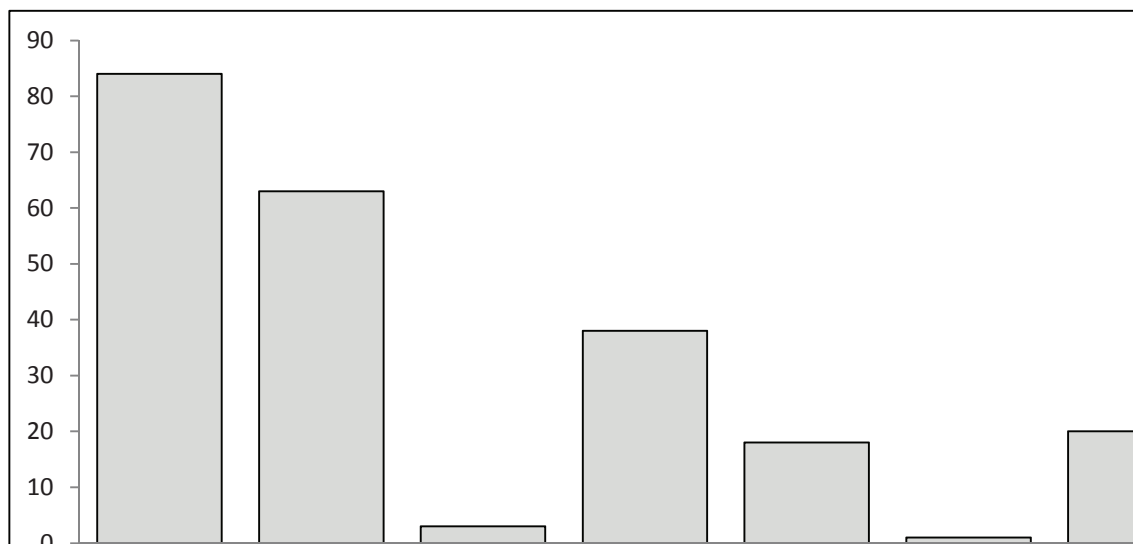
pacijenta), pa problemi sa štitnom žlijezdom (18 pacijenata). Ostale bolesti su značajno manje navođene kao razlog uzimanja benzodijazepina.



Grafikon 2. Vrste bolesti kao razlog korišćenja benzodijazepina

Ispitanici su se takođe izjasnili o tome da li su dobili preporuku za korišćenje benzodijazepina (Grafikon 3). Najveći broj njih se izjasnio da im je lijekove za smirenje preporučio porodični ljekar (84 ili 36,1%), zatim kardiolog (63 ili 27%). Nešto manji broj ispitanika izjasnio se da su preporuku

dobili od psihijatra (38 ili 16,3%), zatim fizijatra (20 ili 8,6%) i endokrinologa (18 ili 7,7%). Onkolozi, reumatolozi i neurolozi su preporučili najmanje lijekova za smirenje. Pored navedenog, 25 ispitanika ili 12,4% pacijenata koji uzimaju lijekove samoinicijativno tj. bez preporuke ljekara.



Grafikon 31. Specijalisti koji su preporučili upotrebu benzodijazepina



## DISKUSIJA

Rezultati su pokazali iznenađujuće veliku upotrebu benzodijazepama u ispitivanoj populaciji pacijenata, kao i povezanost upotrebe benzodiazepina sa sociodemografskim karakteristikama ispitanika. Sa godinama starosti značajno se povećava upotreba benzodijazepina. U dobi preko 65 godina dvostruko je više pacijenata koji koriste benzodijazepame od onih koji ih ne koriste. Uočeno je takođe da žene u većoj mjeri koriste lijekove za smirenje u odnosu na muške pacijente. Zaposleni pacijenti najmanje koriste lijekove za smirenje, dok je kod nezaposlenih odnos podjednak, dok penzioneri mnogo više koriste benzodijazepine. Oženjeni i udati u najmanjoj mjeri koriste lijekove za smirenje, dok je kod udovaca/ica značajno veći broj onih koji koriste u odnosu na one koji ne koriste lijekove za smirenje. Nije uočena statistički značajna razlika u korišćenju lijekova za smirenje između pacijenata sa mjestom prebivališta u gradu ili onih na selu.

Ubjedljivo najzastupljenija vrsta benzodijazepama je Bromazepam i to u dozama od 1,5 mg i 3 mg, koristi ga gotovo 80% pacijenata od onih koji koriste lijekove za smirenje.

Ubjedljivo najčešći razlog korišćenja benzodijazepina je bolest, a na drugom mjestu su porodični problemi. Najmanje učestao razlog je navika i nervoza. Najveći broj preporuka za korišćenje benzodijazepina dolazi od porodičnog ljekara (36,1%), a zatim 27% od kardiologa, pa psihijatra.

Brojne studije u svijetu, a i u okruženju ukazuju na sličan trend i upozoravaju na preveliku upotrebu lijekova iz grupe benzodiazepina, znatno više nego što je smjernicama preporučeno, naročito u trećoj dekadi života.

Slično istraživanje provedeno je 2008. godine u Domu zdravlja u Banjoj Luci, u Edukativnom centru, na 583 punoljetna ispitanika od čega je 20,41% njih kontinuirano ili povremeno upotrebljava lijekove iz grupe Benzodiazepina, od čega je 2/3 ženskog pola, a 58% njih je preko 65 godina života. Najveći broj pacijenata je koristio Diazepam 66,39%, dok je Bromazepam znatno manje 21,01%. U našem istraživanju dvostruko više pacijenta, njih 47,60% se izjasnilo da kontinuirano ili povremeno upotrebljavaju lijekove za smirenje. I naše istraživanje je pokazalo da žene koriste znatno

više navedene lijekove od muškaraca te povećanje upotrebe sa godinama starosti i najveću upotrebu u dobi preko 65 godina. Najviše upotrebljavan benzodiazepin je Bromazepam sa 78,9% dok je Diazepam zastupljen sa svega 7,5%, što je različito u odnosu na istraživanje iz 2008. godine.

Slično je i u zemljama regiona. U istraživanju sprovedenom u južnoj Srbiji tokom 2011. godine, učestvovalo je 805 ispitanika, a benzodiazepine je koristilo 43,48% pacijenata. Od toga najviše 51,29% ispitanika je preko 65 godina starosti, 2/3 su žene, a najčešće korišten lijek je Bromazepam (90%) što je slično kao i u našem istraživanju.

Istraživanje sprovedeno u Crnoj Gori u 2015. godini, u Beranima, analizom 1000 ljekarskih recepata benzodiazepina, došlo se do zaključka da lijekove iz ove grupe većinom koriste žene, njih 62,1%, najčešće propisivani benzodiazepini su bili Diazepam sa 42,2%, potom Bromazepam sa 30,3% te Lorazepam sa 16,4%. Najčešći razlog upotrebe su kardiovaskularne bolesti sa 39,7% što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja.

Istraživanje u Hrvatskoj, u Supetru 2016. godine, na uzorku od 122 pacijenta koji koriste benzodiazepine ukazuje da je jednak broj korisnika starosne dobi preko 65 godina i starosne dobi od 35-65 godina po 47,54% što se razlikuje od našeg istraživanja. Lijekove svakodnevno koristi 33% ispitanika. Lijekove najčešće koriste žene sa 66% i najčešće korišten lijek je Bromazepam, potom Diazepam i Alprazolam što slično našem istraživanju.

Kolumbia Universitet je 2014. godine objavio istraživanje o upotrebi benzodiazepina bazirano na analizi recepata, koje je obuhvatilo 60% apoteka u Sjedinjenim Američkim Državama. Istraživanje je pokazalo da se upotreba lijekova povećavala sa godinama života i najveća je bila u dobnoj grupi od 65 do 80 godina. Većinom su korišteni lijekovi sa srednjom dužinom djelovanja i to najčešće Alprazolam, a upotreba kod žena je bila dvostruko veća nego kod muškaraca. Većina recepata je dobijena od ljekara primarne zdravstvene zaštite.

Na sličnu situaciju su ukazala i istraživanja u Australiji, objavljena 2015. godine, koja takođe ukazuju na porast upotrebe benzodiazepina sa godinama života i sa najvećom upotrebom kod pacijenata preko 65 godina. Žene i u ovoj državi koriste navedene lijekove dvostruko više nego muškarci. Primjećeno je i da je prodaja Alprazolama



u posljednjih 20 godina porasla za 8 puta, kao i njegova zloupotreba kod mlađih populacija.

Francuske studije takođe ukazuju na upotrebu lijekova iz grupe benzodiazepina više nego što je u skladu sa preporukama, povećanu upotrebu sa godinama starosti, a više od polovine korisnika koji su se izjasnili da troše navedeni lijek su hronični korisnici. Uočeno je da najviše troše žene sa prosječnom dobi od 56 godina.

Kanadski centar za upotrebu supstanci i zavisnost objavio je izvještaj za 2017. godinu u kome se navodi da u Kanadi benzodiazepine najviše upotrebljavaju osobe preko 65 godina starosti i to žene duplo više u odnosu na muškarce.

Studija sprovedena u Njemačkoj i objavljena 2017. godine je takođe ispitala upotrebu lijekova za smirenje kod osoba starijih od 65 godina, u kojoj se upotreba ovih lijekova povećava sa godinama starosti, ali u ovoj studiji nije bilo velike razlike u upotrebi između muškaraca i žena.

Studija u Pakistanu 2014. godine bavila se istraživanjem uzroka neracionalne upotrebe benzodiazepina. Istraživanje je rađeno u dobnoj grupi od 18 do 60 godina, u kojoj je srednja dob iznosila 43,62 +/- 17 godina. Najčešći razlozi upotrebe lijekova kod nepsihijatrijskih bolesnika su bili hipertenzija (41.5%), dijabetes (23%), bolesti srca (5,3%) te udruženost hipertenzije i dijabetesa (10,7%) dok se 19,5% bolesnika izjasnilo da ne boluju ni od jedne hronične bolesti. Najčešće korišteni lijekovi su alprazolam (54%) i bromazepam (40%), a žene su i ovoj državi češći potrošači ovih lijekova.

## ZAKLJUČAK

U ispitivanoj grupi 37,7 % pacijenata je koristilo sredstva za smirenje. Upotreba benzodiazepina se povećavala sa godinama starosti, koristile su ih značajno više žene nego muškarci.

Nije se pokazalo da mjesto stanovanja ima značajan uticaj na upotrebu benzodiazepina.

Pacijenti sa osnovnoškolskim obrazovanjem su značajno manje koristili benzodiazepine u odnosu na pacijente sa višim nivoom obrazovanja.

Uočena je statistički visoko značajna razlika u korišćenju lijekova za smirenje u odnosu na radni status. U kategoriji zaposlenih pacijenata značajno je više onih koji ne koriste benzodiazepine, kod nezaposlenih je podjednak odnos onih koji koriste i koji ne koriste ove lijekove, dok u populaciji sa statusom penzionera ima značajno više onih koji koriste lijekove za smirenje.

U odnosu na bračni status uočava se statistički visoko značajna razlika između ispitivanih kategorija. Kod pacijenata koji su u braku značajno je više onih koji ne uzimaju lijekove za smirenje, dok kod pacijenata koji su u statusu udovca/ice taj odnos je obrnut i udio pacijenata koji koriste benzodiazepine je statistički visoko značajno veći.

Najzastupljeniji su bili lijekovi iz grupe benzodiazepina i to Bromazepam kod 78,9 % ispitanika, a drugi po zastupljenosti sa 7,5% je bio Diazepam.

Najčešći razlog za korišćenje benzodiazepina je bila bolest (124 pacijenta), a zatim porodični problem (72 pacijenta). Najčešće bolesti zbog kojih su propisivani ovi lijekovi bile su kardiovaskularne bolesti, a najčešće ih je propisivao porodični doktor, a zatim kardiolog.





## LITERATURA

1. Olfson M. et al. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015 Feb;72(2):136-42.
2. Canadian Centre on Substance Abuse • Centre canadien de lutte contre les toxicomanies. Prescription Sedatives, July 2015. Available from: <http://nperesource.casn.ca/wp-content/uploads/2017/03/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Sedatives-2015-en.pdf>
3. Brett J. and Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence *Aust Prescr* 2015;38:152–5.
4. JACOB I, Rapp MA and Kostev K. Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017 Jul; 7(6-7): 191–200.
5. Davies J, Rea TC, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice. *Br J Gen Pract* 2017 Sep; 67(662): e609–e613.
6. Szhmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin* 2016 Jun; 6(3) 120-126.
7. Kafeel H. and al. Irrational dispensing and self medication of benzodiazepines by general population of a big city. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation* 2014 April; 3(2):178-181
8. Lou G, Yu Z, Chen L, Zhang L. Trends in Prescriptions for Insomnia in a Province in China Between 2015 and 2019. *Frontiers in Psychiatry* 2022; 13:915823  
DOI: 10.3389/fpsy.2022.915823
9. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne I Hercegovine. Dostupno na: [...http://www.almbih.gov.ba/dokumenti/publikacije/](http://www.almbih.gov.ba/dokumenti/publikacije/) (posjećeno 26.09.2022.)
10. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na: [www.almp.hr/Kalendar/2/2018/](http://www.almp.hr/Kalendar/2/2018/) (posjećeno 26.09.2022.)
11. Stanetić K, Savić S. Benzodiazepines usage in Primary Health Center Banja Luka. *Opšta medicina* 2010; 16(1-2):50-55
12. Varagić MV, Milošević PM. Farmakologija. Beograd: Elit Medica; 2012.
13. Lukšić SM. Primjena benzodiazepina: opservacijsko istraživanje na uzorku pacijenata iz Doma zdravlja Supetar [specijalistički rad]. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2017.
14. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni. Split: Medicinski fakultet; 2012
15. Šoškić M, Dabanović V, Čukić A, Mugoša S. Upotreba benzodiazepina u opštoj populaciji na teritoriji opštine Berane, Crna Gora. Podgorica: Medicinski fakultet; 2016.
16. Bogoslović M, Potić M, Mitrović D. Upotreba benzodiazepina kod pacijenata u ordinaciji izabranog lekara u Domu zdravlja Doljevac. Niš: Medicinski fakultet; 2012.
17. Benzodiazepines profile: EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction); 2015.
18. Lake J, Martinez Alonso E, Gonzales V, Frydrych V, LaFleur J. Utah medicaid dur report June 2017. Benzodiazepines . University of Utah College of Pharmacy, 2017. Available from: <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/drugutilization/files/Criteria%20Review%20Documents/2017/2017.07%20Benzodiazepines.pdf>
19. Royal Australian College of General Practitioners. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B. Benzodiazepines. Melbourne, 2015.
20. Edinoff AN and al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int* 2021 Dec; 13(4): 594–607.
21. Kelek M. Liječenje benzodiazepinima i potencijalno ovisničko ponašanje. Bjelovar: Visoka tehnička škola; 2016.
22. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Sep/Oct;26(5):264-273.

**Summary**

**Introduction:** Introduction: Benzodiazepines are drugs with a wide range of indications and are prescribed by doctors of all specialties, but they are often taken on their own initiative to solve various stressful life situations.

The aim of the research was to determine the prevalence of benzodiazepines in the prescribing habits of family doctors and the most common reasons for the use of benzodiazepines, as well as the correlation of their use with sociodemographic characteristics.

**Methods:** Respondents were surveyed in the period from 28.03.2019. until 12.04.2019. years in two teams of family medicine in Banjo Luca, one in the Educational Center of Family Medicine JZU Dom zdravlja, and the other in the private establishment Deamedica. The target group was adults, aged 18 and over, chosen by random selection.

**Results:** Out of a total of 417 surveyed patients, 199 confirmed that they use tranquilizers. It was shown that there is a statistically significant association of benzodiazepine use with gender, age, level of education, work and marital status, but not with place of residence. Namely, women use benzodiazepine more than men. There is a clear tendency for greater use of benzodiazepines in the elderly patient population. Patients with primary school education used significantly less benzodiazepines compared to patients with a higher level of education. Married patients take statistically significantly less ( $\chi^2=5.413$ ,  $p=0.02$ ) sedatives based on benzodiazepines, while widowed patients who use benzodiazepines are statistically significantly more ( $\chi^2=10.593$ ,  $p<0.001$ ) compared to one koji ih ne koristen. In the category of employed patients, there are significantly more of those who do not use benzodiazepines, while in the group of pensioners there are more of those who use them. Of the 199 patients who confirmed using sedatives, 197 used benzodiazepines. The most common reason for using benzodiazepine was pain, then a family problem.

**Conclusion:** The use of benzodiazepines is represented by approximately half of the respondents (47,72% of patients).

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

<sup>2</sup>JZU Dom zdravlja Banja Luka

<sup>3</sup>DEA MEDICA



## TRETMAN TEŠKIH EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI U BOLNIČKIM USLOVIMA

### TREATMENT OF SEVERE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN HOSPITAL SETTING

Maja Latinčić<sup>2</sup>, Tea Vlačić<sup>2</sup>, Darko Depčinski<sup>1,2</sup>, Marina Kalem<sup>2</sup>, Tanja Ćorić<sup>2</sup>

**Uvod:** Glavni cilj zbrinjavanja hronične opstruktivne bolesti (HOBP) je prevencija akutnih i ozbiljnih egzacerbacija, odnosno pravovremena primjena efikasne terapije kada egzacerbacija nastane. Kao nefarmakološka strategija za liječenje akutnih egzacerbacija HOBP udruženih sa akutnom respiratornom insuficijencijom, ističe se važnost primjene respiratorne podrške u vidu oksigenoterapije i neinvazivne ventilacije.

**Cilj rada:** Analiza karakteristika pacijenata, dužina hospitalizacije, vrsta respiratorne podrške i ishod liječenja.

**Materijal i metode:** Ovim retrospektivnim istraživanjem je obuhvaćena grupa od 408 pacijenata koji su u periodu od 01.01. 2022.godine do 31.12.2022. godine liječeni u Klinici za plućne bolesti UKC Republike Srpske zbog akutne egzacerbacije HOBP udružene sa akutnom respiratornom insuficijencijom. Potrebni parametri (starost, pol, dijagnoza HOBP, dužina hospitalizacije, komorbiditeti) su uzeti iz medicinske dokumentacije svakog pojedinačnog pacijenta i obrađeni su metodama iz domena deskriptivne statistike.

**Rezultati:** Od ukupnog broja od 408 pacijenata, njih 266 (65,2%) je bilo muškog, odnosno 142 (38,8%) ženskog pola. Ukupno 358 pacijenata ima pridružen bar jedan značajan komorbiditet, odnosno 87,75% svih pacijenata sa teškom egzacerbacijom HOBP. Prosječna vrijednost starosne dobi navedenih pacijenata je 70 godina, dok je prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 8,87 dana. Ukupno 370 pacijenata (90,68%) je otpušteno iz Klinike za plućne bolesti izliječeno, dok je 38 pacijenata (9,32%) završilo letalnim ishodom. Od 408, 304 pacijenta (74,5%) su liječena samo oksigenoterapijom, dok su 104 pacijenta (25,5%) zahtijevala intermitentnu primjenu neinvazivne ventilacije. Pacijenti koji su zahtijevali primjenu neinvazivne ventilacije su u 83,65% slučajeva preživjeli egzacerbaciju te su otpušteni kući, dok je 16,35% pacijenata završilo letalno.

**Zaključak:** Pravovremena i adekvatna primjena oksigenoterapije i neinvazivne ventilacije dovodi do poboljšanja razmjene gasova, smanjuje disajni rad i potrebu za intubacijom, te smanjuje mortalitet i dužinu hospitalizacije.

**Ključne riječi:** hronična opstruktivna plućna bolest, egzacerbacija, respiratorna insuficijencija, NIV

## UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je bolest koja se može spriječiti i liječiti, obilježena je perzistentnim respiratornim simptomima i opstrukcijom disajnih puteva kao posljedica abnormalnosti alveola i/ili vazdušnih puteva uzrokovanih izlaganju različitim štetnim česticama i gasovima i faktorima domaćina uključujući abnormalan razvoj pluća.<sup>1</sup>

HOBP je jedna od najčešćih bolesti i jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Karakterišu je progresivna opstrukcija disajnih puteva i pogoršanja u vidu epizoda akutnih egzacerbacija.

Egzacerbacija HOBP-a se definiše kao stanje označeno pogoršanjem dispneje i/ili kašlja i količine iskašljaja koji traju duže od 14 dana, te mogu biti udruženi sa tahipnejom i/ili tahikardijom i često sa lokalnom i sistemskom inflamacijom prouzrokovanom infekcijama, zagađenjima, ili drugim agensima<sup>2</sup>, odnosno prema GOLD smjernicama egzacerbacija HOBP-a je svako pogoršanje bolesti koje dovodi do javljanja bolesnika u službe hitne medicinske pomoći i ordiniranje terapije. Učestale egzacerbacije su povezane sa razvojem brojnih komplikacija, smanjenjem fizičke aktivnosti, tjelesne kondicije, i u konačnici sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Upravo zbog toga je glavni cilj zbrinjavanja



hronične opstruktivne bolesti pluća prevencija egzacerbacija, odnosno pravovremena primjena efikasne terapije kada egzacerbacija nastane. Egzacerbacije mogu biti umjerene ili teške, koje zahtijevaju hospitalizaciju i primjenu antibiotske terapije, te lake egzacerbacije.

Indikacije za hospitalizaciju su: akutna respiratorna insuficijencija, neuspjeh inicijalne ambulantne terapije, pojava novih ozbiljnih simptoma (pogoršanje dispneje u mirovanju, ubrzano disanje, konfuzija, omamljenost) i znakova bolesti (cijanoza, periferni edemi), prisustvo ozbiljnih komorbiditeta, kao i neadekvatna kućna njega i podrška.

Ažurirane smjernice Globalne inicijative za upravljanje i liječenje HOBP-a (GOLD) i klinička preporuka Američkog torakalnog udruženja/Evropskog respiratornog udruženja ističu važnost korištenja farmakološkog liječenja, uključujući bronhodilatatore, sistemske steroide i/ili antibiotike. Kao nefarmakološka strategija za liječenje akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća udruženih sa akutnom respiratornom insuficijencijom, ističe se važnost primjene respiratorne podrške u vidu oksigenoterapije i neinvazivne ventilacije.<sup>1,3</sup>

Oksigenoterapija je ključna komponenta liječenja egzacerbacije u hospitalnim uslovima. Oksigenoterapiju treba titrirati tako da se postigne ciljna saturacija kiseonikom na periferiji od 88-92%, najbolje pomoću Venturi maske ili nazalne kanile. Neinvazivna ventilacija bi trebala da bude prvi mod ventilacije koji se koristi u egzacerbaciji HOBP-a udruženoj sa akutnom respiratornom insuficijencijom kod pacijenata kod kojih ne postoje apsolutne kontraindikacije za njenu primjenu zato što dovodi do poboljšanja razmjene gasova, smanjuje disajni rad i potrebu za intubacijom, te smanjuje mortalitet i dužinu hospitalizacije.<sup>4,5</sup>

## MATERIJAL I METODE

Ovim retrospektivnim istraživanjem je obuhvaćena grupa od 408 pacijenata koji su u periodu od 01.01. 2022.godine do 31.12.2022. godine liječeni u Klinici za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog akutne egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolesti udružene sa akutnom respiratornom insuficijencijom. Potrebni parametri (starost, pol,

dijagnoza HOBP, dužina hospitalizacije, komorbiditeti) su uzeti iz medicinske dokumentacije svakog pojedinačnog pacijenta. Dijagnoza HOBP-a i procjena težine akutne egzacerbacije, kao i njihovo liječenje su provedeni u skladu sa važećim smjernicama za dijagnozu i liječenje HOBP-a (GOLD smjernice). Podaci prikupljeni u procesu istraživanja obrađeni su metodama iz domena deskriptivne statistike.

## REZULTATI

Od ukupnog broja od 408 pacijenata koji su od 01.01.2022. godine do 31.12.2022. godine liječeni u Klinici za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog akutne egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolesti udružene sa akutnom respiratornom insuficijencijom, njih 266 (65,2%) je bilo muškog, odnosno 142 (38,8%) ženskog pola. Prilikom analize značajnih komorbiditeta, kod ovih pacijenata najčešće su prisutni hipertenzija, srčana insuficijencija, karcinom pluća, diabetes mellitus, gojaznost i druge. Ukupno 358 pacijenata ima bar jedan od navedenih komorbiditeta, odnosno 87,75% svih pacijenata sa teškom egzacerbacijom HOBP. Prosječna vrijednost starosne dobi navedenih pacijenata je 70 godina, dok je prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 8,87 dana. (Tabela 1.)

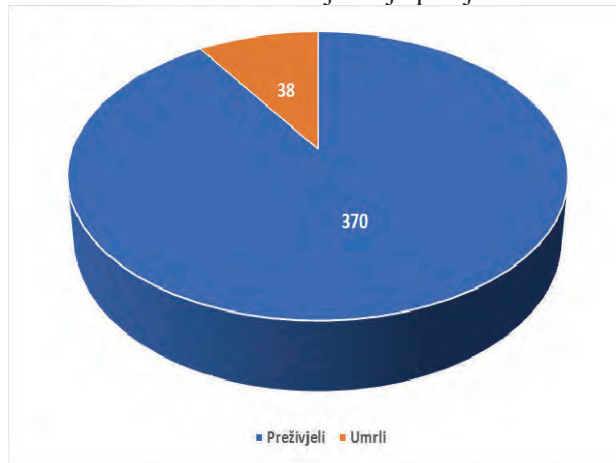
Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata u ukupnoj populaciji

Parametar	Kategorija	N	%
Pol	Muškarci	266	65,2%
	Žene	142	38,8%
Značajni komorbiditeti	Da	358	87,75%
	Ne	50	12,25%
Starosna dob	Najstariji	90	Prosječna starost ispitanika: 70 godina
	Najmlađi	45	
Dužina hospitalizacije	Najduža	39 dana	Prosječna dužina hospitalizacije: 8,87 dana
	Najkraća	1 dan	

Od svih 408 pacijenata sa akutnom egzacerbacijom HOBP-a i respiratornom insuficijencijom, 370 pacijenata (90,68%) je otpušteno iz Klinike za

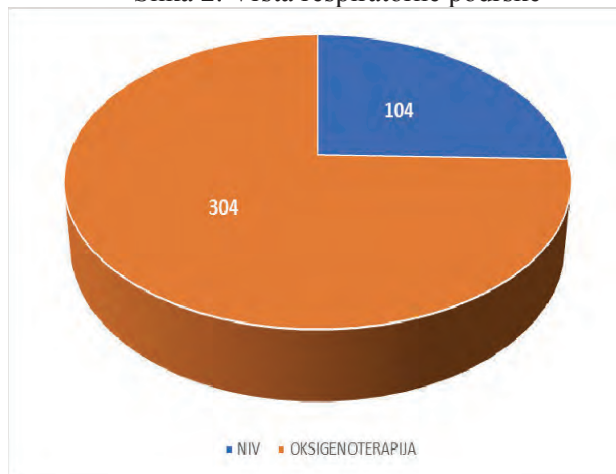
plućne bolesti izliječeno, dok je 38 pacijenata (9,32%) završilo letalnim ishodom. (Slika 1.)

Slika 1. Ishod liječenja pacijenata



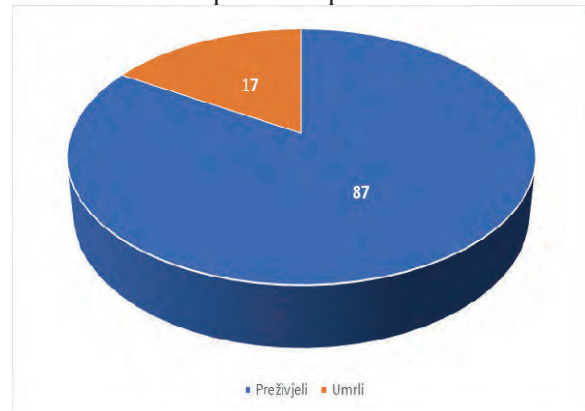
Od 408, 304 pacijenta (74,5%) su liječena samo oksigenoterapijom, dok su 104 pacijenta (25,5%) zahtijevala intermitentnu primjenu neinvazivne ventilacije. (Slika 2.)

Slika 2. Vrsta respiratorne podrške



Pacijenti koji su zahtijevali primjenu neinvazivne ventilacije su u 83,65% slučajeva preživjeli egzacerbaciju te su otpušteni kući, dok je 16,35% pacijenata završilo letalno. (Slika 3.)

Slika 3. Ishod pacijenata koji su zahtijevali respiratornu podršku



## DISKUSIJA

Hronična opstruktivna plućna bolest je trenutno jedan od tri najveća uzroka smrti u svijetu i 90% ovih smrtnih slučajeva događa se u zemljama sa niskim i srednjim standardom života.<sup>6</sup> Brojni sistematski pregledi i meta-analize pružaju dokaze da je prevalencija HOBP-a značajno veća kod pušača i bivših pušača u odnosu na nepušače, kod ljudi  $\geq 40$  godina u odnosu na one  $< 40$ , kao i kod muškaraca u poređenju sa ženama. Prevalencija HOBP naglo raste sa godinama, s najvećom prevalencijom među osobama starijim od 60 godina.<sup>7-9</sup> U našem radu smo pokazali da se zbog HOBP najčešće hospitalizuju osobe starije životne dobi, češće muškog pola. HOBP je po svom karakteru progresivna bolest respiratornog sistema, što znači da uprkos adekvatnom liječenju, bolest s vremenom smanjuje kvalitet života. Nakon egzacerbacija oporavak je spor i često nepotpun, a ponavljane egzacerbacije trajno oštećuju plućnu funkciju.<sup>10</sup> Egzacerbaciju HOBP-a prati visoka stopa mortaliteta. Faktori koji utiču na smrtnost su starija životna dob, težak stepen osnovne bolesti, potreba za dugotrajnom oksigenoterapijom te prisutnost komorbiditeta (npr. kardiovaskularne bolesti).<sup>11</sup> U radu smo pokazali da gotovo 90% pacijenata sa ozbiljnom egzacerbacijom bolesti ima jedan ili više značajnih komorbiditeta, većinom povezanih sa pušenjem. Kompromitovanim pacijentima su dostupne različite metode respiratorne podrške. Konvencionalna terapija ima za cilj olakšati adekvatnu oksigenaciju uz liječenje uzroka egzacerbacije. To se obično postiže upotrebom bronhodilatatora, kortikosteroida,



antibiotika i kontrolisane kiseonične suplementacije. Upotreba neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) ima prednost u odnosu na invazivnu ventilaciju (intubacija i ventilacija sa pozitivnim pritiskom) kao inicijalni mod respiratorne podrške za liječenje akutne respiratorne insuficijencije kod pacijenata hospitalizovanih zbog akutne egzacerbacije HOBP. Prednosti NIV-a u odnosu na invazivnu ventilaciju uključuju mogućnost intermitentne primjene (što može biti dovoljno da se izliječi akutna insuficijencija); izbjegavanje sedacije i njenih potencijalnih štetnih sekundarnih efekata (npr. depresija disanja); mogućnost da pacijent jede, pije i razgovara; i posljedična mogućnost da pojedinci budu kontinuirano uključeni u odluke vezane za njihovo liječenje. NIV je proučavan u RCT testovima koji pokazuju stepen uspješnosti od 80-85%. U našem radu dobili smo rezultat od 83,65% što je u korelaciji sa sličnim istraživanjima. Između jedne petine i jedne trećine pacijenata sa HOBP koji su hospitalizovani sa akutnom egzacerbacijom HOBP-a udruženom sa akutnom respiratornom insuficijencijom umire u bolnici uprkos upotrebi mehaničke ventilacije.<sup>12</sup> Podaci iz našeg istraživanja govore o stopi smrtnosti uslijed teške egzacerbacije HOBP-a od 9,32%, a u populaciji pacijenata liječenih neinvazivnom ventilacijom od 16,35% što je takođe u korelaciji sa sličnim studijama. Potencijalni uzroci neuspjeha liječenja NIV-om bi mogli biti uzrokovani manjkom obučenog osoblja, pretjeranim oslanjanjem na efikasnost NIV-a, komorbiditetima i manjkom konkretnih preporuka za optimalnu dužinu korištenja i postavke NIV-a. O postavkama i dužini korištenja NIV-a odlučuje nadležni ljekar na osnovu preporuka stručnjaka i na osnovu ličnih i zajedničkih iskustava. Ne postoji dovoljno objavljenih radova o parametrima podešavanja i dužini korištenja NIV-a, kao i uticajima ovih parametara na eventualno neuspješno liječenje ili mortalitet.

### ZAKLJUČAK:

Akutna egzacerbacija HOBP-a udružena sa respiratornom insuficijencijom sa sobom nosi veliku stopu smrtnosti. Pravovremena i adekvatna primjena oksigenoterapije i neinvazivne ventilacije dovodi do poboljšanja razmjene gasova, smanjuje disajni rad i potrebu za intubacijom, te smanjuje mortalitet i

dužinu hospitalizacije. Takođe smanjuje stopu komplikacija vezanih za primjenu mehaničke ventilacije. U savremenom duštvu sve je veća potreba za primjenom neinvazivne ventilacije izvan jedinica intenzivnog liječenja kako zbog visokih troškova liječenja tako i zbog nedovoljnog broja kreveta u JIL-a.

### LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease: GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report
2. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251-8.
3. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal* 2017 49: 1600791; DOI: 10.1183/13993003.00791-2016
4. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462
5. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.
6. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022.
7. Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.
8. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1507-14.

9. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; 25(1): 47-57
10. Pavičić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. Vrhovec B. i suradnici. *Interna Medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak 2008, str. 662.-666.
11. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9
12. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104.

---

### Summary

The main goal of treating chronic obstructive disease (COPD) is the prevention of acute and serious exacerbations, that is, the timely application of effective therapy when an exacerbation occurs. As a non-pharmacological strategy for the treatment of acute exacerbations of COPD associated with acute respiratory insufficiency, the importance of applying respiratory support in the form of oxygen therapy and non-invasive ventilation is emphasized.

**The goal of the work:** Analysis of patient characteristics, length of hospitalization, type of respiratory support and outcome of treatment.

**Material and methods:** This retrospective study included a group of 408 patients who, in the period from January 1, 2022. until December 31, 2022. were treated in the Clinic for Pulmonary Diseases of the University Hospital of the Republic of Srpska, due to an acute exacerbation of COPD associated with acute respiratory insufficiency. The necessary parameters (age, sex, diagnosis of COPD, length of hospitalization, comorbidities) were taken from the medical records of each individual patient and were processed using methods from the domain of descriptive statistics.

**Results:** Out of the total number of 408 patients, 266 (65.2%) were male and 142 (38.8%) were female. A total of 358 patients have at least one significant comorbidity associated with them, which is relatively 87.75% of all patients with severe exacerbation of COPD. The average age of the mentioned patients is 70 years, while the average duration of hospitalization was 8.87 days. A total of 370 patients (90.68%) were discharged from the Clinic for Pulmonary Diseases cured, while 38 patients (9.32%) ended with a fatal outcome. Out of 408, 304 patients (74.5%) were treated only with oxygen therapy, while 104 patients (25.5%) required intermittent use of non-invasive ventilation. Patients who required the application of non-invasive ventilation survived the exacerbation in 83.65% of cases and were discharged home, while 16.35% of patients ended fatally.

**Conclusion:** Timely and adequate application of oxygen therapy and non-invasive ventilation leads to improvement of gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, and reduces mortality and length of hospitalization.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, respiratory failure, NIV

---

1 Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

2 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti

1 University of Banjaluka, Faculty of Medicine

2 University clinical center of the Republic of Srpska, Lung Disease Clinic



## UPOTREBA SUPLEMENATA TOKOM PANDEMIJE COVID 19- ZDRAVSTVENI RIZICI USE OF SUPPLEMENTS DURING THE PANDEMIC COVID 19 - HEALTH RISKS

Vesna Petković\*, Vesna Rudić Grujić\*\*‡, Mirjana Đermanović\*\*‡, Goran Vučić†, Milkica Grabež\*\*‡, Borka Kotur\*

**Sažetak:** Popularnost i upotreba suplemenata, dinamično je porasla u većini zemalja tokom pandemije Covid-19, posebno suplemenata koji sadrže vitamin D, vitamin C i cink. Mikronutrijenti (vitamini i minerali) su važni za funkcionisanje imunološkog sistema, posebno u odbrani od virusnih infekcija. Kad god je to moguće, unos mikronutrijenata treba da potiče iz nutritivno uravnotežene i raznovrsne ishrane. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, ne postoje smjernice o suplementaciji odnosno dodavanju mikronutrijenata za prevenciju Covid-19 kod zdravih osoba ili za liječenje Covid-19. Glavni izvor informacija o suplementima za potrošače su mediji i društvene mreže, a najmanje zdravstveni radnici. Zbog popularnosti suplemenata, treba razmišljati o zdravstvenim rizicima koji uključuju hemijske rizike kao što su aditivi i kontaminanti, ali i rizike zbog farmakološki aktivnih i drugih sastojaka.

Laboratorijska kontrola suplemenata omogućuje prepoznavanje rizika i ima značaj za očuvanje i unaprijeđenje zdravlja, jer njihovo prisustvo i u dozvoljenim koncentracijama, povećava mogućnost nastanka zdravstvenih posljedica kao što su alergijske reakcije i toksična djelovanja.

**Cilj rada** je da se ukaže na potrebu opravdane upotrebe suplemenata, kao i da se ukaže na rizike koji mogu biti povezani sa nekritičnom upotrebom suplemenata u opštoj populaciji.

**Ključne riječi:** suplementi, Covid-19, zdravstveni rizici

### UVOD

Popularnost i upotreba dijetetskih suplemenata/dodataka ishrani (u daljem tekstu suplementi), konstantno rastu. Tokom pandemije Covid-19, prodaja suplemenata je dinamično porasla u većini zemalja (1). Posebno je bio povećan interes i potrošnja suplemenata kao što su cink, omega-3 masne kiseline i vitamin D i C (1), ali i drugih nutrijenata povezanih sa imunitetom. Za suplementaciju kod Covid-19, korišteni su uglavnom vitamin C, cink i selen (2). U Sjedinjenim Američkim Državama, samo u jednoj nedjelji u martu 2020. godine, zabilježen je porast prodaje od 415% suplemenata koji sadrže cink (3). U Bosni i Hercegovini u 2020. godini je zabilježen porast prodaje od 202% suplemenata koji sadrže vitamin C, D, multivitamine sa ili bez minerala, omega 3 masne kiseline i cink u odnosu na prodaju istih proizvoda u 2019. godini (4). Za izvor informacija o suplementima, potrošači uglavnom koriste medije i društvene mreže (40,4%), a samo 20% potrošača su informacije dobili od zdravstvenih radnika (5).

Mikronutrijenti imaju vitalnu ulogu u promociji zdravlja i nutritivnog blagostanja (6) zbog uloge u jačanju imunološkog sistema i borbi protiv infekcija (7, 8). Unos mikronutrijenata, treba da potiče iz

nutritivno uravnotežene ishrane pa se preporučuje konzumiranje raznovrsne hrane iz svih pet grupa namirnica, uključujući integralne žitarice, mahunarke, povrće, voće, orašaste plodove i hranu životinjskog porijekla (6). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), ne postoje smjernice o suplementaciji za prevenciju Covid-19 kod zdravih osoba ili za liječenje Covid-19 (6). Prilikom deklarisanja, zabranjeno je stavljati zdravstvene tvrdnje i ukazivati na to da suplementi imaju svojstva prevencije, liječenja bolesti ljudi i upućivati na takva svojstva ili sadržavati navode koji upućuju da ravnotežna i raznolika ishrana ne može pružiti odgovarajuće količine hranljivih materija (9, 10, 11, 12).

Cilj rada je da se ukaže na potrebu opravdane upotrebe suplemenata, kao i da se ukaže na rizike koji mogu biti povezani sa nekritičnom upotrebom suplemenata u opštoj populaciji.

### Definicija suplemenata

Opšta definicija suplemenata, koja integriše koncept suplemenata kao kompleks esencijalnih nutrijenata, predložena je prvi put 1994. godine u Sjedinjenim Američkim Državama (13). U



Republici Srpskoj, suplementi su definisani Pravilnikom o dodacima ishrane „Dodaci ishrane su prehrambeni proizvodi sa svrhom dopune uobičajene ishrane i predstavljaju koncentrovani izvor vitamina i minerala ili drugih materija prehrambenog ili fiziološkog dejstva, pojedinačno ili u kombinaciji- aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, mikroorganizmi, jestive gljive, alge, pčelinji proizvodi, sirovine biljnog porijekla - bioflavonoidi, karotenoidi, izoflavoni, glukozinolati i sl.“. Dodaci ishrane se stavljaju na tržište u doziranom obliku kao što su kapsule, pastile, tablete, pilule, vrećice praha, ampule i u drugim sličnim oblicima (11).

### Uticaj mikronutrijenata na imunološki sistem

Mikronutrijenti imaju vitalnu ulogu u podržavanju imunološkog odgovora organizma. Pravilna ishrana omogućuje „gorivo“ za funkcionisanje imunološkog sistema i važna je u obezbjeđivanju raznovrsne mikrobiološke flore crijeva, neophodne za funkcionisanje imunološkog sistema, Uticaj neadekvatne ishrane na imunološki sistem, može biti jedno od objašnjenja za veći rizik od težih ishoda infekcije Covid-19 kod starijih i gojaznih osoba. Vitamin C i E, cink, selen i dugolančane omega-3 masne štite organizam od oksidativnog i upalnog stresa (14).

Vitamin D ima ulogu u urođenom i stečenom imunološkom odgovoru jer povećava proizvodnju antimikrobnih proteina (katelicidin,  $\beta$ -defensin) od strane makrofaga, reguliše diferencijaciju monocita u makrofage i fagocitozu makrofaga. Vitamin D ima antibakterijsku i antivirusnu funkciju jer aktivacija njegovog receptora u respiratornim epitelnim ćelijama pomaže imunološki odgovor. Ima ulogu u imunitetu putem T ćelija jer reguliše stvaranje antigena, razvoj regulatornih T ćelija i proizvodnju interferona- $\gamma$ . Takođe, vitamin D može inhibirati proliferaciju T-ćelija, funkciju Th1-ćelija i citotoksičnu funkciju T-ćelija (14, 15). Vitamin C povećava sintezu kolagena i diferencijaciju keratinocita, a reguliše i funkciju neutrofila, monocita i makrofaga i aktivnost citotoksičnih ćelija. Vitamin C reguliše proizvodnju, diferencijaciju i proliferaciju T ćelija, posebno citotoksičnih T ćelija i proizvodnju interferona- $\gamma$ , i ima ulogu u imunitetu putem B ćelija jer reguliše proizvodnju antitijela (14, 15). Cink održava

integritet kože i mukoznih membrana. Regulise fagocitozu monocita i makrofaga i proliferaciju citotoksičnih T ćelija. Cink podstiče odgovor Th1 ćelija, razvoj regulatornih T ćelija i proizvodnju interleukina-2 i interferona- $\gamma$ . Cink podržava proizvodnju antitijela, posebno imunoglobulina G (14, 1). Selen reguliše diferencijaciju i proliferaciju T ćelija, aktivnost citotoksičnih T ćelija i proizvodnju interferona- $\gamma$ . Ima ulogu u imunitetu putem B ćelija jer reguliše proizvodnju antitijela (14, 15).

### UPOTREBA SUPLEMENATA I ZDRAVSTVENI RIZICI

U prometu se nalaze bezbjedni suplementi u skladu sa zakonskim propisima na snazi u Republici Srpskoj iz ove oblasti što podrazumijeva laboratorijsku kontrolu mikrobiološke i fizičko hemijske ispravnosti kao uslove koji moraju biti ispunjeni prilikom stavljanja na tržište. Mikrobiološka ispravnost, podrazumijeva kontrolu aerobnih mezofilnih bakterija, kvasnica i plijesni, enterobakterija, salmonela, E. coli, Staphylococcus aureusa... (16). Hemijska ispravnost, zavisno od vrste suplemenata, podrazumijeva kontrolu sljedećih parametara (11,12,17,18):

- Senzorne (vizuelne) osobine
- Aditivi: identifikacija boje, sadržaj vještačkih zaslađivača (acesulfam K, Na-saharin, aspartam i Na-ciklamat), sadržaj konzervansa natrijum benzoata i kalijevog sorbata...
- Metali (sadržaj olova, kadmijuma, žive)
- Sadržaj masti, zasićenih masnih kiselina, bjelančevina i ugljenih hidrata, energetska vrijednost, sadržaj soli
- Sadržaj vitamina A, D<sub>3</sub>, E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, i minerala (natrijum, gvožđe, magnezijum...)
- Sadržaj glutena i drugi parametri zavisno od vrste suplemenata i zahtjeva stranke.

Zabrinutost zbog aditiva kao hemijskih rizika koji se dodaju zbog konzervisanja, stabilnosti ili očuvanja senzornih osobina (17), usmjerena je na potencijal aditiva da izazovu alergijske reakcije ali i druge zdravstvene posljedice kod ljudi koji konzumiraju hranu s aditivima, posebno iz više različitih vrsta hrane zbog njihovog mogućeg sinergističkog (udruženog) djelovanja.



Zabrinutost u pogledu bezbjednosti suplemenata, posebno se odnosi na kontaminante koji mogu biti prisutni kao nus produkti i nisu svjesno dodani proizvodu, kao što su metali (arsen, kadmijum, olovo, živa) i toksini kao što su mikotoksini i cijanotoksini (19). Javnozdravstveni značaj prisustva ostataka metala postoji zato što dugotrajna izloženost metalima, čak i u okviru dozvoljenih koncentracija (18) dovodi do različitih i višestrukih neželjenih djelovanja i posljedica po zdravlje ljudi kao što su alergijske manifestacije, a mogu imati i toksično i kancerogeno djelovanje jer su arsen i kadmijum svrstani u grupu 1 humanih kancerogena, a teški metali mogu imati i teratogeno, mutageno i genotoksično djelovanje (20). Najčešće kontaminirani metalima su suplementi koji sadrže biljne sastojke, (mikro)alge, ali i multivitaminsko/mineralni suplementi i suplementi životinjskog porijekla. Za kontaminaciju metalima suplemenata na biljnoj bazi može biti odgovoran hemijski sastav zemljišta, karakteristike i uslovi uzgoja biljke, kao i drugi aspekti koji se odnose na nedostatak čistoće, tehnike ekstrakcije, formulaciju/proizvodnju, transport i uslove skladištenja (21).

Pri uzimanju anamneze, od pacijenta treba prikupiti detaljne informacije u upotrebi suplemenata. U literaturi je opisano nenamjerno trovanje arsenom u slučaju 54-godišnje žene iz SAD-a koja je svakodnevno konzumirala suplemente na bazi algi i hospitalizovana je uz simptome pogoršanja dvogodišnje alopecije, gubitka pamćenja, osipa, umora i povraćanja. Uzorak urina pokazao je visok nivo arsena. Za procijenu stepena kontaminacije arsenom u suplementima na bazi algi, analizirano je devet uzoraka iz prodavnica zdrave hrane. Kod osam uzoraka suplemenata je otkriven arsen u nedozvoljenim koncentracijama. Nijedan od analiziranih suplemenata nije sadržao informacije o mogućnosti kontaminacije arsenom i drugim metalima (22).

Poseban problem predstavlja nekontrolisana „online“ prodaja suplemenata koja u mnogim zemljama nije regulisana zakonom. Utvrđena su dva slučaja trovanja ljudi u Poljskoj nakon istovremene konzumacije suplemenata dobijenih iz „online“ porudžbina koje sadrže mikroalge Spirulina i Chlorella. Prijavljeni klinički simptomi trovanja uključivali su širenje atopijskog dermatitisa, mučninu, vrtoglavicu, glavobolju i umor. Analiza

suplemenata otkrila je prisustvo visokih koncentracija kadmijuma, olova i žive. Proizvodi iz „online“ prodaje trebaju biti podvrgnuti nadzoru prije registracije i distribucije jer mogu predstavljati prijetnju zdravlju (23).

U Kanadi je provedeno istraživanje prenatalnih vitaminskih suplemenata u pogledu kontaminacije toksičnim metalima. Koncentracije žive (prisutna u 14/50 uzoraka) i kadmijuma (prisutan u svim uzorcima) bile su u dozvoljenim granicama. Koncentracije olova i arsena (oba metala su prisutna u svim uzorcima) prelaze dozvoljene vrijednosti. Kod dvadeset analiziranih uzoraka, utvrđene koncentracije olova bile su iznad dozvoljenih vrijednosti. U tri analizirana uzorka utvrđene su koncentracije nerganskog arsena iznad dozvoljenih granica, a u svim uzorcima otkriveni su i drugi toksični metali kao što su aluminijum, nikl, titan i talij (24).

Kontaminacija sirovina može dovesti do pojave mikotoksina kod suplemenata na biljnoj bazi, kao što su aflatoksin, ohratoksin A, zearalenon, trihoteceni, fumonizini, citrinini, mikrocistini i cijanotoksini. Dugotrajna izloženost mikotoksinima, dovodi do različitih neželjenih posljedica po zdravlje ljudi kao što su hepatotoksični, imunotoksični, nefrotoksični, kancerogeni, teratogeni i endokrini efekti (20,25,26). Prijetnju po javno zdravlje, predstavlja trend porasta falsifikovanja suplemenata u zemljama Evropske Unije sa farmakološki aktivnim sastojcima kao što su sredstva za gubitak težine (sibutramin i rimonabant), stimulansi (amfetamin, efedrin) i laksativi (fenolftalein i bisakodil). Sibutramin je povučen s tržišta zbog kardiovaskularnih rizika, a fenolftalein zbog genotoksičnih i kancerogenih rizika (27, 28). Zabrinutost u pogledu bezbjednosti suplemenata, prisutna je u vezi s ostacima pesticida, dioksina i polihlorovanih bifenila zato što dugotrajna izloženost ovim rizicima ima toksično, mutageno, kancerogeno, teratogeno i genotoksično djelovanje. Ostaci pesticida u suplementima na biljnoj bazi su posljedica zagađenja sirovina. Dioksini i PCB-i mogu kontaminirati suplemente na bazi morskih ribljih proizvoda i ribljih ulja, koji se koriste kao izvor lipofilnih vitamina (19, 20, 29).

Zbog neracionalne upotrebe suplemenata, treba podići svijest o rizicima koji se odnose na pojedine sastojke, kao što su suplementi koji sadrže vitamin D može doći do pojave toksičnosti. Za odrasle,



hiperkalcijemija je indikator toksičnosti vitaminom D (30). Literarni podaci pokazuju pojavu toksičnosti vitaminom D kao sve češći uzrok simptomatske hiperkalcijemije uz kliničke manifestacije (gubitak težine, povraćanje, učestalo mokrenje, žeđ, opstipacija, pankreatitis, zatajenje bubrega..). Svijest zdravstvenih radnika o toksičnom potencijalu visokih doza vitamina D, posebno u mega dozama i oprezna upotreba suplemenata s vitaminom D, ključ je za pravilnu suplementaciju (31). Iako prisutnost kontaminanata ne mora obavezno značiti da njihov nivo prelazi dozvoljene granice ili da unos suplemenata predstavlja direktan rizik za ljudsko zdravlje, treba upozoriti na potrebu učestale kontrole i procjena rizika povezanih s upotrebom suplemenata kako bi se izbjegli nepoželjni proizvodi (19).

## ZAKLJUČAK

Neracionalna upotreba suplemenata u opštoj populaciji, predstavlja javnozdravstveni problem. Laboratorijska kontrola i monitoring suplemenata omogućuje identifikaciju rizika, i ovi podaci su značajni za preduzimanje mjera za procjenu i smanjenje uticaja hemijskih rizika na zdravlje.

Dovoljan unos makro i mikronutrijenata treba da se obezbijedi pravilnom i raznovrsnom ishranom. Suplementi ili dodaci ishrani su proizvodi, kako sam naziv kaže, namijenjeni za dopunu ishrani, te ne mogu biti zamjena za pravilnu i uravnoteženu ishranu. S druge strane, dodaci ishrani nisu lijekovi i nisu namijenjeni za ublažavanje, sprječavanje ili liječenje bolesti. Primjena suplemenata se preporučuje u slučaju kada postoji deficit za određenim mikronutrijentima koji se ne može nadoknaditi ishranom. Nema dokaza da doze minarala i vitamina iznad preporučenih vrijednosti mogu unaprijediti zdravlje.

## LITERATURA

1. Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends

- Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients*. 2020; 13(1): 54.
2. Bonetti G, Medori MC, Fioretti F, Farronato M, Nodari S, Lorusso L, Tartaglia GM, Farronato G, Bellinato F, Gisondi P, Connelly ST, Bertelli M. Dietary supplements for the management of COVID-19 symptoms. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17; 63(2 Suppl 3): E221-E227
  3. Adams KK, Baker WL, Sobieral DM: Myth Busters: Dietary Supplements and Covid-19. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020; 54: 820-826.
  4. IQVIA (Quintiles and IMS Health, Inc.) [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 16] available at: <https://www.iqvia.com/>
  5. Radwan H, Hasan H, Jaafar Z, Abbas N, Rashed Saif E, Al Kitbi M, Al Hilali M, Naja F. Diets and dietary supplements used during the COVID-19 pandemic in the United Arab Emirates: A cross-sectional survey. *Saudi Pharm J*. 2022 Apr; 30(4): 421-432.
  6. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19): Food Safety and Nutrition [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 16] available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-food-safety-and-nutrition>.
  7. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra PV. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct; 11: 570122.
  8. Bogan-Brown K, Nkrumah-Elie Y, Ishtiaq Y, Redpath P, Shao A. Potential Efficacy of Nutrient Supplements for Treatment or Prevention of COVID-19. *J Diet Suppl*. 2022;19(3): 336-365.
  9. Pravilnik o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama (Sl. glasnik Republike Srpske broj 19/18.)
  10. Pravilnik o pružanju informacija potrošačima o hrani (Sl. glasnik Republike Srpske broj 9/18.)
  11. Pravilnik o dodacima ishrani (Službeni glasnik Republike Srpske broj 10/18.).
  12. Zakon o hrani (Službeni glasnik Republike Srpske broj 19/17.).



13. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 Public Law 103-417 103rd Congress 2022 [cited 2022 Dec 18] available at: <https://www.congress.gov/bill/103rd-congress/senate-bill/784/text>
14. Philip C Calder. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutr Diabetes*. 2021 Jun 23;11(1): 19. doi: 10.1038/s41387-021-00165-0.
15. Moscatelli F, Sessa F, Valenzano A, Polito R, Monda V, Cibelli G, Villano I, Pisanelli D, Perrella M, Daniele A, Monda M, Messina G, Messina A. COVID-19: Role of Nutrition and Supplementation. *Nutrients*. 2021 Mar 17;13(3):976. doi: 10.3390/nu13030976.
16. European pharmacopoeia -supplement 2001. 5.1.4 Microbiological quality of pharmaceutical preparations
17. Pravilnik o prehranbenim aditivima (Službeni glasnik Bosne i Hercegovine broj 33/18., 6/21.).
18. Pravilnik o maksimalno dozvoljenim količinama za određene kontaminante u hrani (Službeni glasnik Republike Srpske broj 32/21.).
19. Costa JG, Vidovic B, Saraiva N, do Céu Costa M, Del Favero G, Marko D, Oliveira NG, Fernandes AS. Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radic Res*. 2019; 53 Suppl 1: 1113-1135
20. Šarkanj B, Kipčić D, Vasić Rački Đ, Delaš F, Galić K, Katalenić M i sar. *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani, prvo izdanje, Osijek (Republika Hrvatska): Hrvatska Agencija za hranu; 2010.*
21. Smichowski P, Londonio A. The role of analytical techniques in the determination of metals and metalloids in dietary supplements: a review. *Microchem J*. 2018; 136: 113–120
22. Amster E, Tiwary A, Schenker MB. Case report: potential arsenic toxicosis secondary to herbal kelp supplement. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(4): 606–608
23. Rzymiski P, Niedzielski P, Kaczmarek N, et al. The multidisciplinary approach to safety and toxicity assessment of microalgae-based food supplements following clinical cases of poisoning. *Harmful Algae*. 2015; 46: 34–42.
24. Schwalfenberg G, Rodushkin I, Genuis SJ. Heavy metal contamination of prenatal vitamins. *Toxicol Rep*. 2018; 5: 390–395
25. Costa JG, Saraiva N, Guerreiro PS, et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: an integrative approach of complementary endpoints. *Food Chem Toxicol*. 2016; 87: 65–76.
26. Roy-Lachapelle A, Sollic M, Bouchard MF, et al. Detection of cyanotoxins in algae dietary supplements. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(3): 76
27. Czepielewska E, Makarewicz-Wujec M, Różewski F, et al. Drug adulteration of food supplements: a threat to public health in the European Union? *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018; 97: 98–102.
28. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, et al. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with us food and drug administration warnings. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(6): e183337.
29. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers on child cognitive, behavioral, and motor development. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8): 1636.
30. EFSA (European Food Safety Authority) (2012) EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 03] available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epd/f/10.2903/j.efsa.2012.2813>
31. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Sep; 83(3): 327-31. doi: 10.1111/cen.12836



---

**Abstract:** *The popularity and use of supplements have been steadily increasing in most countries during the Covid-19 pandemic, especially supplements containing zinc, vitamins C and D. Micronutrients play an important role in supporting immunity, particularly against virus infections. Whenever possible, the well balanced varied diet should provide an adequate intake of micronutrients. According to World Health Organization, there is no recommendation on dietary supplementation for the prevention or treatment of Covid-19. Instead of health professionals, the main sources of information about supplements for consumers are the media and social networks. As the consumption of supplements is widespread, there is a need to think about their possible health risks, including chemical risks such as additives and other contaminants, but also risks due to pharmacologically active ingredients. Laboratory control of supplements enables the identification of risks and is important for the preservation of health, because their presence, even in permitted concentrations, increases the possibility of health consequences such as allergic reactions and toxic effects.*

*The aim of the paper is to point out the need for justified use of supplements, as well as to point out the risks that may be associated with the uncritical use of supplements in the general population.*

**Keywords:** *supplements, Covid-19, health risks*

---

\*JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

†Tehnološki fakultet Univerziteta u Banjaluci

‡Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci



# URGENTNA BRONHOSKOPIJA U PULMOLOGIJI- NAŠA ISKUSTVA I PREPORUKE

## URGENT BRONCHOSCOPY IN PULMONOLOGY- OUR EXPERIENCES AND RECOMMENDATIONS

Gojko Arežina<sup>1</sup>, Jelena Berić<sup>2</sup>, Dragana Đukić<sup>1</sup>, Krsto Jandrić<sup>1</sup>

**Sažetak:** Pod urgentnom bronhoskopijom kod nas podrazumjevamo: evakuacije sekreta i toaleta traheobronhalnog stabla, uklanjanje stranih tijela iz disajnih puteva, zbrinjavanje akutnih krvarenja, stenoze traheje nemalignog porijekla, tumore sa okluzijom traheje i glavnih bronha i rijetke slučajeve nekrotizirajućeg traheobronhitisa.

**Cilj rada** je da pokaže naše iskustvo i rezultate zbrinjavanja urgentnih stanja u bronhologiji.

Koristili smo materijale iz naše klinike, u periodu od prethodnih pet godina. Pregledali smo sve istorije bolesti od pacijenata koje smo tretirali kao urgentna bronhoskopija, u periodu od 2018-2023. god. Korištene su standardne metode ciljano uzetih uzoraka.

U periodu od 2018-2023 god. urađeno je oko 5000 bronhoskopija, od kojih je 467 urgentnih. Od toga evakuacije sekreta i toaleta traheobronhalnog stabla, kod 237 pacijenata ili 50,75%, zbrinjavanje raznih krvarenja kod 125 pacijenata ili 26,76%, okluzije traheje i glavnih bronha tumorom kod 45 ili 9,36% pacijenata, ekstrakcije stranih tijela kod 40 ili 8,56% pacijenata, stenoze traheje nemalignog porijekla kod 20 pacijenata ili 4,28%, te jedan slučaj nekrotizirajućeg traheobronhitisa ili 0,21%. Većina intervencija sprovodi se sa velikim uspjehom, značajno povećavajući ventilaciju. Takođe dolazi do poboljšanja opšteg stanja pacijenta, a kod malignih procesa poboljšanje kvaliteta i dužine života uz djelotvorniju hemio, radio i biološku terapiju.

**Ključne riječi:** bronhoskopija, hemoptizije, strana tijela, tumori, stenoza traheje.

### UVOD

Pod urgentnom bronhoskopijom kod nas podrazumjevamo: evakuacije sekreta i toaletu traheobronhalnog stabla, uklanjanje stranih tijela, zbrinjavanje akutnih krvarenja, stenoze traheje nemalignog porijekla, tumore sa okluzijama traheje i glavnih bronha, te rijetke slučajeve nekrotizirajućeg traheobronhitisa.

#### *Evakuacija sekreta i toaleta traheobronhalnog stabla*

Toaleta traheobronhalnog stabla, te održavanje disajnih puteva čistim i prohodnim vrlo je bitno da bi se izbjegao razvoj raznih komplikacija (npr. atelektaza, razne infekcije). Predstavlja jednu od najčešćih indikacija za urgentnu bronhoskopiju kod nas, u preko 50% slučajeva od ukupnog broja urgentnih bronhoskopija.

#### *Uklanjanje stranih tijela iz disajnih puteva*

Strana tijela traheobronhalnog stabla su životno ugrožavajući događaji, jer za kratko vrijeme mogu dovesti do letalnog ishoda, zbog opstrukcije disajnih puteva. Prema literaturi najčešća lokalizacija stranog tijela je desni glavni bronh, u oko 45-55% slučajeva, te lijevi glavni u oko 30 % slučajeva.

Kod svake sumnje na postojanje stranog tijela u traheobronhalnom stablu potrebno je uzeti detaljnu i ciljanu anamnezu, fizikalni pregled, te uraditi radiografiju grudnog koša. Bronhoskopiju je potrebno učiniti kod svih slučajeva umjerene i visoke sumnje na aspiraciju stranog tijela, jer uredan radiološki nalaz nije dovoljan da isključi postojanje istog.

Prema podacima iz literature kod 65 ispitanika koji su bili podvrgnuti bronhoskopiji zbog aspiracije stranog tijela najčešće radiološke abnormalnosti bile su recidivirajuća pneumonija (30,6%), segmentna atelektaza (18,4%). Kod 24,6 % ispitanika strano tijelo je viđeno direktno prilikom bronhoskopije.

Uspjeh fleksibilne bronhoskopije za ekstrakciju stranog tijela bio je 89,6%.

#### *Tumori sa okluzijom traheje i glavnih bronha*

Tumori traheobronhalnog stabla mogu se klasifikovati kao primarno maligni, sekundarno maligni i benigni. Stvarna incidenca i prevalenca tumora sa okluzijom velikih disajnih puteva nije poznata, međutim prema podacima iz literature procjenjuje se da se u SAD godišnje liječi 80000 pacijenata sa malignom opstrukcijom velikih disajnih puteva.

Njihova istraživanja pokazuju da 20-30% pacijenata sa karcinomom pluća može razviti komplikacije povezane sa opstrukcijom centralnih disajnih puteva, kao što su: dispneja, atelektaza, hipoksemija, respiratorni distres. U oko 40% smrtnih slučajeva od karcinoma pluća, rezultat je komplikacija usljed uznapredovale lokoregionalne bolesti.

U tretmanu endobronhijalne opstrukcije tumorom koristi se endobronhijalna balon dilatacija, elektrokauterizacija i krioterapija. Navedene procedure su indikovne u okviru palijativnog tretmana, a u zavisnosti od lokalizacija, tipa i proširenosti samog osnovnog malignog oboljenja razmatraju se dalji vidovi liječenja.

#### *Zbrinjavanje akutnih krvarenja*

Obimna krvarenja zahtjevaju neposrednu intervenciju bez obzira na uzrok. Prvi korak je da se uspostavi prolaznost disajnog puta. Idealno je da se identifikuje mjesto krvarenja bronhoskopom. Cilj je da se krvarenje izoluje na jedno plućno krilo radi adekvatne razmjene gasova.

Širom svijeta zbog visoke prevalencije tuberkuloze i njene predilekcije za stvaranje kaverni jedan od čestih uzroka hemoptizija je infekcija izazvana sa *Micobacterium tuberculosis*. Takođe i druge infekcije koje imaju za posljedicu stvaranje šupljina mogu biti čest uzrok krvarenja, usljed erozije krvnih sudova. Po život opasne hemoptizije mogu se javiti kao komplikacija dijagnostičnih procedura, kao npr. prilikom bronhoskopije i uzimanja materijala za analizu, te prilikom transtorakalne punkcije i biopsije.

Endobronhijalne lezije se mogu tretirati brojnim bronhoskopski usmjerenim intervencijama

uključujući kauterizaciju i lasersku terapiju. U krajnjoj liniji može se razmatrati hirurška resekcija zahvaćenog regiona pluća.

#### *Stenoze traheje nemalignog porijekla*

Stenoza traheje označava stanje suženog lumena. Od trenutka kada se dijagnostikuje, može biti stacionarna- fiksirana ili progredira do skoro potpune opstrukcije.

Najčešća lezija koja izaziva stenozu je ožiljna. Nastaje jatrogeno, oštećenjem sluzokože traheje tokom endotrahealne intubacije ili traheostomije. Prema podacima dobijenim iz literature više od 60% stenoza kod odraslih osoba su postintubacione. Mogu se otkriti nekoliko dana ili nedelja nakon ekstubacije ili poslije latentnog perioda od nekoliko mjeseci, čak i godinu dana.

Endoskopija ima za cilj da otkrije uzrok stenoze, tačnu lokalizaciju i stepen suženja lumena traheje. Liječenje može biti endoskopsko i hirurško. Najčešće endoskopske metode koje se koriste u našim uslovima su termokauterizacija, krioterapija i balon dilatacija.

#### *Nekrotizirajući traheobronhitis*

Nekrotizirajući traheobronhitis je vrlo rijetko stanje koje se javlja u odrasloj dobi. Najčešće se manifestuje lošim opštim stanjem, povišenom temperaturom. Može doći do razvoja septičnog šoka, hipoksije, pa i potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Kod ovakvih pacijenata pored adekvatne parenteralne i peroralne terapije neophodna je i redovna toaleta traheobronhalnog stabla.

### **CILJ RADA**

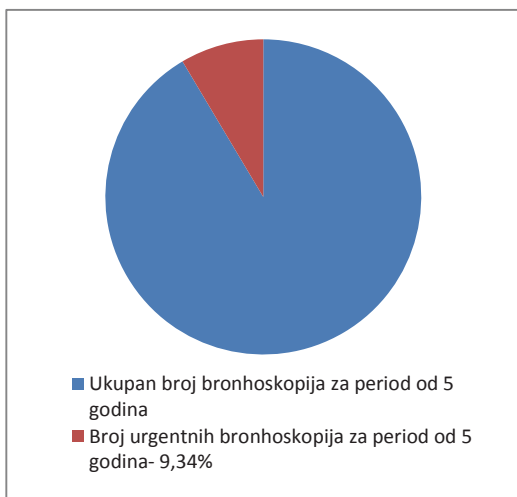
Cilj rada je da pokaže naše iskustvo i rezultate zbrinjavanja urgentnih stanja u bronhologiji.

### **MATERIJALI I METODE**

Koristili smo materijale iz naše klinike, u periodu od prethodnih pet godina. Pregledali smo sve istorije bolesti od pacijenata koje smo tretirali kao urgentna bronhoskopija, u periodu od 2018-2023. god. Korištene su standardne metode ciljano uzetih uzoraka.

## REZULTATI

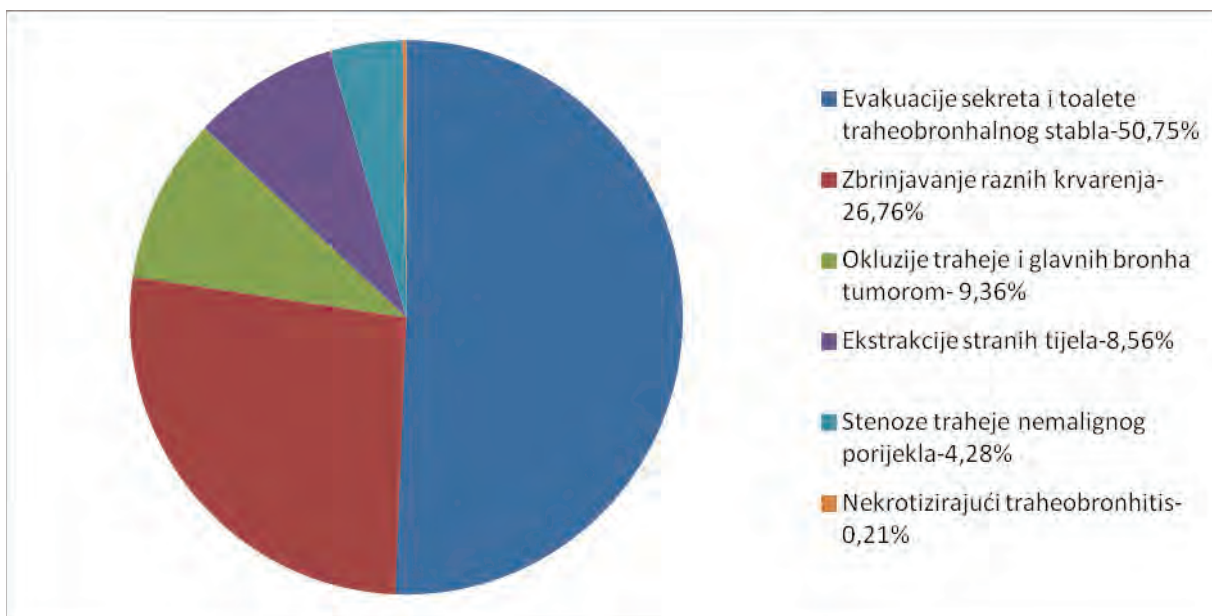
U periodu 2018-2023. godine urađeno je 5000 bronhoskopija, od kojih 467 urgentnih ili 9,34%.



Grafikon br. 1. Učešće urgentnih bronhoskopija

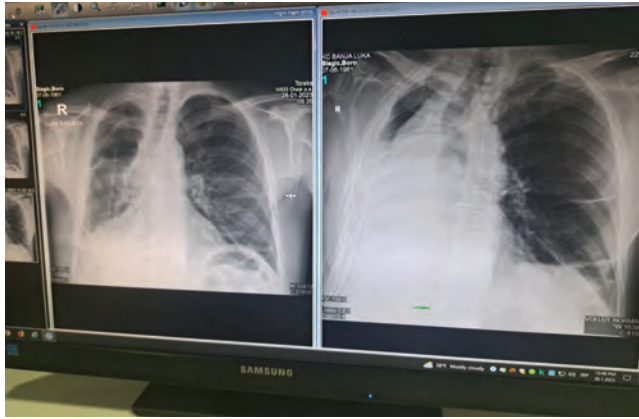
Od ukupnog broja urgentnih bronhoskopija (467) najčešće su rađene evakuacije sekreta i toaleta traheobronhalnog stabla, kod 237 pacijenata ili 50,75%, zbrinjavanja raznih krvarenja kod 125 pacijenata ili 26,76%, okluzije traheje i glavnih bronha tumorom kod 45 ili 9,36% pacijenata, ekstrakcije stranih tijela kod 40 ili 8,56% pacijenata, stenoze traheje nemalignog porijekla kod 20 pacijenata ili 4,28%, te jedan slučaj nekrotizirajućeg traheobronhitisa ili 0,21%.

Evakuacija sekreta i toaleta traheobronhalnog stabla (237) rađena je najčešće kod operisanih pacijenata i pacijenata sa traumom. Opšta toaleta oba bronhalna stabla rađena je kod 166 pacijenata ili 70%, toaleta jednog bronhalnog stabla, sa čestim čepovima od seketa koji su opstruisali bronh i pravili atelektaze kod 59 ili 24,89% pacijenata, te 12 toaleta ili 5,06% kod pacijenata koji su imali traheobronhalnu fistulu.

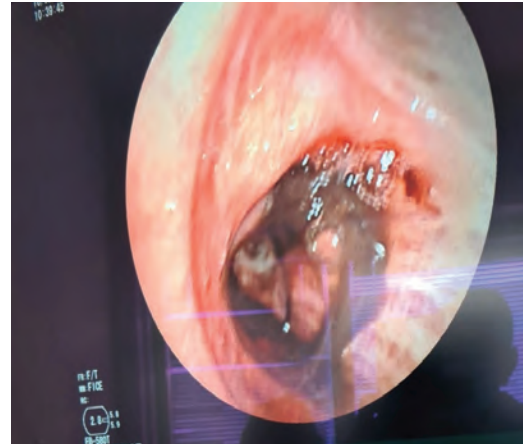


Grafikon br. 2. Učestalost pojedinih indikacija za urgentnu bronhoskopiju

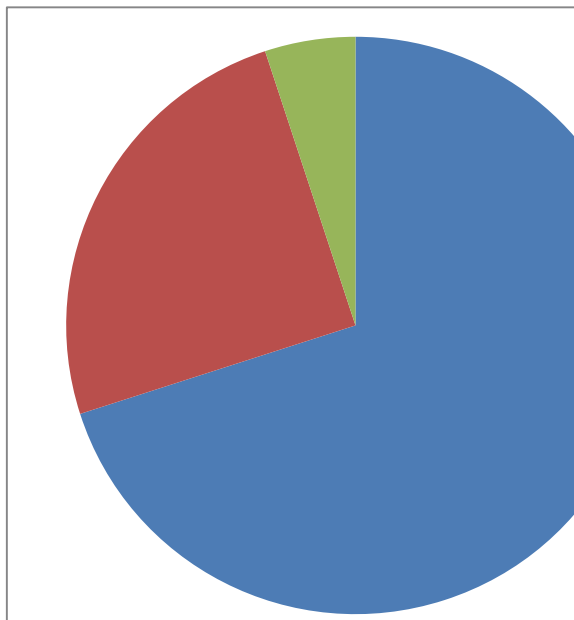




Slika br. 1. RTG snimak pluća i srca- desno prije toaleta, lijevo nakon toaleta traheobronhalnog stabla

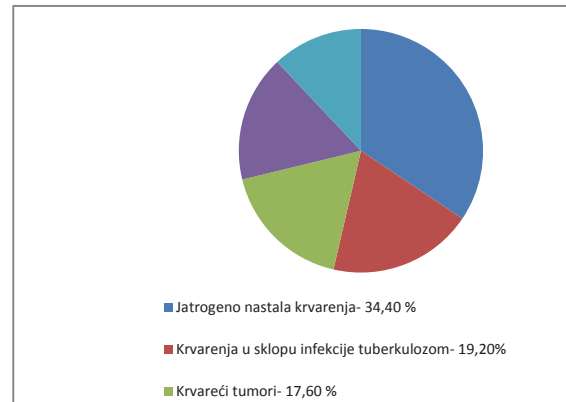


Slika br. 2. Krvni koagulum koji potiče iz bronha za srednji režanj desno



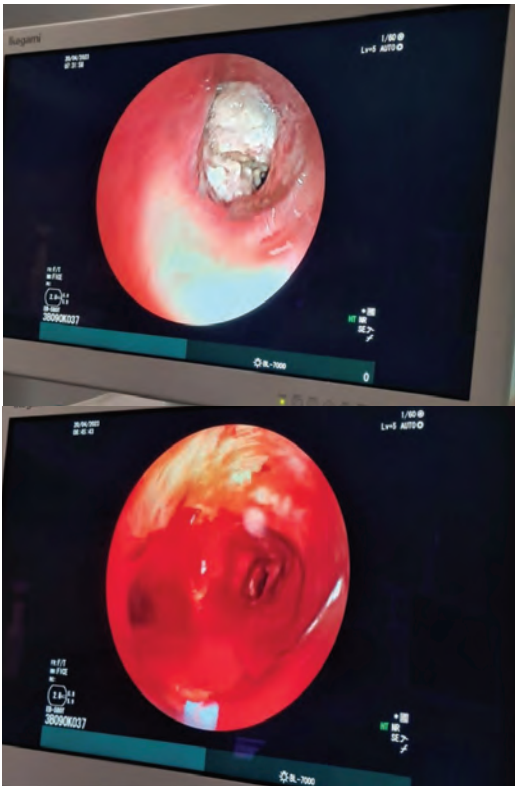
Grafikon br. 3. Učestalost raznih toaleta traheobronhalnog stabla

Zbrinjavanje krvarenja u traheobronhalnom stablu sa uklanjanjem ugrušaka (125) najčešće se radilo kod jatrogenih krvarenja (izazvanih bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom, transtorakalnom biopsijom, termokauterizacijom, krioterapijom, te ostalim metodama) kod 43 pacijenta ili 34,40 %, kod 24 pacijenta ili 19,20% gdje se krvarenje javilo u sklopu infekcije tuberkulozom, kod 22 pacijenta ili 17,60% sa krvarećim tumorom. Kod 21 pacijenta ili 16,80 % uzrok krvarenja je bio nepoznat, ostali/ razni uzroci kod 15 pacijenata ili 12,00%.



Grafikon br. 4. Učestalost urgentnih/ pojedinih krvarenja

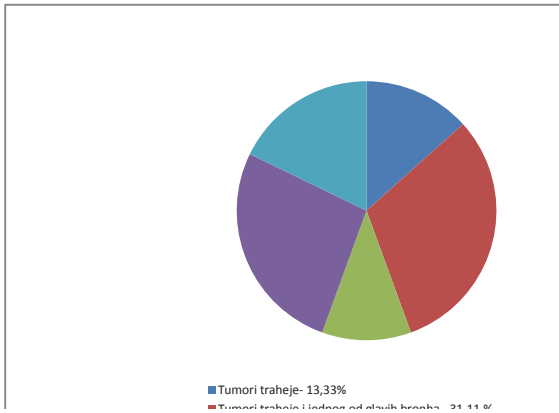
Okluzije traheje i glavnih bronha tumorskom masom, sa rekanalizacijom i uklanjanjem tumora termokauterom/krioterapijom i ostalim metodama, imali smo kod 45 pacijenata. Od toga tumori traheje kod 6 pacijenata ili 13,33 %, tumori traheje i jednog od glavnih bronha kod 14 pacijenata ili 31,11%, tumori traheje i oba glavna bronha kod 5 ili 11,11 % pacijenata, tumor samo desnog glavnog bronha kod 12 pacijenata ili 26,66% te lijevog glavnog bronha kod 8 ili 17,77% pacijenata.



Slika br. 3 i 4. Tumor koji vrši opstrukciju traheje i oba glavna bronha, stanje prije i poslije termokauterizacije

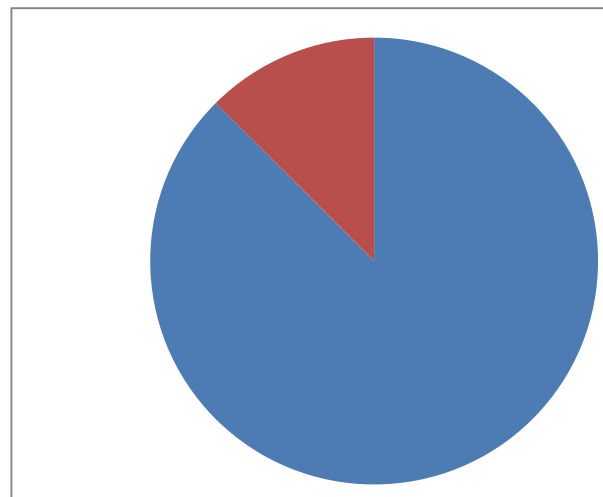


Slika br. 4. Strano tijelo organskog porijekla  
 Slika br. 5. Strano tijelo neorganskog porijekla



Grafikon br. 5. Najčešće lokalizacije tumora u traheji i glavnim bronhima koje su indikacija za urgentnu bronhoskopiju

U ranije navedenom periodu od pet godina rađena je ekstrakcija stranih tijela kod 40 pacijenata. Od toga 35 ili 87,50 % su bila strana tijela organskog porijekla, a 5 ili 14,50 % neorganskog porijekla.

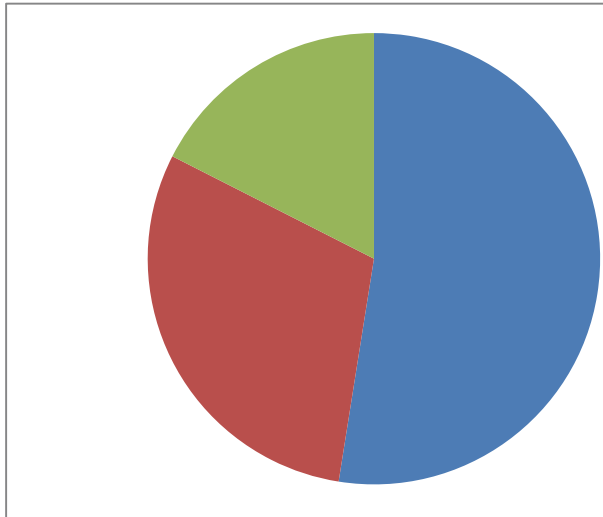


Grafikon br. 6. Učešće organskih i neorganskih stranih tijela

Najčešća lokalizacija stranih tijela bila je u desnom glavnom bronhu, kod 21 pacijenta ili 52,50

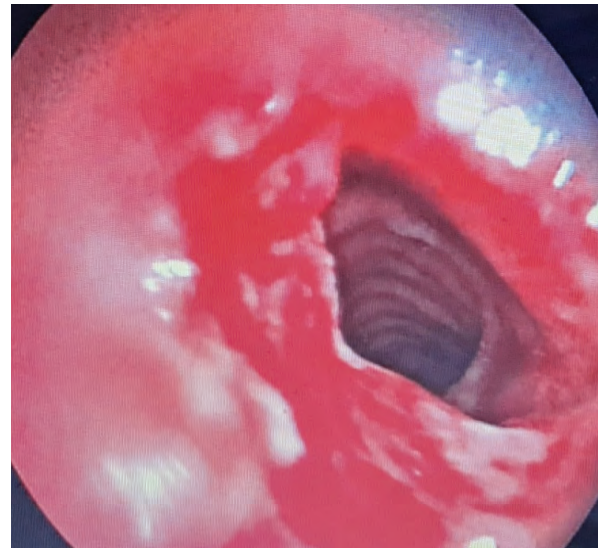
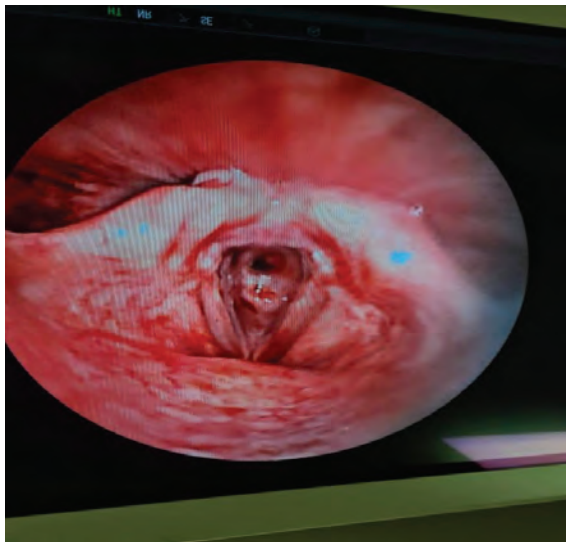


%, te u lijevom glavnom bronhu kod 12 pacijenata ili 30%, a 7 ili 17,50% su bila strana tijela ostalih lokalizacija.

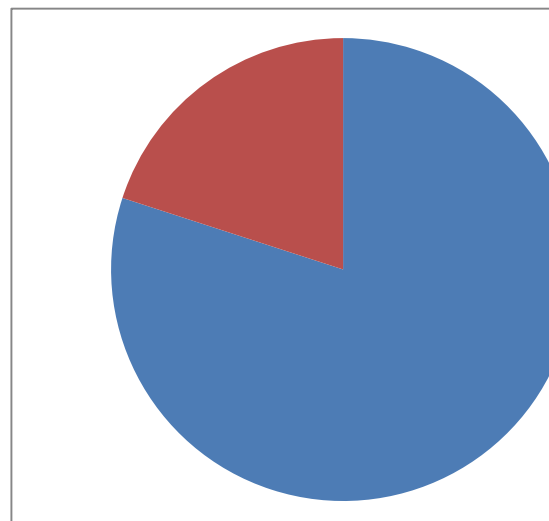


Grafikon br. 7. Najčešća lokalizacija stranih tijela

Stenoze traheje nemalignog porijekla (20) najčešće su postintubacione, kod 16 pacijenata ili 80% te postoperativne kod 4 ili 20% pacijenata.

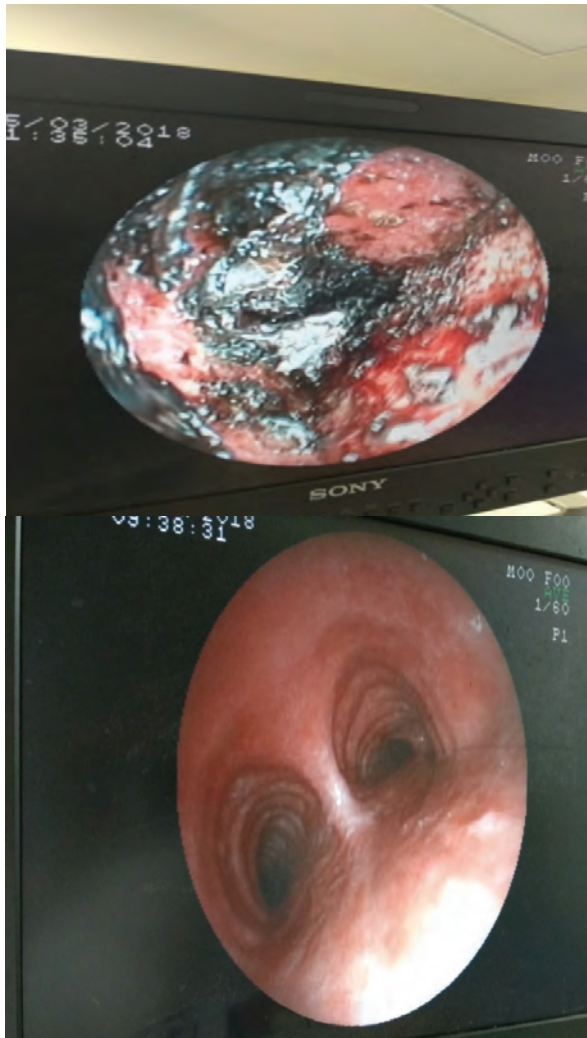


Slika br. 6. Postintubaciona stenoza traheje - stanje prije i poslije resekcije



Grafikon br. 8. Učestalost nemalignih stenoza traheje

U navedenom periodu od pet godina imali smo samo 0,21 % ili 1 slučaj nekrotizirajućeg traheobronhitisa



Slika br. 7. Endoskopski nalaz kod nekrotizirajućeg traheobronhitisa na dan prijema i otpusta iz bolnice

## DISKUSIJA

U našoj Klinici urgentna bronhoskopija se radi unazad nekoliko decenija. Češće poslednjih godina, zbog povećanog broja tumora u velikim disajnim putevima i porasta broja postintubacionih stenoza, vezanih za pandemiju virusa Korona zbog dugotrajnog i čestog boravka na respiratoru, te povećanog broja hirurških intervencija i trauma.

Procenat urgentnih bronhoskopija od ukupnog broja bronhoskopiranih pacijenata je oko 9%. Najčešće se rade evakuacije sekreta i toalete traheobronhalnog stabla, u preko 50% slučajeva od ukupnog broja urgentnih bronhoskopija.

Zatim slijedi zbrinjavanje krvarenja i uklanjanje ugrušaka iz traheobronhalnog stabla, oko 27%

urgentnih bronhoskopija. Valja napomenuti da se smanjio broj oboljelih od tuberkuloze, a naročito proširenih kavernoznih formi, te je značajno smanjen broj pacijenata sa letalnim ishodom zbog krvarenja.

Ekstrakcije stranih tijela imamo kod 8,5% urgentnih bronhoskopija. Stenoze traheje nemalignog porijekla imali smo kod 4,25 % urgentnih bronhoskopija. Najčešće su to bile postintubacione stenoze čiji broj se značajno povećao usljed pandemije virusom Korona i boravka pacijenata na respiratorima, te povećanog broja operacija i trauma.

Rješavanje okluzija traheje i glavnih bronha tumorskom masom imamo kod blizu 10% urgentnih bronhoskopija. Ostvarujemo veoma dobre rezultate u smislu poboljšanja kvaliteta i dužine života pacijenata ovakvih pacijenata. Nakon uklanjanja tumora i značajnog poboljšanja ventilacije i opšteg stanja pacijenta daleko je bolji učinak hemioterapije, radioterapije i biološke terapije.

Nekrotizirajući traheobronhitis se sporadično otkriva bronhoskopski, zbog često neupadljivog radiološkog nalaza, ali u svakom slučaju na njega treba misliti u vrijeme epidemije virusa kod izražene dispneje nepoznatog uzroka.

U literaturi iz svijeta i okoline nemamo pouzdanih podataka o procentu i učestalosti određenih urgentnih bronhoskopija ili pojedinačnih intervencija. Uglavnom se opisuju prikazi slučajeva pa nije moguća kvalitetna komparacija sa našim rezultatima.

## ZAKLJUČAK

Posljednjih godina je značajno povećan broj urgentnih bronhoskopija, kako zbog povećanog broja tumora i postintubacionih stenoza traheje, tako i zbog povećanog broja operativnih zahvata i trauma, te povećanog broja modaliteta tretmana ovakvih pacijenata.

Povećan broj postintubacionih stenoza uzrokovao je pandemijom virusom Korona, zbog povećanog i produženog tretmana pacijenata na respiratorima.

Većina intervencija se sprovodi sa velikim uspjehom značajno povećavajući ventilaciju, opšte stanje bolesnika. Kod malignih procesa dolazi do poboljšanja kvaliteta i dužine života uz djelotvorniju hemio, radio i biološku terapiju. Nerjetko se ovim

intervencijama sprečava prijeteći smrtni ishod pacijenta.

#### LITERATURA:

1. I.H. Ittrich, M. Bockhorn, H. Klose, M. Simon. The diagnosis and treatment of hemoptysis: Dtsch Arztebl Int. 2017 Jun; 114(21):371-381. Published online 2017 Jun 5. doi: 10.3238/arztebl.2017.0371.
2. Haponik EF, Fein A, Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? Chest, 2000;118:1413-1435.
3. Jean Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med. 2000;28:1642-1647.
4. Cramer N, Jabbour N, Tavarez MM, et al. Foreign body aspiration. Stat Pearls Publishing, 2023 Jan.
5. Huuskonen et al. Treatment of adult tracheal stenosis. Duodecim 2015; 131(19):1793-801.
6. K. Mise, A.J. Savicevic, N. Pavlov, S. Jankovic. Removal of tracheobronchial foreign bodies in adults using flexible bronchoscopy: Experience 1995-2006, Surgical Endoscopy, 2009.
7. Verma et al., Outcome of advanced lung cancer with central airway obstruction versus without central airway obstruction. ERJ Open Res, 2018 god.
8. T.R. Harrison i saradnici, Harisonovi principi interne medicine, Data Status 2019. god.
9. Chang Jinsun et al. Necrotizing tracheobronchitis causing airway obstruction complicated by pandemic 2009 H1N1 influenza. Medicine. 99(1):e18647, January 2020.
10. L. Mudambi, R. Miller, G.A.Eapen. Malignant central airway obstruction. J Thorac Dis, 2017 Sep; 9(Suppl 10):S1087-S1110. doi:10.21037/jtd.2017.07.27 .
11. C. Obreg, E. Folch, J. F. Santacruz. Management of malignant airway obstruction. Ame Medical Journal; Published: 18. Decembar 2018. doi:10.21037/amj.2018.11.06.

#### Summary

*We consider urgent bronchoscopy to be the evacuation of secretion and clearing the tracheobronchial tree, removing foreign objects from the airways, managing various bleedings, non malignant tracheal stenosis, tumors with occlusion of the trachea and main bronchi and rare cases of necrotizing tracheobronchitis.*

*The goal is to show our experience and results of caring for emergencies in bronchology.*

*We have used materials from our clinic from the last five years. We have reviewed all patients medical histories who were treated as emergency bronchoscopy, in the period from 2018-2023. Standard methods of targeted sampling were used.*

*From 2018-2023 around 5000 bronchoscopies were performed, of which 467 were urgent. From that evacuation of secretion and clearing the tracheobronchial tree in 237 patients or 50,75%, managing various bleedings in 125 patients or 26,76%, tumors with occlusion of the trachea and main bronchi in 45 or 9,36% patients, removing foreign objects in 40 or 8,56% patients, non malignant tracheal stenosis in 20 patients or 4,28% and one case of necrotizing tracheobronchitis or 21%. Most interventions are carried out with great success, significantly increasing ventilation. There is also an improvement in the patients general condition, in the case of patients with carcinoma an improvement is seen in the quality and length of life with more effective chemo, radio and biological therapy.*

**Key words:** bronchoscopy, hemoptysis, foreign body, tumors, tracheal stenosis.

1. JZU Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti
2. JZU Bolnica „ dr Mladen Stojanović“ Prijedor, Interni odjel- odsjek pulmologija

## FAKTORI KOJI DETERMINIŠU POSTOPERATIVNI PERIOD PREŽIVLJAVANJA NAKON OPERATIVNOG LIJEČENJA PRIMARNIH TUMORA MOZGA - STUDIJA PRESJEKA

DETERMINING FACTORS OF THE POSTOPERATIVE SURVIVAL PERIOD AFTER SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY BRAIN TUMORS - A CROSS-SECTION STUDY

Vesna Ivanišević<sup>1,3</sup>, Mišo Miškić<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>2,3</sup>, Danica Momčičević<sup>2,3</sup>, Biljana Zlojutro<sup>2,3</sup>, Milka Jandrić<sup>2,3</sup>, Peđa Kovačević<sup>2,3</sup>

### Sažetak

**Uvod:** Primarni tumori mozga čine 50-60% svih intrakranijalnih tumora kod odraslih. Oni vode porijeklo od ćelijskih elemenata moždanog parenhima i epifize, te su po lokalizaciji najčešće intracerebralni, mada neki tipovi imaju tendenciju rasta unutar moždanih komora ili u pravcu subarahnoidalnog prostora.

**Cilj:** Utvrditi karakteristike operativno liječenih pacijenata, te ispitati korelaciju između dužine postoperativnog preživljavanja pacijenata i pola, starosne dobi, vrste tumora i vrste primjenjenog hirurškog tretmana.

**Metode:** Sprovedena je retrospektivna studija presjeka na osnovu podataka preuzetih iz kliničkog informacionog Sistema u Univerzitetkom kliničkom centru Republike Srpske i to u periodu od 01.01.2018. do 31.12.2019. godine. Osim pola i starosne dobi u uzorku je evidentirana i vrsta tumora prema patohistološkoj klasifikaciji, pojava i učestalost najčešćih simptoma, vrsta primjenjenog hirurškog tretmana, broj reintervencija i dužina postoperativnog preživljavanja. Podaci su obrađeni primjenom statističkog SPSS 21 programa.

**Rezultati:** U ovu studiju je uključeno 115 operativno liječenih pacijenata, prosječne dobi 57.55 godina, od toga 45.2% žena. Najveći broj ispitanika je bio u dobi 35-65 godina (65.2%). Od svih patohistoloških tipova, najviše je bilo difuznih glijalnih tumora (76.5%). Najčešći simptom kod pacijenata je bila glavobolja sa učestalošću 80.9%, a najčešća primjenjena intervencija je bila parcijalna redukcija tumora (51.5%), dok samo 53.9% ispitanika preživi do 1 godinu po operaciji.  $\chi^2$  testom je utvrđeno da postoji statistički značajna veza između perioda postoperativnog preživljavanja pacijenata i dobi ( $p=0.000$ ); vrste glioma ( $p=0.000$ ); vrste glijalnog difuznog tumora ( $p=0.000$ ) i vrste hirurškog tretmana ( $p=0.000$ ).

**Zaključak:** Iako je problematika operativnog liječenja tumora mozga dosta složena i pristup svakom pacijentu je individualan, postoje određene karakteristike koje su udružene sa boljom ili lošijom prognozom, dok se prema rezultatima ove studije izdvajaju dob, patohistološki tip tumora i tip operativnog pristupa kao osnovne determinante postoperativnog perioda preživljavanja.

**Ključne riječi:** primarni tumori mozga, intracerebralni tumori, postoperativni period preživljavanja

### UVOD

Iako je od prve uspješne operacije moždanog tumora proteklo više od jednog vijeka, rezultati liječenja ove najčešće neurohirurške bolesti još uvijek su nezadovoljavajući. Oni su vremenom poboljšavani sa povećanjem preciznosti neuroradiološke dijagnoze, poboljšanjem neuroanestezije i operativne tehnike, kao i uvođenjem postoperativnog zračenja i hemioterapije.<sup>1,2</sup> Uprkos ovim dostignućima

neuroonkologije, prognoza za najveći broj oboljelih od tumora mozga, ostala je nepovoljna, posebno za one sa malignim gliomima.<sup>3</sup> Predmet ovog rada su moždane neoplazme neuroepitelijalnog porijekla koje predstavljaju tumore mozga u striktnom smislu te riječi, a u koje, prema kriterijumima Svjetske zdravstvene organizacije, spadaju gliomi mozga, neuronalni tumori i tumori ćelija pinealne žljezde.<sup>4</sup> Ovi tumori se, sa interdisciplinarnog terapijskog stanovišta, mogu posmatrati kao cjelina, za razliku od ostalih, rjeđih, tumora u moždanom parenhimu



koji podliježu specifičnim terapijskim protokolima.<sup>5</sup> Polazeći od činjenice da tumori lokalizovani u zadnjoj lobanjskoj jami predstavljaju u svakom pogledu poseban entitet, a da tumori u djece takođe zahtijevaju posebno, odvojeno razmatranje,<sup>6</sup> sadržaj ovog rada je ograničen na neuroepitelijalne tumore mozga u supratentorijalnom prostoru lobanje kod odraslih bolesnika. Sa hirurškog stanovišta, odvojeno smo razmatrali tumore u hemisferama velikog mozga, predjelu talamusa, bočnim moždanim komorama prednjem dijelu treće moždane komore i pinealnom regionu.

### CILJ

Cilj ovog rada je bio utvrditi korelaciju između dužine postoperativnog preživljavanja pacijenata i pola kao i starosne dobi, vrste tumora i vrste primjenjenog hirurškog tretmana.

### METODE

U pitanju je retrospektivna studija presjeka na osnovu podataka preuzetih iz kliničkog informacionog sistema u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske i to u periodu od

01.01.2018. do 31.12.2019. godine. Osim pola i starosne dobi u uzorku smo pratili i vrstu tumora prema patohistološkoj klasifikaciji, pojavu i učestalost najčešćih simptoma, vrstu primjenjenog hirurškog tretmana, broj reintervencija i dužinu postoperativnog preživljavanja. Rezultati dobijeni u ovoj studiji su pohranjeni u MS Excel bazu podataka, a za sve statističke analize korišten je SPSS 21 statistički program. Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama, kako iz domena deskriptivne statistike tako i iz domena statističkog zaključivanja (neparametrijski  $\chi^2$  test). Kao statistički značajne uzete su vrijednosti gdje je  $p < 0,05$ . Za ovo istraživanje nije bila potrebna saglasnost nadležnog etičkog odbora obzirom da nisu korišteni lični podaci pacijenata.

### REZULTATI

U ovu studiju je uključeno 115 operativno liječenih pacijenata, prosječne dobi 57.55 godina, od toga 45.2% žena.

Polna struktura, dobna struktura kao i distribucija prema vrsti tumora je prikazana u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Polna, dobna struktura i distribucija prema vrsti tumora

Kategorije	Učestalost (N)	Postotak (%)
<b>Pol</b>		
Ženski	52	45.2
Muški	63	54.8
<b>Starosna dob po kategorijama</b>		
do 34 godine	7	6.1
od 35 do 64 godine	75	65.2
od 65 i više godina	33	28.7
<b>Vrste tumora</b>		
Difuzni glijalni tumori		
Astroцитomi I, II I III i glioblastoma multiforme	88	76.5
Ependimomi	9	7.8
Oligodendrogliomi	12	10.4
Mješoviti gliomi	6	5.2
<b>Vrste difuznih glijalnih tumora</b>		
Astroцитomi I - pilocitični astroцитom	6	5.2
Astroцитomi II - niskogradusni astroцитom	7	6.1
Astroцитom III - anaplastični astroцитom	30	26.1
Glioblastom multiforme	45	39.1
Ostali glijalni tumori	27	23.5
<b>Ukupno</b>	115	100



U Tabeli je prikazana simptomatologija kod hirurški liječenih pacijenata.

**Tabela 2.** Prisutnost simptoma kod hirurški liječenih pacijenata

Kategorije	Učestalost (N)	Postotak (%)
<b>Epileptički napadi</b>		
Ima simptome	55	47.8
Nema simptome	60	52.2
<b>Lokalni znaci</b>		
Ima simptome	69	60.0
Nema simptome	46	40.0
<b>Glavobolja</b>		
Ima simptome	93	80.9
Nema simptome	22	19.1
<b>Vegetativna simptomatologija (povraćanje)</b>		
Ima simptome	86	74.8
Nema simptome	29	25.2
<b>Ukupno</b>	<b>115</b>	<b>100</b>

U Tabeli 3 je prikazana vrsta hirurškog tretmana, broj reintervencija i dužina postoperativnog preživljavanja.

**Tabela 3.** Vrsta hirurškog tretmana, broj reintervencija i period postoperativnog preživljavanja

Kategorije	Učestalost (N)	Postotak (%)
<b>Vrsta hirurškog tretmana</b>		
Totalna redukcija	48	41.7
Parcijalna redukcija	59	51.3
Biopsija	8	7.0
<b>Broj reintervencija</b>		
Prva reintervencija	50	43.5
Druga reintervencija	10	8.7
Bez reintervencije	55	47.8
<b>Period postoperativnog preživljavanja</b>		
Do 1 godine	62	53.9
Od 1 do 2 godine	12	10.4
Od 2 do 3 godine	11	9.6
Preko 3 godine	30	26.1



U Tabeli 4 je prikazan uticaj pol ana period postoperativnog preživljavanja.

**Tabela 4.** Period postoperativnog preživljavanja u odnosu na pol pacijenta

Period postoperativnog preživljavanja (PPR)	Broj i postotak	Pol		
		Ženski N=52; 45.2%	Muški N=63 54.8%	
<b>Do 1 godine</b> N=62; 53.9%	Broj	31	31	<b><math>\chi^2(3,115) = 4.945; Sig. = 0.176</math></b> Cramer's V=0.207
	% u odnosu na PPR	50.0%	50.0%	
	% u odnosu na pol	59.6%	49.2%	
	% od ukupno	27.0%	27.0%	
<b>Od 1 do 2 godine</b> N=12; 10.4%	Broj	3	9	
	% u odnosu na PPR	25.0%	75.0%	
	% u odnosu na pol	5.8%	14.3%	
	% od ukupno	2.6%	7.8%	
<b>Od 2 do 3 godine</b> N=11;9.6%	Broj	7	4	
	% u odnosu na PPR	63.6%	36.4%	
	% u odnosu na pol	13.5%	6.3%	
	% od ukupno	6.1%	3.5%	
<b>Preko 3 godine</b> N=30 26.1%	Broj	11	19	
	% u odnosu na PPR	36.7%	63.3%	
	% u odnosu na pol	21.2%	30.2%	
	% od ukupno	9.6%	16.5%	

U Tabeli 5 je prikazan uticaj pola na period postoperativnog preživljavanja.

**Tabela 5.** Period preživljavanja poslije operativnog liječenja u odnosu na starosnu dob pacijenata

Period postoperativnog preživljavanja (PPR)	Broj i postotak	Starosna dob			
		Do 35 N=7 6.1%	35 do 65 N=75 65.2%	Preko 65 N=33 28.7%	
<b>Do 1 godine</b> N=62; 53.9%	Broj	3	35	24	<b><math>\chi^2(6,115) = 24.876; Sig. = 0.000</math></b> Cramer's V=0.329
	% u odnosu na PPR	4.8%	56.5%	38.7%	
	% u odnosu na dob	42.9%	46.7%	72.7%	
	% od ukupno	2.6%	30.4%	20.9%	
<b>Od 1 do 2 godine</b> N=12; 10.4%	Broj	0	12	0	
	% u odnosu na PPR	0.0%	100.0%	0.0%	
	% u odnosu na dob	0.0%	16.0%	0.0%	
	% od ukupno	0.0%	10.4%	0.0%	
<b>Od 2 do 3 godine</b> N=11; 9.6%	Broj	0	4	7	
	% u odnosu na PPR	0.0%	36.4%	63.6%	
	% u odnosu na dob	0.0%	5.3%	21.2%	
	% od ukupno	0.0%	3.5%	6.1%	
<b>Preko 3 godine</b> N=30; 26.1%	Broj	4	24	2	
	% u odnosu na PPR	13.3%	80.0%	6.7%	
	% u odnosu na dob	57.1%	32.0%	6.1%	
	% od ukupno	3.5%	20.9%	1.7%	



U Tabeli 6. je prikazan uticaj vrste glioma na period postoperativnog preživljavanja.

**Tabela 6.** Period preživljavanja poslije operativnog liječenja u odnosu na vrstu glioma u uzorku

Period postoperativnog preživljavanja (PPR)	Broj i postotak	Vrste tumora				
		Difuzni glijalni tumori N=88; 76.5%	Ependimomi N=9; 7.8%	Oligodendrogliomi N=12; 10.4%	Mješoviti gliomi N=6; 5.2%	
<b>Do 1 godine</b> N=62; 53.9%	Broj	62	0	0	0	<b><math>\chi^2(9,115) = 76.929; Sig. = 0.000</math></b> Cramer's V=0.472
	% u odnosu na PPR	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% u odnosu na VT	70.5%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% od ukupno	53.9%	0.0%	0.0%	0.0%	
<b>Od 1 do 2 godine</b> N=12; 10.4%	Broj	12	0	0	0	
	% u odnosu na PPR	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% u odnosu na VT	13.6%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% od ukupno	10.4%	0.0%	0.0%	0.0%	
<b>Od 2 do 3 godine</b> N=11; 9.6%	Broj	2	1	6	2	
	% u odnosu na PPR	18.2%	9.1%	54.5%	18.2%	
	% u odnosu na VT	2.3%	11.1%	50.0%	33.3%	
	% od ukupno	1.7%	0.9%	5.2%	1.7%	
<b>Preko 3 godine</b> N=30; 26.1%	Broj	12	8	6	4	
	% u odnosu na PPR	40.0%	26.7%	20.0%	13.3%	
	% u odnosu na VT	13.6%	88.9%	50.0%	66.7%	
	% od ukupno	10.4%	7.0%	5.2%	3.5%	

Legenda: PPR-Period postoperativnog preživljavanja, VT-Vrste tumora

U Tabeli 7. je prikazan uticaj patohistološkog tipa tumora na postoperativni period preživljavanja.

**Tabela 7.** Period preživljavanja poslije operativnog liječenja u odnosu na vrstu difuznih glijalnih tumora

Period postoperativnog preživljavanja (PPT)	Broj i postotak	Vrste difuznih glijalnih tumora VDGT					
		Astroцитomi I N=6 ;5.2%	Astroцитomi II N=7 ;6.1%	Anaplastični astroцитom N=30;26.1%	Glioblastom multiforme N=45; 39.1%	Ostali glijalni tumori N=27; 23.5%	
<b>Do 1 godine</b> N=62; 53.9%	Broj	0	0	24	38	0	<b><math>\chi^2(12,115) = 120.474; Sig. = 0.000</math></b> Cramer's V=0.591
	% u odnosu na PPR	0.0%	0.0%	38.7%	61.3%	0.0%	
	% u odnosu na VDGT	0.0%	0.0%	80.0%	84.4%	0.0%	
	% od ukupno	0.0%	0.0%	20.9%	33.0%	0.0%	
<b>Od 1 do 2 godine</b> N=12; 10.4%	Broj	0	0	5	7	0	
	% u odnosu na PPR	0.0%	0.0%	41.7%	58.3%	0.0%	
	% u odnosu na VDGT	0.0%	0.0%	16.7%	15.6%	0.0%	
	% od ukupno	0.0%	0.0%	4.3%	6.1%	0.0%	
<b>Od 2 do 3 godine</b> N=11; 9.6%	Broj	0	1	1	0	9	
	% u odnosu na PPR	0.0%	9.1%	9.1%	0.0%	81.8%	
	% u odnosu na VDGT	0.0%	14.3%	3.3%	0.0%	33.3%	
	% od ukupno	0.0%	0.9%	0.9%	0.0%	7.8%	
<b>Preko 3 godine</b> N=30; 26.1%	Broj	6	6	0	0	18	
	% u odnosu na PPR	20.0%	20.0%	0.0%	0.0%	60.0%	
	% u odnosu na VDGT	100.0%	85.7%	0.0%	0.0%	66.7%	
	% od ukupno	5.2%	5.2%	0.0%	0.0%	15.7%	



U Tabeli 8. je prikazan uticaj vrste hirurškog tretmana na postoperativni period preživljavanja.

**Tabela 8.** Period preživljavanja poslije operativnog liječenja u odnosu na vrstu hirurškog tretmana

Period postoperativnog preživljavanja (PPT)	Broj i postotak	Vrsta hirurškog tretmana (VHT)		
		Totalna redukcija N=48; 41.7%	Parcijalna redukcija N=59; 51.3%	Biopsija N=8; 7.0%
<b>Do 1 godine</b> N=62; 53.9%	Broj	7	49	6
	% u odnosu na PPR	11.3%	79.0%	9.7%
	% u odnosu VHT	14.6%	83.1%	75.0%
	% od ukupno	6.1%	42.6%	5.2%
<b>Od 1 do 2 godine</b> N=12; 10.4%	Broj	10	1	1
	% u odnosu na PPR	83.3%	8.3%	8.3%
	% u odnosu VHT	20.8%	1.7%	12.5%
	% od ukupno	8.7%	0.9%	0.9%
<b>Od 2 do 3 godine</b> N=11; 9.6%	Broj	3	8	0
	% u odnosu na PPR	27.3%	72.7%	0.0%
	% u odnosu VHT	6.3%	13.6%	0.0%
	% od ukupno	2.6%	7.0%	0.0%
<b>Preko 3 godine</b> N=30; 26.1%	Broj	28	1	1
	% u odnosu na PPR	93.3%	3.3%	3.3%
	% u odnosu VHT	58.3%	1.7%	12.5%
	% od ukupno	24.3%	0.9%	0.9%

$\chi^2(6,115) = 68.504; sig. = 0.000$   
 Cramer's V=0.546

## DISKUSIJA

Kada je u pitanju polna distribucija, među ispitanicima su bile 52 žene (45.2%) prosječne starosne dobi od 58.02 godina, sa standardnom devijacijom od SD=13.91 godinu i 63 (54.8%) muškarca prosječne starosne dobi od 57.36 godina sa standardnom devijacijom od 13.49 godina. Pacijenata mlađe životne dobi, starosti do 34 godine je bilo 7 (6.1%), dok je 75 (65.2%) pacijenata bilo starosti od 35 do 64 godine. Pacijenata starije životne dobi, starosti 65 i više godina bilo je 33 (28.7%). U odnosu na podjelu tumora prema patohistološkoj vrsti, u uzorku su bili najbrojniji difuzni glijalni tumori kod 88 (76.5%) pacijenata, zatim ependimomi kod 9 (7.8%) liječenih pacijenata, te oligodendrogliomi kod 12 (10.4%) pacijenata, dok je mješoviti gliom ustanovljen kod 6 (5.2%) pacijenata. Obzirom na stepen diferenciranosti tumorskih ćelija i stepen tumora razvijenih iz glijalnih ćelija, astrocitoma I (pilocitični astrocitom) bilo je 6 (5.2%), astrocitoma II (niskogradusni astrocitom) bilo je 7 (6.1%), dok je anaplastičnih astrocitoma bilo 30 (26.1%), glioblastoma multiforme bilo je 45 (39.1%), dok je

ostalih primarnih tumora mozga, bilo 27 (23.5%) slučajeva (Tabela 1). Kada je u pitanju distribucija prema polu i dobi, rezultati su bliski rezultatima drugih autora.<sup>7-9</sup> Prema nekim autorima, od svih tumora mozga, glijalni tumori imaju učestalost od 75%, što je nešto manje nego u našem uzorku.<sup>10</sup> Epileptički napad kao simptom zabilježen je kod 55 (47.8%) pacijenata. Da je glavobolja jedan od najčešćih simptoma kod tumora mozga potvrđeno je i u ovom radu, jer se javila u većini slučajeva, odnosno kod 93 (80.9%) hirurški liječenih pacijenata. Vegetativna simptomatologija (povraćanje i mučnina) zabilježena je kod 86 (74.8%) operativno tretiranih pacijenata (Tabela 2). Slični rezultati prate i druge studije.<sup>11-13</sup> Uvođenjem kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, vremensko rastojanje između inicijalnih simptoma i dijagnostikovanja tumora se smanjuje, tim prije ako se bolest krene manifestovati nekim drugim simptomom, kao što je epileptički napad ili progredirajuća hemipareza.<sup>14</sup> U vrijeme dijagnostikovanja tumora bolesnici sa gliomom velikog mozga obično imaju jedan ili više simptoma, a najčešći od njih su: glavobolja bez drugih znakova povišenog intrakranijalnog pritiska, epilepsija, fokalni simptomi i znaci, nauzeja i



povraćanje.<sup>15</sup> Glavobolja je i u drugim studijama najprisutnija tegoba u bolesnika koji boluju od glioma mozga. Ona se može izdvojiti iz konteksta sindroma intrakranijalne hipertenzije, jer može postojati i izvan ovog sindroma, kao što i svaki nalaz zastoynog edema papile vidnog živca nije obavezno praćen i glavoboljom.<sup>16</sup> Glavobolja kao sastavni element trijasa intrakranijalne hipertenzije nastaje zbog distenzije i distorzije krvnih sudova. U početku je ova glavobolja obično intermitentna i pokazuje dnevnu periodičnost; posebno je žestoka izjutra, tako da budi bolesnika iz sna. Opšte poznata je činjenica da glavobolju zbog povišenog intrakranijalnog pritiska u najvećem broju slučajeva prate nauzeja i povraćanje. Uopšte gledano, povraćanje je češće i teže ako su moždane komore dilatirane.<sup>17</sup> Epilepsija kao znak koji ukazuje na postojanje intrakranijalnog tumora zaslužuje posebnu pažnju, jer je dokazano da se ona kod glioma javlja ranije nego sindrom intrakranijalne hipertenzije, tj. epileptički napadi prethode pojavi fokalnog neurološkog deficita i zastoynog edema papile.<sup>18</sup> Što se fokalnih znakova tiče, oni zavise od lokalizacije tumora, ako je tumor smješten u nedominantnom frontalnom lobusu obično dostigne veliku zapreminu pre nego što se otkrije. Duboki tumori oko srednje linije obično dovode do poremećaja ponašanja ili govora, zbog čega ih je moguće ranije otkriti. Frontalni gliomi pokazuju sklonost da prouzrokuju epilepsiju, te se često šire kroz korpus kalozum. Tumori temporalnog režnja daju poseban oblik fokalne epilepsije, poremećaje pamćenja, a može doći i do poremećaja govora. Tumori koji zahvataju motornu zonu dovode do motoričkih ispada, najčešće u vidu hemipareze, dok tumori lokalizovani okcipitalno mogu uzrokovati neurooftalmološke poremećaje.<sup>19</sup> U ovoj studiji, totalna redukcija tumora obavljena je kod 48 (41.7%) pacijenata, parcijalna (djelimična) redukcija kod 59 (51.3%) pacijenata, dok je stereotaksična biopsija obavljena kod 8 (7%) operativno tretiranih pacijenata. Kod 50 (43.5%) pacijenata obavljena je jedna reintervencija, a kod njih 10 (8.7%) dvije, dok kod 55 (47.8%) pacijenata reintervencija nije bilo. Od ukupno 115 operativno tretiranih pacijenata kod njih 62 (53.9%) period postoperativnog preživljavanja bio je do jedne godine. Za 12 (10.4%) pacijenata period postoperativnog preživljavanja iznosio je od 1 do 2 godine, a 11 (9.6%) pacijenata je poslije operativnog zahvata živjelo između 2 i 3

godine, dok ih je 30 (26.1%) nastavilo živjeti preko 3 godine (Tabela 3). Treba napomenuti da je pristup operativnom liječenju tumora mozga uvijek individualan, svakom pacijentu se pristupa sa posebnim osvrtom na veličinu tumora, lokalizaciju, simptomatologiju, ali i komorbiditete i tehničke mogućnosti u ustanovi gdje se liječenje odvija. U svakodnevnoj praksi, pogotovo kad se tumor ispoljava naglom pojavom simptoma i znakova, hirurško liječenje je najznačajnije. Pored tradicionalnih zadataka, kao što su pribavljanje materijala, patohistološki pregled i dekompresija mozga, moderni koncept hirurgije moždanih tumora trebalo bi da akceptira i sljedeće ciljeve: što radikalniju resekciju tumora, bez obzira na njegov stepen maligniteta i lokalizaciju, čime se stvaraju neophodni preduslovi za efikasnu postoperativnu adjuvantnu terapiju (zračenje i hemioterapiju); poboljšanje kvaliteta preživljavanja operisanih bolesnika sa tumorom mozga, što se posebno odnosi na tumore lokalizovane u funkcionalnim zonama mozga; operacije tumora i u onim regionima i zonama mozga koje su bile nedostupne u vrijeme klasične neurohirurgije, čime bi se iz hirurgije moždanih tumora praktično eliminisao pojam inoperabilnih tumora; takvu preoperativnu procjenu, operativni postupak i postoperativni monitoring koji će uticati na smanjenje neposredne operativne smrtnosti. Osnov za ostvarenje ovih ciljeva hirurgije moždanih tumora predstavljaju: napredak u poznavanju mikrohirurške anatomije mozga i iskustvo u korišćenju novih operativnih pristupa tumoru; sofisticirani dijagnostički aparati koji dozvoljavaju egzaktnu preoperativnu dijagnozu lokalizacije, a često i prirode tumora (MRI, magnetna spektroskopija, trodimenzionalni CT); mogućnost eventualne intraoperativne provjere pozicije tumora (intraoperativni MRI) i moderna tehnologija operacionih sala, koja pored mikrohirurške tehnike i instrumentarija podrazumjeva i kavitron-ultrasonični aspirator (CUSA) i hirurški laser. Sa druge strane, mora se prihvatiti činjenica da radioterapija, pa i hemioterapija, imaju efekta samo na male tumorske mase.<sup>20</sup> Džinovski gliomi, kakvih je veliki broj, nemaju nikakve šanse da budu smanjeni zračenjem ukoliko prethodno njihova zapremina nije redukovana operativnim putem. Ono što se i dalje postavlja kao značajno pitanje sa stanovišta hirurga, jeste sljedeće: u kolikoj mjeri opseg resekcije

anaplastičnog glioma poboljšava prognozu u pogledu dužine i kvaliteta postoperativnog preživljavanja, ili, uolikoj mjeri je sa stanovišta prognoze opravdan rizik koji prati pokušaj radikalne operacije glioma u teško pristupačnom moždanom regionu. Nesporno je da totalno ili suptotalno odstranjenje tumora (u makroskopskom smislu) smanjuje naglo povećani intrakranijalni pritisak i sprečava smrt koja bi nastala zbog hernijacije mozga. Na kraju u ovoj studiji smo pokazali da postoperativno preživljavanje zavisi od starosne dobi, patohistološkog tipa tumora i vrste operativnog pristupa, gdje smo dobili visoku statističku korelaciju u sva tri slučaja ( $p=0.000$ ). Ovakav nalaz bi bio i očekivan i u skladu sa rezultatima drugih sličnih studija.<sup>21-23</sup>

### ZAKLJUČAK

Iako je problematika operativnog liječenja tumora mozga dosta složena i pristup svakom pacijentu je individualan, postoje određene karakteristike koje su udružene sa boljom ili lošijom prognozom, dok se prema rezultatima ove studije izdvajaju dob, patohistološki tip tumora i tip operativnog pristupa kao osnovne determinante postoperativnog perioda preživljavanja.

### LITERATURA

1. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25(4):925-46.
2. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Berger MS. Evaluation of epidemiologic evidence for primary adult brain tumor risk factors using evidence-based medicine. *Prog Neurol Surg.* 2006;19:54-79.
3. Louis DN. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007.
4. Grant R. Overview: brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(suppl 2):ii18-ii23.
5. Newton HB. Primary brain tumors: review of etiology, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 1994;49(4):787-97.
6. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA.* 2005;293(5):557-64.
7. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1102-10.
8. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology.* 1993;43(9):1678-83.
9. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician.* 2008;77(10):1423-30.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014;16(Suppl 4):iv1-63.
11. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 2004;3(3):159-68.
12. Bradley WG, Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR. Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiology.* 1984;152(3):695-702.
13. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, et al. Imaging in neurooncology. *NeuroRx.* 2005;2(2):333-47.
14. Treister D, Kingston S, Hoque KE, Law M, Shiroishi MS. Multimodal magnetic resonance imaging evaluation of primary brain tumors. *Semin Oncol.* 2014;41(4):478-95.
15. Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin.* 2004;22(1):39-53.
16. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):674-81.
17. Fadul C, Wood J, Thaler H, et al. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology.* 1988;38(9):1374-9.
18. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection

- of malignant gliomas. *Cancer Control*. 2003;10(2):109-14.
19. Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2010;112(5):1020-32.
20. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62(4):753-64.
21. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):478-86.
22. Rock K, McArdle O, Forde P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme. *Br J Radiol*. 2012;85(1017):e729-e33.
23. Chang SM, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg*. 2003;98(6):1175-81

---

### Summary

**Introduction:** Primary brain tumors account for 50-60% of all intracranial tumors in adults. They originate from the cellular elements of the brain parenchyma and pineal gland, and they are usually intracerebral in localization, although some types tend to grow inside the brain ventricles or in the direction of the subarachnoid space.

**Objective:** To determine the characteristics of operatively treated patients, and to examine the correlation between the length of postoperative survival of patients and gender, age, type of tumor and type of applied surgical treatment.

**Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted based on data taken from the clinical information system at the University Clinical Center of the Republic of Srpska in the period from January 1, 2018, until December 31, 2019. Beside gender and age, the sample also recorded the type of tumor according to pathohistological classification, the occurrence and frequency of the most common symptoms, the type of applied surgical treatment, the number of reinterventions and the length of postoperative survival. The data were processed using the SPSS 21 statistical program.

**Results:** This study included 115 operatively treated patients, average age 57.55 years, of which 45.2% were women. The majority of respondents were aged 35-65 (65.2%). Of all pathohistological types, the most numerous were diffuse glial tumors (76.5%). The most common symptom in patients was headache with a frequency of 80.9%, and the most common used intervention was partial tumor reduction (51.5%), while only 53.9% of subjects survive up to 1 year after surgery. The  $\chi^2$  test revealed that there is a statistically significant relationship between the period of postoperative survival of patients and age ( $p=0.000$ ); types of glioma ( $p=0.000$ ); type of glial diffuse tumor ( $p=0.000$ ) and type of surgical treatment ( $p=0.000$ ).

**Conclusion:** Although the problem of operative treatment of brain tumors is quite complex and the approach to each patient is individual, there are certain characteristics that are associated with a better or worse prognosis, while according to the results of this study, age, pathohistological type of tumor and type of operative approach are singled out as the main determinants of the postoperative survival period.

**Key words:** primary brain tumors, intracerebral tumors, postoperative survival period

---

<sup>1</sup> Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>1</sup> Neurosurgery Clinic, University of Clinical Center Republic of Srpska

<sup>2</sup> Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup> Medical Intensive Care Unit, University of Clinical Center Republic of Srpska

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, University of Banja Luka

## KOMPLIKACIJE LUMBALNE PUNKCIJE - STUDIJA PRESJEKA

### COMPLICATIONS OF LUMBAR PUNCTURE - A CROSS-SECTION STUDY

Vesna Ivanišević<sup>1,3</sup>, Mišo Miškić<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>2,3</sup>, Danica Momčičević<sup>2,3</sup>, Biljana Zlojutro<sup>2,3</sup>, Milka Jandrić<sup>2,3</sup>, Peđa Kovačević<sup>2,3</sup>

#### Sažetak

**Uvod:** Lumbalna punkcija je postupak uzimanja cerebrospinalnog likvora za različite analize, dok se koristi i u dijagnostičkim metodama koje podrazumijevaju ubrizgavanje kontrasta u subarahnoidalni prostor. Prije nego se pristupi lumbalnoj punkciji moramo utvrditi jasnu indikaciju jer se radi o invazivnoj proceduri koja može imati i svoje komplikacije.

**Cilj:** Utvrditi učestalost i vrstu komplikacija kod lumbalne punkcije, indikacije, polnu i dobnu distribuciju, karakteristike igle, proceduralne karakteristike punkcije kao i međusobnu korelaciju pojedinih parametara.

**Metode:** U pitanju je retrospektivna studija presjeka. Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti pacijenata koji su tretirani u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske u periodu od 01.01.2021. do 31.12.2022. godine. Podaci koji su praćeni i dovođeni u korelaciju su pol i dob sa indikacijom za lumbalnu punkciju i pojavom komplikacija punkcije, kao i uticaj redoslijeda punkcije i promjera igle na pojavu komplikacija nakon lumbalne punkcije.

**Rezultati:** Ova studija je obuhvatila 120 pacijenata, srednje dobi 55.05 godina, među kojima je bilo 45.8%, žena. Među 70 % pacijenata starosne dobi od 31 do 65 godina najučestalija indikacija za lumbalnu punkciju je bila potreba za biohemijskom analizom (29.2%), dok je kod 58.3% pacijenata urađena iz prvog puta. Uzimanja likvora bez komplikacija je realizovana u 66.7% slučajeva, a glavobolja kao najčešća komplikacija se javila kod 25% pacijenata.  $\chi^2$  testom je utvrđena statistički značajna veza između broja pokušaja i pojave komplikacija nakon punkcije ( $p=0.000$ ).

**Zaključak:** Uzimajući u obzir rezultate ove studije, od velike važnosti je izvođenje punkcije iz prvog pokušaja radi prevencije komplikacija punkcije, te je jedna od preporuka isticanje značaja pravilne pripreme pacijenta, u prvom redu pozicioniranja, ali i vještine ljekara koji izvodi samu proceduru.

**Cljučne riječi:** lumbalna punkcija, cerebrospinalni likvor, postpunkciona glavobolja, radikularna iritacija

#### UVOD

Uzorci likvora za analizu se mogu uzimati ventrikularnom, subokcipitalnom, lumbalnom punkcijom i punkcijom valvularnog rezervoara u slučajevima gdje je ugrađen sistem za drenažu.<sup>1</sup> Uočene su signifikantne razlike u sastavu moždane tekućine u zavisnosti od mjesta punkcije. Obzirom da je lumbalno uzimanje uzoraka najčešće i najpogodnije u praksi, vrijednosti likvorskih konstituenata se uglavnom daju za lumbalni likvor.<sup>2</sup> Lumbalna punkcija izvodi se u ležećem položaju tako da rub foramen okcipitale magnuma bude u istom nivou sa mjestom punkcije. Intenzivna fleksija vrata je nepotrebna, a jako savijanje kod djece čak neće dati likvor. Obavezno je ukloniti maljavost na mjestu punkcije i držati se strogo aseptičnih postulata. Sjedeći položaj se upotrebljava samo ako je teško identifikovati procesus spinosuse kod

prekomjerne tjelesne težine ili skolioze. Lumbalna punkcija izvodi se obično između trećeg i četvrtog lumbalnog spinoznog nastavka, ali prostor između petog lumbalnog i prvog sakralnog pruža određene pogodnosti kao što su šira terminalna vreća i manje nervnih korjenova. Na tom mjestu je međuprostor širi, a spinalni kanal površniji. Posebno se ovaj nivo ili za jedan spinozus više preporučuje kod djece.<sup>3</sup> U savremenoj neurohirurgiji osjeća se tendencija što je moguće više izbjeći punkciju likvorskog sistema, a dijagnostički problem riješiti sofisticiranijim metodama, zbog neugodnosti metode i mogućih komplikacija. Međutim, nijedan dijagnostički metod nije apsolutno lišen neugodnosti i sasvim benignan, te je pristup dijagnostici nervnog sistema ispitivanjem likvora često neophodan, a nekada i apsolutno indikovano.<sup>4</sup> Sigurno je međutim da svaka punkcija mora imati svoje indikacije, koje su različite zavisno od dijagnostičkih ili terapijskih motiva. Apsolutne



ili primarne indikacije za ispitivanje likvora su: sumnja na difuzne ili diseminovane infekcije nervnog sistema ili meninga, subarahnoidalne hemoragije kao i na demijelinizirajuće bolesti. Indikacije za dijagnostičku punkciju predstavljaju i sve dijagnostičke metode, koje idu sa ubrizgavanjem kontrasta (mijelografija).<sup>5</sup> Klinički podaci o povišenom intrakranijalnom pritisku, trebaju navesti na razmatranje o neophodnosti za izvođenje lumbalne punkcije. Što se tumorske patologije tiče, premda tumori daju karakterističanu sliku u likvorskom nalazu, odsustvo mogućnosti precizne lokalizacije ne daje mnogo razloga za rizik, jer izvođenje punkcije u uslovima povišenog intrakranijalnog pritiska, što je kod tumora najčešće slučaj, podrazumijeva značajan rizik. Zbog toga svaki slučaj treba individualno razmotriti.<sup>6</sup> Što se pak kranioerebralnih povreda tiče dijagnostička lumbalna punkcija je rijetko potrebna, jedino ako kompjuterizovana tomografija daje malo ili nimalo podataka o postojanju traumatske subarahnoidalne hemoragije, a slučaj ima sudske implikacije, nalaz krvi u subarahnoidalnom prostoru, koji se dokazuje lumbalnom punkcijom, može decidno postaviti dijagnozu.<sup>7</sup>

### CILJ RADA

Utvrđiti učestalost i vrstu komplikacija kod lumbalne punkcije, indikacije, polnu i dobnu distribuciju, karakteristike igle, proceduralne karakteristike punkcije kao i međusobnu korelaciju pojedinih parametara.

### MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna studija presjeka. Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti pacijenata koji su tretirani u Univerzitetkom kliničkom centru Republike Srpske. Period koji je obuhvatilo ovo istraživanje je bio od 01.01.2021. do 31.12.2022.

godine. Podaci koji su praćeni i dovođeni u korelaciju su pol, dob, indikacije za lumbalnu punkciju, promjer igle kojom je rađena lumbalna punkcija, iz kog puta je urađena i koje su komplikacije poslije lumbalne punkcije. Rezultati su predstavljani tabelarno, a rađeni su i testovi statističke analize. Osnovni uključujući kriterijum je bio da je rađena lumbalna punkcija i analiza uzorka u Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Isključujući kriterijum je bila nepotpuna medicinska dokumentacija. Rezultati dobijeni u ovoj studiji su pohranjeni u MS Excel bazu podataka, a za sve statističke analize korišten je SPSS 21 statistički program. Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama, kako iz domena deskriptivne statistike tako i iz domena statističkog zaključivanja (neparametrijski X2 test). Kao statistički značajne uzete su vrijednosti gdje je  $p < 0,05$ . Za ovo istraživanje nije bila potrebna saglasnost nadležnog etičkog odbora obzirom da nisu korišteni lični podaci pacijenata.

### REZULTATI

U ovoj studiji koja je uključila 120 pacijenata je bilo 55 (45.8%) žena sa prosječnom starosnom dobi od 57.85 godina i  $SD=11.2$  godina, i 65 (54.2%) muškaraca prosječne starosti 52.63 godine i  $SD=15.01$  godina. Najmlađi pacijent ženskog pola imao je 28 godina, a najstariji 75 godina, dok je najmlađi pacijent muškog pola imao 17, a najstariji 77 godina. U grupi starosti do 30 godina, bilo je 9 (7.5%) pacijenata, dok je najveći broj 84 (70%) pacijenata bio starosti 31 do 65 godina, a starijih od 66 godina je bilo 27 (22.5%).





Tabela 1 prikazuje indikacije za lumbalnu punkciju u odnosu na pol.

**Tabela 1.** Distribucija indikacija za lumbalnu punkciju u odnosu na pol pacijenta

Pol	Broj i procenat	Indikacije za lumbalnu punkciju (IND)					
		Biohemija N=48; 40%	Mikrobiologija N=43; 35.8%	Prisustvo eritrocita N=3; 3.0%	Davanje kontrasta za rad. pretrage N=24; 20%	Terapijske potrebe N=2; 2.0%	
<b>Žene</b> N=55; 45.8%	Broj	26	18	2	9	0	$\chi^2$ (4,120) = 4.504; Sig.= 0.342
	% u odnosu na POL	47.3%	32.7%	3.6%	16.4%	0.0%	
	% u odnosu na IND	54.2%	41.9%	66.7%	37.5%	0.0%	
	% od ukupno	21.7%	15.0%	1.7%	7.5%	0.0%	
<b>Muškarci</b> N=65; 54.2%	Broj	22	25	1	15	2	
	% u odnosu na POL	33.8%	38.5%	1.5%	23.1%	3.1%	
	% u odnosu na IND	45.8%	58.1%	33.3%	62.5%	100.0%	
	% od ukupno	18.3%	20.8%	0.8%	12.5%	1.7%	

Legenda: POL-pol, IND -Indikacije za lumbalnu punkciju

Tabela 2 prikazuje indikacije za lumbalnu punkciju u odnosu na dob.

**Tabela 2.** Distribucija indikacija za lumbalnu punkciju u odnosu na starosnu dob pacijenta

Starosna dob	Broj i procenat	Indikacije za lumbalnu punkciju (IND)					
		Biohemija N=48; 40%	Mikrobiol ogija N=43; 35.8%	Prisustvo eritrocita N=3; 3.0%	Davanje kontrasta za rad. Pretrage N=24; 20%	Terapijske potrebe N=2; 2.0%	
<b>Manje od 30 god.</b> N=9; 7.5%	Broj	1	8	0	0	0	$\chi^2$ (8,120)=3.127 Sig.=0.114
	% u odnosu na DOB	11.1%	88.9%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% u odnosu na IND	2.1%	18.6%	0.0%	0.0%	0.0%	
	% od ukupno	0.8%	6.7%	0.0%	0.0%	0.0%	
<b>Od 30 do 65 godina</b> N=84; 70.0%	Broj	35	27	2	18	2	
	% u odnosu na DOB	41.7%	32.1%	2.4%	21.4%	2.4%	
	% u odnosu na IND	72.9%	62.8%	66.7%	75.0%	100.0%	
	% od ukupno	29.2%	22.5%	1.7%	15.0%	1.7%	
<b>Preko 66 godina</b> N=27; 22.5%	Broj	12	8	1	6	0	
	% u odnosu na DOB	44.4%	29.6%	3.7%	22.2%	0.0%	
	% u odnosu na IND	25.0%	18.6%	33.3%	25.0%	0.0%	
	% od ukupno	10.0%	6.7%	0.8%	5.0%	0.0%	

Legenda: DOB-Starosna dob, IND-Indikacije za lumbalnu punkciju



Tabela 3. prikazuje distribuciju komplikacija lumbalne punkcije u odnosu na pol.

**Tabela 3.** Distribucija komplikacija u odnosu na pol pacijenta

Pol	Broj i procenat	Komplikacije poslije punkcije (KOM)			
		Bez komplikacija N=80; 66.7%	Glavobolja N=30; 25%	Lumbalne i radikularne iritacije N=10; 8.3%	
<b>Ženski</b> N=55; 45.8%	Broj	35	14	6	$\chi^2$ (8,120)=0.957 Sig.=0.620
	% u odnosu na POL	63.6%	25.5%	10.9%	
	% u odnosu na KOM	43.8%	46.7%	60.0%	
	% od ukupno	29.2%	11.7%	5.0%	
<b>Muški</b> N=65; 54.2%	Broj	45	16	4	
	% u odnosu na POL	69.2%	24.6%	6.2%	
	% u odnosu na KOM	56.3%	53.3%	40.0%	
	% od ukupno	37.5%	13.3%	3.3%	

Legenda: KOM-Komplikacije poslije punkcije.

Tabela 4. Prikazuje distribuciju komplikacija lumbalne punkcije u odnosu na starosnu dob.

**Tabela 4.** Distribucija komplikacija u odnosu na starosna dob

Starosna dob	Broj i postotak	Komplikacije poslije punkcije (KOM)			
		Bez komplikacija N=80; 66,7%	Glavobolja N=30; 25%	Lumbalne i radikularne iritacije N=10; 8.3%	
<b>Manje od 30 godina</b> N=9; 7.5%	Broj	6	3	0	$\chi^2$ (4,120)=1.966 Sig.=0.742
	% u odnosu na DOB	66.7%	33.3%	0.0%	
	% u odnosu na KOM	7.5%	10.0%	0.0%	
	% od ukupno	6	3	0	
<b>Od 31 do 65 godina</b> N=84; 70%	Broj	58	19	7	
	% u odnosu na DOB	69.0%	22.6%	8.3%	
	% u odnosu na KOM	72.5%	63.3%	70.0%	
	% od ukupno	48.3%	15.8%	5.8%	
<b>Preko 66 godina</b> N=27; 22,5%	Broj	16	8	3	
	% u odnosu na DOB	59.3%	29.6%	11.1%	
	% u odnosu na KOM	20.0%	26.7%	30.0%	
	% od Ukupno	13.3%	6.7%	2.5%	

KOM - komplikacije.



U Tabeli 5. prikazana korelacija broja pokušaja punkcije i pojave komplikacija lumbalne punkcije.

**Tabela 5.** Distribucija pacijenata prema komplikacijama nastalim poslije punkcije i redoslijeda urađene punkcije

Broj iz kojeg je provedena procedura	Broj i procenat	Komplikacije poslije punkcije (KOM)			
		Bez komplikacija N=80; 66.7%	Glavobolja N=30; 25%	Lumbalne radikularne iritacije N=10; 8.3%	
<b>Iz prvog puta</b> N=70; 58.3%	Broj	59	5	6	$\chi^2$ (4,120)=32.230 Sig.=0.000 Kramers, V=0.366
	% u odnosu na BLP	84.3%	7.1%	8.6%	
	% u odnosu na KOM	73.8%	16.7%	60.0%	
	% od ukupno	49.2%	4.2%	5.0%	
<b>Iz drugog puta</b> N=40; 33.3%	Broj	19	18	3	
	% u odnosu na BLP	47.5%	45.0%	7.5%	
	% u odnosu na KOM	23.8%	60.0%	30.0%	
	% od ukupno	15.8%	15.0%	2.5%	
<b>Iz trećeg puta</b> N=10; 8.3%	Broj	2	7	1	
	% u odnosu na BLP	20.0%	70.0%	10.0%	
	% u odnosu na KOM	2.5%	23.3%	10.0%	
	% od ukupno	1.7%	5.8%	0.8%	

Tabela 6. prikazuje korelaciju promjera punkcione igle i pojave komplikacija nakon lumbalne punkcije.

**Tabela 6.** Distribucija pacijenata prema komplikacijama nastalim poslije punkcije zavisno od promjera igle

Promjer igle	Broj i postotak	Komplikacije poslije punkcije (KOM)			
		Bez komplikacija N=80; 66,7%	Glavobolja N=30; 25%	Lumbalne radikularne iritacije N=10, 8,3%	
<b>Promjer 18 G</b> N=75; 62.5%	Broj	55	15	5	$\chi^2$ (4,120)=4.114, Sig.=0.391
	% u odnosu na PIGLE	73.3%	20.0%	6.7%	
	% u odnosu na KOM	68.8%	50.0%	50.0%	
	% od ukupno	45.8%	12.5%	4.2%	
<b>Promjer 20 G</b> N =35; 29.2%	Broj	19	12	4	
	% u odnosu na PIGLE	54.3%	34.3%	11.4%	
	% u odnosu na KOM	23.8%	40.0%	40.0%	
	% od ukupno	15.8%	10.0%	3.3%	
<b>Promjer 22 G</b> N=10, 8.3%	Broj	6	3	1	
	% u odnosu na PIGLE	60.0%	30.0%	10.0%	
	% u odnosu na KOM	7.5%	10.0%	10.0%	
	% od ukupno	5.0%	2.5%	0.8%	

Legenda; PIGLE-Promjer igle; KOM - Komplikacije poslije punkcije.

## DISKUSIJA

U ovom istraživanju, nismo utvrdili jasan polni dimorfizam niti statistički značajan uticaj dobi kada su u pitanju indikacije za izvođenje lumbalne punkcije, niti kada su u pitanju uočene

komplikacije. Glavne dijagnostičke indikacije za lumbalnu punkciju u ovoj studiji su bile: uzimanje uzorka cerebrospinalne tečnosti za potrebe biohemijske analize, mikrobiološke analize, za potrebe otkrivanja prisustva malignih ćelija u cerebrospinalnoj tečnosti mjerenjem broja prisutnih eritrocita ili zbog davanja kontrastnog sredstva za



radiološke pretrage. Gore navedeni rezultati odgovaraju rezultatima drugih sličnih studija.<sup>8</sup> Lumbalna punkcija u rukama vještog i iskusnog ljekara koji je izvodi je sasvim tolerantna procedura. Ipak, ova intervencija nosi izvjestan broj komplikacija.<sup>9</sup> Najčešća komplikacija nakon lumbalne punkcije je glavobolja koja se u našem uzorku javila u 25% slučajeva. Glavobolja nastaje u vremenu između 15 minuta i 4 dana poslije punkcije i traje 2- 7 dana, ponekad i cijelih 14. Pretežno je frontalna i okcipitalna. U početku je umjerena, a poslije nekoliko sati ili jednog dana se pogoršava. Može biti praćena povraćanjem, posturalnom nauzejom, meningealnim podražajem, vertigom i pojavom hladnog znoja. Bolovi u vratu i leđima su obično prateći simptomi. Smatra se da je uzrok glavobolje curenje likvora kroz otvor na duralnoj i arahnoidalnoj membrani koji je nastao punkcijom. Te da gubitak oko 20 ml likvora odnosno 15 % ukupne količine dovodi do ove komplikacije. Međutim klinička opažanja navode da vegetativna stigmatizacija ima uticaja na nastanak ove komplikacije.<sup>10,11</sup> Glavobolja je singinifantno češća kod žena, kod mladih osoba i onda kada se izvodi u sjedećem položaju. Strah od lumbalne punkcije takođe doprinosi pojavi glavobolje. Infekcija poslije punkcije je sigurno vitium i može se izbjeći radom u strogo aseptičnim uslovima.<sup>12</sup> Epileptični napad kao komplikacija poslije lumbalne punkcije javlja se veoma rijetko, a smatra se da nastaje usljed kontrasta koji se ubrizgava za mijelografiju. Prema podacima iz literatura poslije lumbalne punkcije zbog izvođenja mijelografije može se javiti i subduralni hematoma, koji se oglašava glavoboljom, ali ovog puta težeg uzroka.<sup>13</sup> Bolne iritacije korijenova poslije lumbalne punkcije javljaju se dosta često, međutim ove iritacije nisu ni jake ni dugotrajne. Najopasnija i smrtna komplikacija lumbalne punkcije je hernijacija moždanog stabla u incizuru tentorijuma ili cerebralnih tonsila u foramen okcipitale magnum. Ova komplikacija je izuzetno rijetka ako se ljekar drži striktnih indikacija za provođenje ove procedure, pa čak i ako je u izuzetnim okolnostima mora provesti i kod povišenog intrakranijalnog pritiska. U tom slučaju se uzima samo mala količina likvora, onoliko koliko je neophodno za dijagnozu (1-2ccm).<sup>14</sup> Hernijacija poslije vađenja likvora nastaje kod već prisutne opstrukcije likvorske cirkulacije (inkarceracija tonsila kod tumora, naročito zadnje lobanjske jame,

Arnold-Chiari sindroma opstruktivnog hidrocefalusa). Međutim kada je prolaz slobodan između kranijalnog i spinalnog subarahnoidalnog prostora pad likvorskog pritiska koji nastaje lumbalnom punkcijom brzo se izjednačava i dostiže svoj ekvilibrijum bez tkivnog pomjeranja. U cjelinu uzevši svaki deseti bolesnik ima neke smetnje poslije lumbalne punkcije.<sup>15</sup> Ali učestalost ozbiljnih komplikacija (inkarceracija, infekcija, epilepsija i hematoma) je niska i sve one se mogu spriječiti adekvatnom tehnikom punkcije (stroga asepsa, striktno indikacije, izbor kontrasta za mijelografiju kod potencijalnih epileptičara) ili izliječiti (operacijom tumora ili hematoma odmah poslije punkcije). Mali broj ozbiljnih komplikacija čini lumbalnu punkciju praktično bezopasnom metodom u rukama odgovornog i pažljivog ljekara.<sup>16</sup> Kada smo primjenili  $\chi^2$  test, utvrđena je statistički značajna veza između reda izvršenja lumbalne punkcije i komplikacija nakon provedene procedure uzimanja likvora ( $p=0.000$ ). Rezultati ranijih istraživanja pokazuju takođe slične nalaze. Tako imamo saznanja da upotreba tanjih igala punkcije u ležećem položaju, dobar kontakt sa ljekarom i povjerenje u njega, vještina ljekara, te izbjegavanje više uboda signifikantno smanjuje broj glavobolja poslije punkcije.<sup>17</sup> U ovom istraživanju nismo pokazali statistički značajnu vezu dimenzije punkcione igle na pojavu komplikacija, iako su drugi autori imali ovakav nalaz.

## ZAKLJUČAK

Prije izvođenja procedure lumbalne punkcije je neophodno isključiti postojanje kontraindikacija, imati jasnu indikaciju i proceduru izvsti po svim pravilima struke, obzirom da je riječ o invazivnoj proceduri koja može imati ozbiljne posljedice. Iako je većina komplikacija prolaznog tipa, potrebno je imati na umu da je vještina doktora jako bitna u izbjegavanju mogućih komplikacija, što je jedan od indirektnih zaključaka ove studije.

## LITERATURA

1. Pearce JM. Walter Essex Wynter, Quincke, and lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):179.
2. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection--a disappearing skill? *ArchDis Child*. 2002;87(3):181-3.
3. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1992.
4. Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. *Clin Anat*. 2004;17(7):544-53.
5. Chakraverty R, Pynsent P, Isaacs K. Which spinal levels are identified by palpation of the iliac crests and the posterior superior iliac spines? *JAnat*. 2007;210(2):232-6.
6. Hogan QH. Epidural anatomy: new observations. *Can J Anaesth*. 1998;45(5 Pt 2):R40-8.
7. Hatfalvi BI. The dynamics of post-spinal headache. *Headache*. 1977;17(2):64-6.
8. Vakharia VN, Lote H. Introduction of Sprotte needles to a single-centre acute neurology service: before and after study. *JRSM Short Reports*. 2012;3(12):82.
9. Thomas SR, Jamieson DR, Muir KW. Randomised controlled trial of atraumatic versus standard needles for diagnostic lumbar puncture. *BMJ*. 2000;321(7267):986-90.
10. Dakka Y, Warra N, Albadareen RJ, Jankowski M, Silver B. Headache rate and cost of care following lumbar puncture at a single tertiary care hospital. *Neurology*. 2011;77(1):71-4.
11. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA*. 2006;296(16):2012-22.
12. Carson D, Serpell M. Choosing the best needle for diagnostic lumbar puncture. *Neurology*. 1996;47(1):33-7.
13. Sandoval M, Shestak W, Sturmman K, Hsu C. Optimal patient position for lumbar puncture, measured by ultrasonography. *Emerg Radiol*. 2004;10(4):179-81.
14. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1983;33(10):1386-8.
15. Strupp M, Brandt T, Muller A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *J Neurol*. 1998;245(9):589-92.
16. Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J Neurol Sci*. 2001;192(1-2):1-8.
17. Peukert T, Gray O, Forbes R. Lumbar puncture audit: do atraumatic needles matter? Abstracts from the ABN Annual Meeting Gateshead. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012:83.

---

### Summary

**Introduction:** Lumbar puncture is a procedure for taking cerebrospinal fluid for various analyses, while it is also used in diagnostic methods that involve injecting contrast into the subarachnoid space. Before starting a lumbar puncture, we must establish a clear indication because it is an invasive procedure that can have its own complications.

**Objective:** To determine the frequency and type of complications in lumbar puncture, indications, gender and age distribution, characteristics of the needle, procedural characteristics of the puncture as well as the mutual correlation of individual parameters.

**Methods:** This is a retrospective cross-sectional study. The data were collected from the medical histories of patients who were treated at the University Clinical Center of the Republic of Srpska in the period from January 1, 2021. until December 31, 2022. The data that were monitored and correlated were gender and age with the indication for lumbar puncture and the occurrence of puncture



complications, as well as the influence of the sequence of puncture and the diameter of the needle on the occurrence of complications after lumbar puncture.

**Results:** This study included 120 patients, mean age 55.05 years, among whom 45.8% were women. Among 70% of patients aged 31 to 65, the most frequent indication for lumbar puncture was the need for biochemical analysis (29.2%), while in 58.3% of patients it was performed from the first attempt. Extraction of cerebrospinal fluid without complications was realized in 66.7% of cases, and headache as the most common complication occurred in 25% of patients. The  $\chi^2$  test revealed a statistically significant relationship between the number of attempts and the occurrence of complications after puncture ( $p=0.000$ ).

**Conclusion:** Taking into account the results of this study, it is very important to perform a puncture on the first attempt to prevent puncture complications, and one of the recommendations is to emphasize the importance of proper patient preparation, first of all positioning, but also the skill of the doctor who performs the procedure itself.

**Key words:** lumbar puncture, cerebrospinal fluid, post-puncture headache, radicular irritation

---

<sup>1</sup> Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>1</sup> Neurosurgery Clinic, University of Clinical Center Republic of Srpska

<sup>2</sup> Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup> Medical Intensive Care Unit, University of Clinical Center Republic of Srpska

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, University of Banja Luka



## EGZOTIČNE BOLESTI PLUĆA - IZAZOVI PULMOLOGA U SUPSAHARSKOJ AFRICI

EXOTIC LUNG DISEASES - CHALLENGES FOR PULMONOLOGISTS  
IN SUB-SAHARAN AFRICA

Tanasković Nataša, Cavić Gordana, Gablan Enrike

**Sažetak:** Među zaraznim respiratornim bolestima u podsaharskoj Africi najveći značaj imaju akutne infekcije respiratornog trakta (ARI) koja su drugi vodeći uzrok smrti na afričkom kontinentu, zatim tuberkuloza, oportunističke infekcije, pneumocystis jiroveci i ostale mikobakterioze a u novije vrijeme infekcije korona virusom. Uprkos činjenici da podsaharska Afrika sadrži samo oko 11 % stanovništva Zemlje, ova regija je svjetski epicentar HIV/AIDS-a.

UNAIDS procjenjuje da je na kraju 2001. godine živjelo 40 miliona ljudi sa HIV/AIDS-om, od kojih 28,5 miliona iz podsaharske Afrike. Oko 70% pacijenata sa HIV-om ima plućne komplikacije tokom evolucije bolesti, uglavnom infektivne etiologije. Infekcije donjeg respiratornog trakta su 25 puta češće kod pacijenata sa HIV-om nego u opštoj zajednici. Trenutno, plućne infekcije povezane sa AIDS-om, ostaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Nedostatak zdravstvenih resursa, siromastvo, loša higijenska praksa i neefikasni programi vakcinacije drže ove bolesti na vrhu liste uzroka smrti i trajnog invaliditeta.

**Cljučne riječi:** plućne infekcije, AIDS, tuberkuloza, oportunističke infekcije, mikobakterioze

### UVOD

prkos činjenici da podsaharska Afrika sadrži samo oko 11 % stanovništva Zemlje, ova regija je svjetski epicentar HIV/AIDS-a. Brojke su zastrašujuće. Prevalencija HIV-a u odraslih je 1,2 % širom svijeta a 9,0 % u podsaharskoj Africi. UNAIDS procjenjuje da je na

kraju 2001. godine živjelo 40 miliona ljudi sa HIV/AIDS-om, od kojih 28,5 miliona iz podsaharske Afrike.

Pet miliona odraslih i djece novozaraženo HIV-om 2001. godine, od kojih 3,5 miliona iz podsaharske Afrike. Tri miliona ljudi je umrlo od uzroka povezanih sa AIDS-om 2001. godine, a 2,2 miliona od ovih smrtnih slučajeva bilo je među podsaharskim afrikancima (2).

AIDS je i dalje jedan od vodećih uzroka smrti u podsaharskoj Africi. Očekivani životni vijek pri rođenju je naglo pao u mnogim afričkim zemljama, brišući dobitke postignute od nezavisnosti. Većina najteže pogođenih zemalja formira "pojas AIDS-a" u istočnoj i južnoj Africi. Ovaj pojas se sastoji od 16 zemalja i proteže se od Džibutija i Etiopije niz istočnu stranu kontinenta kroz Južnu Afriku.

Ove zemlje čine tek nešto više od 4 % svjetske populacije, ali čine više od 50 % HIV infekcija širom svijeta. Prema UNAIDS-u, sve najteže pogođene zemlje (sa stopom prevalencije preko 20 %) graniče jedna s drugom u donjem dijelu kontinenta.

Bocvana, Lesoto, Svazilend i Zimbabve imaju stopu prevalencije HIV –a iznad 30 %.

Od prvih opisa HIV/AIDS-a, 1981 godine respiratorni trakt je najčešće zahvaćen bolešću. Prema rezultatima obdukcioni nalaza, pluća su bila zahvaćena incidencijom od 100% u ranom periodu epidemije do 70% u HAART eri (7).

Do 70% pacijenata sa HIV-om ima plućne komplikacije tokom evolucije bolesti, uglavnom infektivne etiologije. Infekcije donjeg respiratornog trakta su 25 puta češće kod pacijenata sa HIV-om nego u opštoj zajednici, i javljaju se u do 90 slučajeva na 1.000 stanovnika (5). Trenutno, plućne infekcije povezane sa AIDS-om, ostaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta i jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije kod HIV-inficiranih osoba širom svijeta (6).



Uočena je incidencija od 20-25 epizoda na 100 bolničkih prijema godišnje (3,4). Ove brojke daju predstavu o veličini problema plućnih infekcija kod HIV pacijenata.

Zarazne i nezarazne bolesti su u porastu širom afričkog kontinenta. Ciljevi SDG-a (Sustainable Development Goals) su okončanje epidemija AIDS-a, tuberkuloze (TB), malarije i zanemarenih tropskih bolesti, suzbijanje hepatitisa, kao i bolesti koje se prenose vodom i drugih zaraznih bolesti.

Među zaraznim respiratornim bolestima, najveći značaj imaju akutne infekcije respiratornog trakta (ARI), upala pluća koja je drugi vodeći uzrok smrti na afričkom kontinentu, oportunističke infekcije, tuberkuloza (MDR, XDR), mikobakterioze a u novije vrijeme i infekcije korona virusom. Nedostatak zdravstvenih resursa, loša higijenska praksa i neefikasni programi vakcinacije drže ove bolesti na vrhu liste uzroka smrti i trajnog invaliditeta.

### Koji su to najčešći izazovi i mogućnosti pulmologa u supsaharskoj Africi?

**ARI (akutne respiratorne infekcije)** su glavni i vodeći uzroci pojavljivanja u jedinicama, hitne službe, razlog prijema u bolnicu i smrti. Pneumonija i akutne respiratorne infekcije zauzimaju drugo mjesto na listi 10 vodećih uzroka smrti u Africi. Pneumokokna infekcija je glavni uzrok morbiditeta i smrtnosti u Africi kao i širom svijeta. Učestalost pneumonije stečene u zajednici među starijim osobama je 4 puta više nego među onima mlađim od 65 godina sa otprilike 3 epizode/1000 osoba između 65 i 69 godina sa eksponencijalnim porastom na 22 epizode/1000 osoba između 85 i 89 godina. Međutim, ne postoje politike ili programi vakcinacije odraslih u većini dijelova podsaharske Afrike i Afrike u cjelini.

### Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP)

Ranije poznata kao Pneumocystis carini pneumonija (PCP), najčešća je oportunistička infekcija kod osoba sa HIV infekcijom (8). Pneumocystis je prvi put privukao pažnju kao uzrok intersticijske pneumonije teško pothranjene i nedonoščadi tokom Drugog svjetskog rata u srednjoj i istočnoj Evropi. Prije 1980-te, manje od 100

slučajeva PJP je prijavljeno godišnje u Sjedinjenim Državama, koji su se javljali kod imunosupresivnih pacijenata (onkološki pacijenti koji su primali hemoterapiju i primaoci transplantiranih organa koji su primali imunosupresive).

PJP je danas jedan od nekoliko organizama za koje se zna da izazivaju oportunističke infekcije opasne po život kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom širom svijeta. Više od 100.000 slučajeva PJP prijavljeno je u prvoj deceniji epidemije HIV-a

Iako je zvanično klasifikovan kao gljivična upala pluća, PJP ne reaguje na antifungalni tretman.

Koji su to faktori rizika za PJP?

- Osobe sa HIV infekcijom čije CD4 + ćelije padaju ispod 200/ $\mu$ L i koje ne primaju PJP profilaksu, pacijenti sa HIV infekcijom, I nalazom drugih oportunističkih infekcija (npr. oralna kandidijaza) povećavaju rizik od PJP, bez obzira na CD4 + broj.) (20,21)
- Osobe s primarnim imunološkim nedostacima, uključujući neke oblike hipogamaglobulinemije (posebno nedostatak CD40-liganda, također poznat kao X-vezan hiper-IgM sindrom) i tešku kombinovanu imunodefijenciju (SCID)
- Osobe koje primaju dugotrajne imunosupresivne režime zbog poremećaja vezivnog tkiva, vaskulitisa ili transplantacije čvrstih organa (npr. srca, pluća, jetre, bubrega) (22).
- Osobe s hematološkim i nehematološkim malignitetima, uključujući solidne tumore i limfome (18).
- Osobe sa teškom pothranjenošću

Prije široke upotrebe visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART), PJP se javljao kod 70%-80% pacijenata sa HIV infekcijom. Učestalost PJP se smanjuje upotrebom PJP profilakse i HAART-a. PJP je i dalje najčešća oportunistička infekcija kod pacijenata sa HIV infekcijom. Pacijenti sa HIV infekcijom skloniji su recidivu PJP od pacijenata koji nisu zaraženi HIV-om.

Trenutno, učestalost dokumentovane infekcije Pneumocystis raste u Africi, pri čemu se Pneumocystis organizmi nalaze u do 80%





novorođenčadi sa upalom pluća koja imaju HIV infekciju. U supraharskoj Africi, tuberkuloza je česta koinfekcija kod osoba sa PJP. (20)

Simptomi pneumocystis jiroveci pneumonije (PJP) su nespecifični, kod pacijenata sa HIV infekcijom bolest može da teče subakutno i ima tendenciju da se pojavi mnogo kasnije, često nakon nekoliko sedmica od infekcije u poređenju sa PJP udruženim sa drugim imunokompromitujućim stanjima.

- Progresivna dispneja pri naporu (95%)
- Groznica (>80%)
- Neproduktivni kašalj (95%)
- Nelagoda u grudima
- Gubitak težine
- Jeza
- Hemoptize (rijetko)

Fizikalni nalaz je nespecifičan : hiposaturacija ,tahipneja, temperatura ,tahikardija, diskretni pukoti ali i potpuno normalan nalaz kod 50 % pacijenata.

Prije pojave AIDS-a, PJP je dijagnostikovao otvorenom biopsijom pluća.

Dugi niz godina metode izbora su rutinske metode , neinvazivne procedure- indukcija sputuma i bronhoalveolarna lavaza. Iako je za konačnu dijagnozu u pravilu potrebna identifikacija organizma, liječenje ne treba odlagati (18).

Radiografije grudnog koša su obavezne za početnu procjenu PJP-a. Često se desava da su radiografski nalazi grudnog koša potpuno normalni, čak kod 10 -30% simptomatskih pacijenata. Zato se u većini slučajeva za detaljniju klinicku procjenu preporučuje HRCT .

Karakterističan nalaz PJP-a na HRCT su difuzne obostrane konsolidacije po tipu “ mlijecnog stakla” koje odražavaju nakupljanje intraalveolarnog fibrina/ debrisa (slika 3,4).

Radioloske promjene se obično vide u bilateralnoj, simetričnoj, pretežno perihilarnoj distribuciji i može biti geografskog ili mozaičnog izgleda, sa područjima potpuno normalnog plućnog parenhima u blizini područja zahvaćenih pluća (slika 1,2).



Slika 1.



Slika 2.



Slika 3. 4. CT grudnog koša PJP pneumonije

Liječenje suspektne PJP kod kritično bolesnih visokorizičnih pacijenata, se može započeti prije nego što se dijagnostički proces završi.

Zavisno od stepena bolesti pri postavljanju dijagnoze i alveolarno-arterijskog gradijenta razlikujemo tri klinička oblika PJP :

- blaga (< 35 mm Hg),
- umjereno/teška (35-45 mm Hg)
- teška (>45 mm Hg).

Antibiotici se preporučuju za liječenje sva tri oblika - blage, umjerene ili teške PJP. Pokazalo se da je trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) je lijek izbora i jednako efikasan kao intraveniski pentamidin a učinkovitiji od drugih alternativnih režima liječenja. (23) . Parenteralna terapija se može razmotriti kod kritično oboljelih pacijenata ili kod onih sa gastrointestinalnim nuspojavama. Thomas i saradnici su objavili da je niža doza TMP-SMX (10 mg/kg/d) efikasna za PJP povezane sa HIV infekcijom i nosi manje nuspojava (13), ali

to još uvijek ne treba uzimati kao generalnu preporuku.

Preporuke su započeti TMP-SMX peroralno , u dozi od 1920 mg 3 puta dnevno ili 90 mg/kg/dan u 3 podijeljene doze (zaokružene na najbliže 480mg) 21 dan.

Teski oblici, kada je PaO<sub>2</sub> ≤9,3 kpa na sobnom vazduhu IV infuzija 120 mg/kg/dan tokom 3 dana ,potom smanjiti na 90 mg/kg/dan tokom 18 dana. Ukupna dnevna doza može biti podijeljeno u 3-4 doze.

Adjuvantnu terapiju kortikosteroidima treba započeti kod srednje teskog i teskog oblika ako je zasićenje O<sub>2</sub> <92% ili PaO<sub>2</sub> ≤9,3 kpa na sobnom vazduhu što je prije moguće i unutar 72 sata od pocetka PJP terapije

Preporučene doze prednizolona :

- 40 mg PO dva puta dnevno 5 dana
- 40 mg PO jednom dnevno 6-10 dana
- 20 mg PO dnevno 11-20 dana

Ekvivalentna doza metilprednizolona ima jednako dobar učinak te se može davati umjesto prednizolona kod onih pacijenata koji zahtijevaju intravensku terapiju.

TMP-SMX je poželjna početna terapija tokom trudnoće prema konsenzusnim smjernicama. Neonatologa treba obavijestiti ako se lijek koristi neposredno pred porođaj zbog mogućnosti hiperbilirubinemije i kernikterusa.

Za liječenje infekcija koje su rezistentne na TMP-SMX, kombinacija klindamicina i primaquina će vjerovatno biti efikasnija od intravenske primjene pentamidina. (22).

Atovaquone 750 mg peroralno dva puta dnevno može se davati kao alternativni tretman, ali je njegova upotreba kontraindikovana u trudnoći.

Preporučeno trajanje liječenja PJP je 21 dan kod pacijenata sa HIV infekcijom i 14 dana kod svih ostalih pacijenata. Pacijenti zaraženi HIV-om imaju tendenciju da imaju veće

opterećenje organizma i reaguju na liječenje sporije od pacijenata bez HIV infekcije i stoga im je potrebno duže trajanje terapije.

**ARI / ARDS kao komplikacija malarije**



Malarija je zarazna bolest crvenih krvnih zrnaca koju uzrokuje jednoćelijski organizam Plasmodium. Malarija se širi ubodom zaražene ženke komarca Anopheles, transfuzijom zaražene krvi ili injekcijskom iglom koju je prethodno koristila zaražena osoba. Četiri vrste parazita – Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium falciparum i Plasmodium malariae – mogu zaraziti ljude i uzrokovati malariju.

Simptomi obično počinju 10 do 35 dana nakon što komarac unese parazita u osobu. Često su prvi simptomi blaga groznica koja dolazi i prolazi, glavobolja, bolovi u mišićima i drhtavica, zajedno s opstim osjećajem bolesti (slabost). Ponekad simptomi počinju jakim drhtanjem i groznicom. Ovi simptomi traju 2 ili 3 dana i često se smatraju simptomima gripa. Sljedeći simptomi i oblici bolesti razlikuju se u četiri tipa malarije.

Falciparum može uzrokovati abnormalnu funkciju mozga, komplikaciju koja se zove cerebralna malarija. Simptomi uključuju groznicu od najmanje 40 C, jaku glavobolju, pospanost, delirijum i zbunjenost. Cerebralna malarija može dovesti do smrti. Najčešće se javlja kod novorođenčadi, trudnica i putnika koji putuju u područja visokog rizika.

Kod svih vrsta malarije, ukupni broj bijelih krvnih zrnaca je obično normalan, ali se povećava broj limfocita i monocita. Obično, ako se malarija ne liječi, javlja se blaga žutica, a slezina i jetra se povećavaju. Hipoglikemija) može biti posebno izraženo kod osoba koje imaju veliki broj parazita.

Ponekad malarija traje sve dok postoji i mali broj parazita u krvi. Simptomi su apatija, povremene glavobolje, mučnina, slab apetit, umor i napadi tremora i groznice. Simptomi su mnogo blaži i napadi ne traju dugo kao prvi napad.

Ako se pacijent ne liječi, simptomi malarije vivax, ovale ili malarije spontano nestaju u roku od 10 do 30 dana, ali se mogu vratiti u različitim periodima. Neliječena falciparum malarija dovodi do smrti u oko 20% slučajeva.

Crna mokraćna groznica je rijetka komplikacija malarije uzrokovana pucanjem (rupturom) velikog broja eritrocita. Kada eritrociti puknu, haemoglobin se oslobađa u krv i zatim izlučuje urinom, boji urin u tamnu boju. Crna mokraćna groznica se javlja gotovo isključivo kod osoba s hroničnom malarijom

falciparum, posebno kod onih koji su liječeni kininom.



Slika 5.



Slika 6.

Zahvaćenost pluća u malariji je prepoznata već više od 200 godina, ali znanje o njoj patogenezi i liječenju je ograničeno.

Plućni edem je najteži oblik zahvaćenosti pluća (slika 5,6).

Respiratorni distress se razvija kod do 25% odraslih i 40% djece s teškom falciparum malarijom. Njegovi različiti uzroci uključuju respiratornu kompenzaciju metaboličke acidoze, nekardiogeni plućni edem, prateću upalu pluća i tešku anemiju.

Pacijenti s teškom falciparum, vivax i knowlesi malarijom mogu razviti akutnu respiratornu infekciju (ALI) i ARDS, često nekoliko dana nakon liječenja antimalarijskim lijekovima. Učestalost ARDS-a za teški Plasmodium falciparum, su 5%



do 25% kod odraslih i do 29% kod trudnica; ARDS je rijedak kod male djece.

Patofiziologija ARDS-a je usmjerena na povećanu propustljivost kapilara uzrokovanu upalom ili oštećenje endotela što dovodi do difuznog oštećenja alveola koje se može nastaviti nakon uklanjanja parazita. Uloga sekvestracije parazita u plućnoj mikrovaskulaturi je nejasna, jer se sekvestracija intenzivno javlja u *P. falciparum*, manje u *P. knowlesi*, a nije uvjerljivo prikazana u *P. vivaxu*.

Plućni edem se najčešće opisuje kod osoba smanjenog imuniteta sa infekcijom Plasmodium falciparum kao deo teške sistemskog oštećenja ili kao glavna karakteristika akutne malarije.

Klinički, pacijenti obično imaju akutni nedostatak daha koji može brzo napredovati u respiratornu insuficijenciju bilo pri prezentaciji bolesti ili par dana nakon liječenja kada dolazi do kliničkog poboljšanja i pada parazitemije. Trudnice su posebno sklone razvoju plućnog edema.

Malarija falciparum s teškom metaboličkom acidozom ili akutnim plućnim edemom može se manifestovati kliničkom slikom pneumonije sa simptomima tahipneje, interkostalnog uvlačenja, vizingom ili inspiratornim pukotima. To dovodi do dijagnostičke konfuzije i neadekvatnog liječenja.

Optimalno liječenje ALI/ARDS-a izazvanog malarijom uključuje rano prepoznavanje i dijagnozu. Uvek se mora posumnjati na malariju kod putnika koji se vraćaju iz zemlje endemske malarije sa akutnom febrilnom bolešću.

Međutim, smrtnost ostaje visoka, čak i u slučaju brzog davanja odgovarajuće antimalarijske hemoterapije.

Metabolička acidoza je važan prediktor smrtnog ishoda kod teške malarije (25). Smatra se da hipoperfuzija doprinosi lošoj perfuziji tkiva i povećanju stope anaerobne glikolize koja rezultira metaboličkom acidozom. (27).

Pretpostavlja se da bi liječenje hipovolemije intravenskom tečnom reanimacijom moglo, stoga, ispraviti acidozu i eventualno poboljšati ishode (28,29). Međutim, kod malarije je acidoza vjerovatno multifaktorska, a ne objašnjava se jednostavno hipovolemijom. Osim toga, postoje stvarni rizici da bi reanimacija tecnoscju, u kontekstu teške malarije, mogla biti povezana sa važnim štetnim efektima. Na primjer, brzo proširenje volumena može pogoršati intrakranijalnu

hipertenziju povezanu s cerebralnom malarijom, što dovodi do povećanog rizika od cerebralne hernije. Osim toga, u kontekstu akutnog respiratornog distres sindroma brza infuzija intravenske tekućine može biti smrtonosna. Stoga je uloga reanimacije nadoknadom tecnosti u teškoj malariji složena i kontroverzna

Budući da nedostaju rani markeri ALI /ARDS-a, za oživljavanje tecnoscju u teškoj malariji treba slijediti staru izreku "održavajte pacijenta suvim".

Upotreba invazivne i neinvazivne ventilacije je pomogla da se smanji smrtnost od ALI/ARDS-a izazvanog malarijom, ali se ne preporučuje permisivna hiperkapnija kod pacijenata bez svijesti jer se kod cerebralne malarije može pojaviti povećani intrakranijalni pritisak i cerebralni otok.

Malarija se mora liječiti efikasnim lijekovima, ali trenutni izbori su mali: npr. parenteralni artemisinini, intravenski kinin ili kinidin. Najbolji antimalarijski tretman teške malarije je IV Artesunat, nedavno ispitivanje kod odraslih pokazalo je da intravenski artesunat smanjuje tešku smrtnost od malarije za trećinu u poređenju sa odraslima koji su liječeni intravenskim kininom. Pacijente treba zbrinuti na odjelu intenzivne njege, a posebnu pažnju treba obratiti na energično liječenje drugih teških komplikacija malarije, posebno kome i akutnog zatajenja bubrega.

ALI/ARDS također može biti udružen sa bakterijskom sepsom koja možda nije klinički očigledna. Uprkos optimalnom liječenju, prognoza teške malarije s ARDS-om je loša.

Malarija falciparum s teškom metaboličkom acidozom ili akutnim plućnim edemom može se manifestovati kliničkom slikom pneumonije sa simptomima tahipneje, interkostalnog uvlačenja, vizingom ili inspiratornim pukotima. To dovodi do dijagnostičke konfuzije i neoptimalnog liječenja.

### **Infekcija Mycobacterium avium kompleksom (MAC)**

Infekcija Mycobacterium avium kompleksom (MAC), takođe poznat kao mycobacterium avium-intracellulare (MAI) uzrokuje hronične plućne bolesti. MAC se javlja u prirodnom okruženju i čini se da su uobičajeni izvor infekcije voda, tlo ili prašina, a prijenos s čovjeka na čovjeka smatra se neuobičajenim.



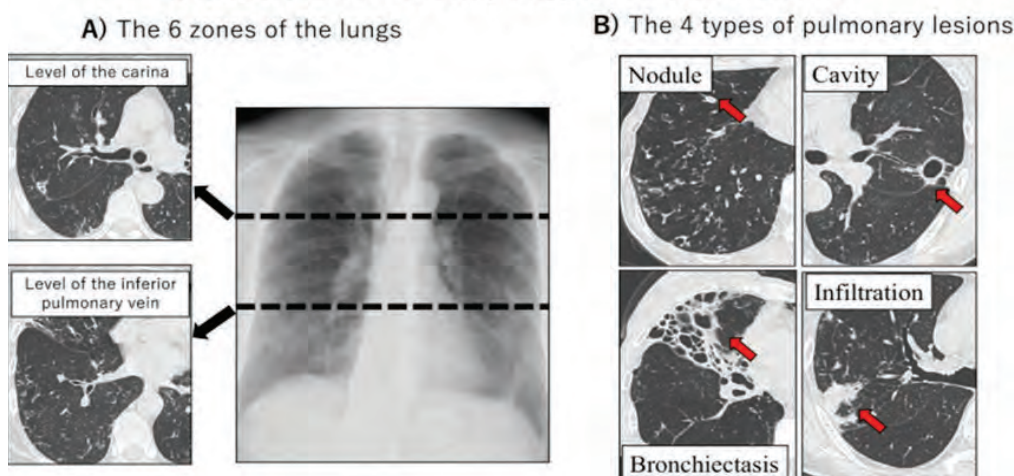
Kao oportunistički patogen, MAC uzrokuje diseminovanu bolest kod imuno-kompromitovanih domaćina, kao što su osobe sa HIV infekcijom. MAC se sastoji se od dvije vrste mycobacterium, *M avium* i *M intracellulare* (42). Iako se izolati MAC-a mogu identificirati kao *M avium* ili *M intracellulare* molekularnim tehnikama (43), nema prognostičke ili tretmanske prednosti za to.

Kod ljudi, MAC obično uzrokuje tri sindroma bolesti:

- plućnu bolest,
- cervikalni limfadenitis
- diseminovanu bolest (44,45).

Četvrti sindrom, hipersenzitivni pneumonitis je opisan i povezan s korištenjem hidromasažne kade.

#### Scoring for disease severity using characteristic lesions



Slika 7. Karakteristične promene i tipična mjesta MAC infekcije

Kao oportunistički patogen, MAC uzrokuje diseminovanu bolest kod imuno-kompromitovanih domaćina, kao što su osobe sa HIV infekcijom. MAC se sastoji se od dvije vrste mikobakterija - *M avium* i *M intracellulare* (42). Iako se izolati MAC-a mogu identificirati kao *M avium* ili *M intracellulare* molekularnim tehnikama (43), nema prognostičke ili tretmanske prednosti za to.

Kod ljudi, MAC obično uzrokuje tri sindroma bolesti:

- plućnu bolest,
- cervikalni limfadenitis
- diseminovanu bolest (44,45).

Četvrti sindrom - hipersenzitivni pneumonitis je opisan i povezan s korištenjem hidromasažne kade.

Pacijenti sa hroničnim bolestima pluća, kao što je neaktivna tuberkuloza (TB), hronična

opstruktivna plućna bolest ili cistična fibroza, ponekad razviju plućnu MAC infekciju što se može objasniti značajnim oštećenjem lokalnog, celularnog imuniteta u plućima.

Pojedinci bez ikakvog očitog imunosupresivnog stanja ili bilo kakvih dokaza o prethodnoj plućnoj bolesti, obično su žene srednjih i starijih godina, koje razvijaju plućne MAC infekcije.

Razlikujemo dva fenotipa ove bolesti, iako postoji značajno preklapanje.

- nodularno/bronhiektatični fenotip je češći kod mršavih, sredovečnih do starijih žena bez prethodno poznate plućne bolesti, iako se tokom evaluacije često pronađu bronhiektazije. Ovaj sindrom se ponekad naziva „sindrom Lady Windermere” glavni lik u drami Oscara Wildea
- fibrokavitarni

Kašalj i iskašljavanje su uobičajeni, često praćeni umorom, gubitkom težine te subfebrilitetom. Bolest može sporo napredovati ili mirovati dugo vremena. Može se razviti respiratorna insuficijencija i tvrdokorne hemoptizije.

RTG nalazi su slični onima kod plućne TBC iako su kaverne obično tankih zidova a pleuralni izliv je rijedak. Kod većine pacijenata, radiografski nalaz može biti u vidu malih centrilobularnih čvorova koji odgovaraju žarištima granulomatozne upale i mogu se vidjeti bronhiektazije srednjeg reznja, lingularnog segmenta i drugih reznjeva (slika 7).

Ove lezije se često šire, uzrokujući oštećenje plućne funkcije i, u teškim slučajevima gdje je liječenje teško, može doći do smrtnog ishoda (46). Takozvani "stablo i pupoljak" infiltrati, koji se vide na CT-u toraksa, karakteristični su za MAC bolest.

Pregled sputuma i kultura provode se radi dijagnostikovanja MAC-a i razlikovanja MAC infekcije od tuberkuloze kao i određivanje osjetljivosti na lijekove može ali se može napraviti samo u visokospecijaliziranim laboratorijima.

Za MAC, osjetljivost na klaritromicin je prediktor terapijskog odgovora. ATS i Američko društvo za infektivne bolesti (IDSA) trenutno preporučuju većini pacijenata sa nodularnom/bronhiektatičnom bolešću tri puta sedmično režim klaritromicina (1000 mg) ili azitromicina (500 mg)+ rifampicin (600 mg) + etambutol. (25mg/kg). Za pacijente s fibrokavitarnom MAC bolešću pluća ili teškom nodularnom/bronhiektatičnom bolešću, dnevni režim klaritromicina (500–1000 mg) ili azitromicina (250 mg), rifampina (600 mg) ili rifabutina (150–300 mg) i etambutol mg/kg, uz razmatranje tri puta sedmično amikacin ili streptomycin na početku terapije. Generalno MAC infekcija se liječi dnevnom dozom od 3 antimikrobna lijeka najmanje 12 mjeseci nakon konverzije kulture sputuma. Obično korišteni lijekovi prve linije uključuju makrolide (azitromicin ili klaritromicin), etambutol i rifamicin (rifampin ili rifabutin).

### Kriptokokna pneumonija

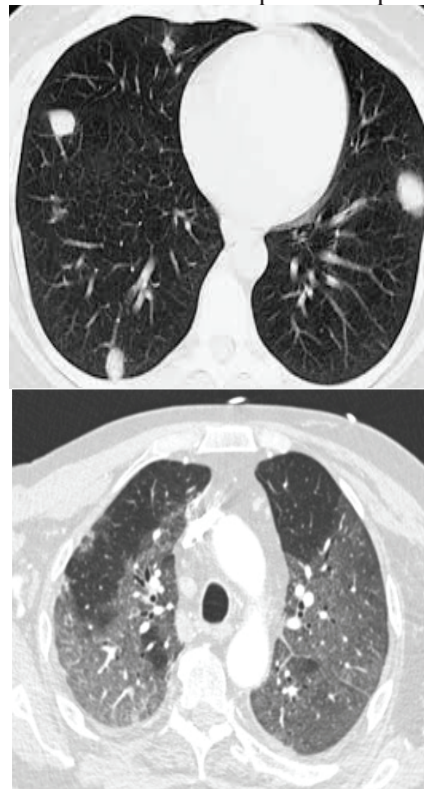
Kriptokokoza je plućna ili diseminovana infekcija koja nastaje udisanjem zemlje zagađene inkapsuliranim kvasnicama *Cryptococcus neoformans*. Simptomi su kao kod pneumonije,

meningitisa ili zahvaćanja kože, kostiju ili unutarnjih organa. Dijagnoza se postavlja klinički i mikroskopski, a potvrđuje kulturama.

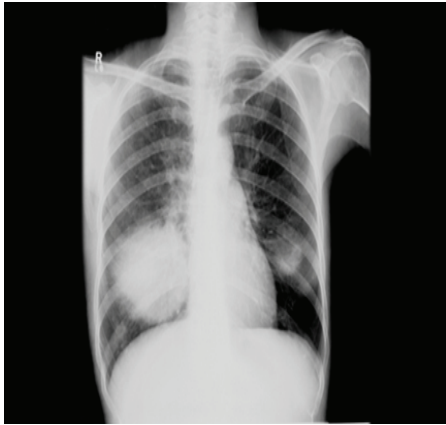
Kriptokokoza je oportunistička infekcija koja ukazuje na AIDS, iako su pacijenti s Hodgkinovim limfomom, drugim limfomima ili sarkoidozom i oni na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima takođe pod povećanim rizikom.

Infekcije kod imunokompetentnih pacijenata prolaze spontano i imaju subakutni ili hronični tok. Progresivna diseminacija se javlja vrlo rijetko kod onih koji nisu očigledno imunosupresivni, češće kod muškaraca starijih od 40 godina. Infekcija je u početku lokalizovana i postaje diseminovana zavisno od imunološkog statusa pojedinca.

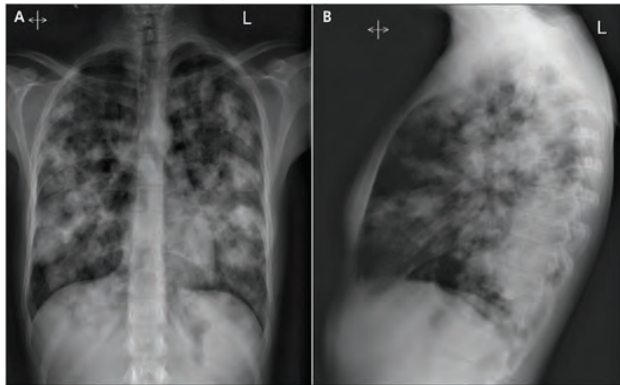
Slika 8. Nodularni oblik plućne kriptokokoze



Slika 9. Plućna kriptokokoza



Slika 10.



Slika 11.

Plućna kriptokokoza kod pacijenata sa AIDS-om ima tendenciju da se manifestuje kao diseminovana intersticijska pneumonija sa povećanjem limfnih čvorova (50, 51)

Kod imunokompetentnih osoba infekcija je indolentnija sa slikovnim manifestacijama koje se kreću od jednostrukih ili višestrukih nodusa, ponekad konsolidacija nalik masi (slika 8,9,10,11).

Plućna kriptokokoza se obično manifestuje asimptomatskim primarnim lezijama pluća koje se spontano povlače. Kod imunokompetentnih osoba, ove izolirane plućne lezije ponekad se spontano povuku bez diseminacije, čak i bez antifungalne terapije. Upala pluća obično uzrokuje kašalj i druge nespecifične respiratorne simptome. Međutim, kriptokokna infekcija pluća kod AIDS-a može se manifestirati kao teška, progresivna upala pluća s akutnom dispnejom i radiološkim nalazima koji upućuju na infekciju *Pneumocystis carini*.

Dermatološki oblik je najčešći i manifestuje se pustularnim, papularnim, nodularnim ili ulcerisanim

lezijama, koje ponekad podsećaju na akne, molluscum contagiosum ili karcinom bazalnih ćelija. Fokusi diseminacije mogu se pojaviti i u potkožnim čvorovima, krajevima dugih kostiju, zglobovima, jetri, slezeni, bubrezima, prostati i drugim tkivima. Ove lezije obično uzrokuju malo ili nimalo simptoma. Zahvaćena tkiva obično sadrže cistične formacije kvasca koje imaju želatinozni izgled zbog akumuliranog kriptokoknog kapsularnog polisaharida, ali imaju minimalne ili nikakve akutne upalne promjene, posebno u mozgu. Rijetko se javlja pijelonefritis s papilarnom nekrozom bubrega.

Dijagnoza se zasniva na patološkim nalazima (uzimanje uzoraka limfnih čvorova). Histopatološka dijagnoza se postavlja identifikacijom inkapsuliranih oblika kvasca unutar upalnog plućnog tkiva. Za postavljanje dijagnoze takođe se koristi test serumskog kriptokoknog antigena i bronhoalveolarno ispiranje s kulturom.

Antifungalna terapija je način liječenja; međutim ponekad kod nekih pacijenata može biti potrebna resekcija u zavisnosti od težine i progresije bolesti.

U početku se daje amfotericin B u dozi od 0,7-1 mg/kg/d tokom 2 nedelje, sa ili bez flucitozina u dozi od 100 mg/kg/d u 4 podeljene doze, nakon čega sledi flukonazol u dozi od 400 mg/d u trajanju od najmanje 8 -10 nedelja.

Dodavanje flucitozina amfotericinu B dovodi do bržeg uklanjanja sposobnog kvasca iz cerebrospinalne tečnosti (CSF) nego što se to vidi sa samim amfotericinom B ili amfotericinom B i flukonazolom.

Međutim, pacijenti se mogu uspješno liječiti bez dodavanja flucitozina (i njegove potencijalne toksičnosti). Toksični potencijal flucitozina se povećava kod pacijenata koji imaju disfunkciju bubrega iz bilo kojeg uzroka. U studiji iz 2016. na pacijentima sa kriptokoknim meningitisom povezanim sa AIDS-om, dodatak deksametazona nije smanjio mortalitet, bio je povezan sa više neželjenih događaja i invaliditeta i rezultirao je sporijim uklanjanjem kriptokoka iz kičmene tečnosti (49).

Alternativne početne terapije uključuju lipidne formulacije amfotericina B u dozama od 4-6 mg/kg dnevno tokom 3 sedmice. Flukonazol u dozama u rasponu od 400-800 mg dnevno plus flucitozin je još jedna opcija kod pacijenata koji ne mogu



tolerisati amfotericin B. Međutim, kombinacija flukonazola i flucitozina je klinički inferiorna u odnosu na terapiju baziranu na amfotericinu B. Inicijalnu terapiju treba smatrati uspješnom tek nakon što je kultura likvora negativna na kriptokokne organizme i kada pacijent ima značajno kliničko poboljšanje.

Smjernice preporučuju da se početna terapija prati terapijom održavanja upotrebom flukonazola u dozi od 200 mg/d doživotno. (61). U studiji pacijenata u fazi održavanja terapije, itrakonazol je bio inferioran u odnosu na flukonazol. Ista studija je pokazala da nema jasne koristi kada je flucitozin dodan dvonedeljnom početnom kursu amfotericina B.

Smjernice podržavaju prekid supresivne terapije za kriptokoknu bolest ako broj CD4 ostane veći od 200 ćelija/ $\mu$ L, ali ponovno uvođenje ako Broj CD4 opada na manje od 200 ćelija/ $\mu$ L.

Smjernice objavljene nekoliko godina kasnije podržavaju prekid supresivne terapije kada broj CD4 ćelija pređe 100 ćelija/ $\mu$ L, a virusno opterećenje HIV-a nije detektirano ili je vrlo nisko duže od 3 mjeseca. Međutim, treba razmotriti ponovno uspostavljanje terapije održavanja ako broj CD4 ćelija padne na manje od 100 ćelija/ $\mu$ L (58).

Iako noviji lekovi triazol, posakonazol i vorikonazol, pokazuju in vitro aktivnost protiv C neoformansa, klinički podaci ostaju ograničeni.

Kod pacijenata kojima je potrebna doživotna supresivna terapija, oralni flukonazol je bio bolji od terapije amfotericinom B koji se daje sedmično u dozi od 1 mg/kg intravenozno 1-3 puta sedmično.

## TUBERKULOZA

Afrika je dom za više od milijardu ljudi i neproporcionalno je pogođena tuberkulozom sa 2,6 miliona od 10,4 miliona globalnih slučajeva tuberkuloze, što ovaj kontinent čini ključnim geografskim područjem za zdravstvene intervencije. (67). Globalno, TB je odgovorna za više izgubljenih godina zdravog života (2,5% svih godina života prilagođenih invalidnosti nego bilo koja druga zarazna bolest.

Nevideni rast epidemije tuberkuloze u Africi može se pripisati nekoliko faktora, od kojih je najvažniji epidemija HIV-a. (70). Broj slučajeva tuberkuloze se ekstremno povećao u zemljama

istočne i supsaharske Afrike koje su najviše pogođene HIV-om (67,68).

Ljudi zaraženi HIV-om podložniji su novim tuberkuloznim infekcijama i ponovnoj infekciji, te češće i brže napreduju u očiglednu bolest, međutim, rizik od razvoja aktivne bolesti raste kako broj CD4+ ćelija opada.

Tuberkuloza je vodeći uzrok smrti HIV pozitivnih ljudi. U 2016. godini 10,4 miliona ljudi oboljelo je od tuberkuloze. Četvrtina tih ljudi je iz Afrike (2,5 miliona ljudi). Iste godine, 1,7 miliona umrlo je od tuberkuloze na globalnom nivou, sa 417.000 smrtnih slučajeva (preko 25%) iz afričkog regiona. Između 2000. i 2014. godine, 10 miliona života je spašeno u afričkom regionu kroz pravovremenu dijagnozu i liječenje tuberkuloze. Zaustavljanje epidemije tuberkuloze do 2030. je među zdravstvenim ciljevima SDG (Sustainable Development Goals). Prosečan životni vek HIV pozitivnih osoba koji je kako se tvrdi u izveštaju programa UN za HIV i AIDS (UNAids), danas je 55 godina, što je 19 godina duže nego 2001.

Rastuci broj ponavljanih TB infekcija, MDR i XDR, troksovi lečenja, dugotrajna terapija, kompleksnog liječenja TB i AIDS-a istovremeno, vrlo često udruženih sa profesionalnim plućnim bolestima i drugim oportunističkim infekcijama, trajnim oštećenjem plućnog parenhima invaliditetom, trajna posljedična hronična respiratorna insuficijencija su svakodnevni izazovi.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Brojni faktori se pripisuju rastućem problemu respiratornih bolesti u Africi. To uključuje biološke, političke, ekonomske, ekološke, socio-kulturne, tehnološke pokretače i druge pre svega društvene determinante i nejednakosti.

Pluća su, možda više nego bilo koji drugi organski sistem, pogođena siromaštvom, zanimanjem i ličnim navikama. Povezanost tuberkuloze i pneumokonioze među rudarima, sve veća prevalenca astme, hronične opstruktivne bolesti i raka pluća povezanih s pušenjem i izloženošću toksičnim supstancama je problem u svim djelovima svijeta.

Ono što čini afrički kontinent drugačijim je i dalje aktuelna dvostruka epidemija tuberkuloze i infekcija povezanih s virusom humane imunodeficijencije. (HIV). Blagovremena



dijagnostika, ispravan pristup liječenju u skladu sa smjericama i mogućnostima predstavlja najveći izazov u svakodnevnom radu pulmologa u podsaharskoj Africi.

#### LITERATURA:

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250–252.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. [www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf) Date last accessed: July 7, 2011. REVIEW: PULMONARY INFECTIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS N. BENITO ET AL. 740 VOLUME 39 NUMBER 3 EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
3. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, et al. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20: 1095–1107.
4. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. N Engl J Med 1997; 33: 1531–1532.
5. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. Curr HIV Res 2009; 7: 224–230.
6. Mugavero MJ. Improving engagement in HIV care: what can we do? Top HIV Med 2008; 16: 156–161.
7. Afessa B, Greaves W, Gren W, et al. Autopsy findings in HIV-infected inner city patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 132–136. 8 Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes
8. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis 2002;8:891-Lundgren JD, Barton SE, Lazzarin A, et al.
9. Factors associated with the development of Pneumocystis carinii pneumonia in 5,025 European patients with AIDS. AIDS in Europe Study Group. Clin Infect Dis 1995;21:106-13.
10. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of Pneumocystis carinii pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. AIDS 2000;14:2559-66.
11. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Chest 2001;120:1888-93.
12. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of Pneumocystis carinii. Microbes Infect 2002;4:95-103.
13. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-98.
14. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. Ann Intern Med 1996;124:792-802.
15. Medina I, Mills J, Leoung G, et al. Oral therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. N Engl J Med 1990;323:776-82.
16. Wislez M, Bergot E, Antoine M, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for Pneumocystis carinii pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:847-51.
17. Dean GL, Williams DI, Churchill DR, Fisher MJ. Transient clinical deterioration in HIV patients with Pneumocystis carinii pneumonia after starting highly active antiretroviral therapy: another case of immune restoration inflammatory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1670.
18. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America.



- Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-8):1-52.
19. Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis* 1995;20:849-53.
  20. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996;156:177-88.
  21. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
  22. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001;344:168-74.
  23. Piola P, Nabasumba C, Turyakira E, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2010 Nov. 10(11):762-9. [QxMD MEDLINE Link].
  24. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012 May. 12(5):388-96. [QxMD MEDLINE Link].
  25. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15. 46(2):165-71. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  26. Marchand RP, Culleton R, Maeno Y, Quang NT, Nakazawa S. Co-infections of *Plasmodium knowlesi*, *P. falciparum*, and *P. vivax* among Humans and *Anopheles dirus* Mosquitoes, Southern Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jul. 17(7):1232-9. [QxMD MEDLINE Link].
  27. William T, Menon J, Rajahram G, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jul. 17(7):1248-55. [QxMD MEDLINE Link].
  28. Malaria Surveillance — United States, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. Available at [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6102a1.htm?s\\_cid=ss6102a1\\_e](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6102a1.htm?s_cid=ss6102a1_e). Accessed: March 1, 2012.
  29. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. Available at <http://www.cdc.gov/malaria>. Accessed: Sep 15, 2011.
  30. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jun. 12(6):457-68. [QxMD MEDLINE Link].
  31. Trape JF, Tall A, Diagne N, et al. Malaria morbidity and pyrethroid resistance after the introduction of insecticide-treated bednets and artemisinin-based combination therapies: a longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Dec. 11(12):925-32. [QxMD MEDLINE Link].
  32. [Guideline] Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Parker-Williams J, Chiodini P. General Haematology Task Force. Guideline for laboratory diagnosis of malaria. London (UK): British Committee for Standards in Haematology. 2007;19. [Full Text].
  33. Bailey JW, Williams J, Bain BJ, et al. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2013 Dec. 163(5):573-80. [QxMD MEDLINE Link].

34. Rapid diagnostic tests for malaria ---Haiti, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Oct 29. 59(42):1372-3. [QxMD MEDLINE Link].
35. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Dec. 77(6 Suppl):119-27. [QxMD MEDLINE Link].
36. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Malaria Rapid Diagnostic Test. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5627a4.htm>. Accessed: September 30, 2011.
37. de Oliveira AM, Skarbinski J, Ouma PO, et al. Performance of malaria rapid diagnostic tests as part of routine malaria case management in Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Mar. 80(3):470-4. [QxMD MEDLINE Link].
38. Polley SD, Gonzalez IJ, Mohamed D, et al. Clinical evaluation of a loop-mediated amplification kit for diagnosis of imported malaria. *J Infect Dis.* 2013 Aug. 208(4):637-44. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text]
39. d'Acromont V, Malila A, Swai N, et al. Withholding antimalarials in febrile children who have a negative result for a rapid diagnostic test. *Clin Infect Dis.* 2010 Sep 1. 51(5):506-11. [QxMD MEDLINE Link].
40. Mens P, Spieker N, Omar S, Heijnen M, Schallig H, Kager PA. Is molecular biology the best alternative for diagnosis of malaria to microscopy? A comparison between microscopy, antigen detection and molecular tests in rural Kenya and urban Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2007 Feb. 12(2):238-44. [QxMD MEDLINE Link].
41. [Guideline] Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC Recommendations for Using Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Pregnant Women in the United States. Available at [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6714a4.htm?s\\_cid=mm6714a4\\_e#contribAff](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6714a4.htm?s_cid=mm6714a4_e#contribAff). April 2018; Accessed: April 13, 2018.
42. Colombo RE, Hill SC, Claypool RJ, Holland SM, Olivier KN. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest.*2010; 137:629-634.
43. Kikuchi T, Kobashi Y, Hirano T, Tode N, Santoso A, Tamada T, Fujimura S, Mitsuhashi Y, Honda Y, Nukiwa T, Kaku M, Watanabe A, Ichinose M. *Mycobacterium avium* genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. *Clin. Microbiol. Infect.*2014; 20:256-262.
44. Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Kato Y, Oka M. Relationship between clinical efficacy for pulmonary MAC and drug-sensitivity test for isolated MAC in recent 6-year period. *J. Infect. Chemother.*2012; 18:436-443.
45. KohWJ, Jeong B-H, Jeon K, Lee NY, Lee KS, Woo SY, Shin SJ, Kwon OJ. Clinical significance of differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in M. avium complex lung disease. *Chest.*2012; 10:1378.
46. Wallace RJ Jr., Zhang Y, Brown BA, Dawson D, Murphy DT, Wilson R, Griffith DE: Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158:1235-1244.
47. Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Yakrus MA, Wilson RW, Mann L, Couch L, Girard WM, Griffith DE. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis. *J. Infect. Dis.* 2002; 186:266-273.
48. Mcshane, PJ and Glassroth, Jeffrey. Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria:Current State and New Insights. *Chest.* 2015; 148(6): 1517-27. PMID: 26225805



49. Woodring JH, Ciporkin G, Lee C, Worm B, Woolley S. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Roentgenol* 1996; 31: 67–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 369–80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Duperval R, Hermans PE, Brewer NS, Roberts GD. Cryptococcosis, with emphasis on the significance of isolation of *Cryptococcus neoformans* from the respiratory tract. *Chest* 1977; 72: 13–19. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Patz EF, Goodman PC. Pulmonary cryptococcosis. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 51–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 794–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Friedman EP, Miller RF, Severn A, Williams IG, Shaw PJ. Cryptococcal pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Radiol* 1995; 50: 756–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Lacomis JM, Costello P, Vilchez R, Kusne S. The radiology of pulmonary cryptococcosis in a tertiary medical center. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 139–48. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 330–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Fox DL, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: CT findings in 12 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 622–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Song KD, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Yi CA, et al. Pulmonary cryptococcosis: imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean J Radiol* 2010; 11: 407–16. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Hatcher CR, Sehdeva J, Waters WC, Schulze V, Symbas P, Logan WD, et al. Primary pulmonary cryptococcosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 39–49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Gordonson J, Birnbaum W, Jacobson G, Sargent EN. Pulmonary cryptococcosis. *Radiology* 1974; 112: 557–61.
61. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Respir Med* 2006; 100: 807–12.
62. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006; 129: 333–40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Houry MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman CE. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 893–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236: 326–31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Mole TM, Glover J, Sheppard MN. Sclerosing mediastinitis: a report on 18 cases. *Thorax* 1995; 50: 280–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, Watcharananan SP, Incharoen P. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 438–46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. WHO report 2007: global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376.)



68. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:
69. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet* 2002;360:985-990
70. Dowdy DW, Chaisson RE, Moulton LH, Dorman SE. The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV: a mathematic model. *AIDS* 2006;20:751-76

---

**Summary:** *Among infectious respiratory diseases in sub-Saharan Africa, the most important are acute respiratory tract infections (ARI), which are the second leading cause of death on the African continent, followed by tuberculosis, opportunistic infections, pneumocystis jiroveci and other mycobacteriosis, and more recently, corona virus infections. Despite the fact that sub-Saharan Africa contains only about 11% of the world's population, this region is the world's epicenter of HIV/AIDS.*

*UNAIDS estimates that at the end of 2001, there were 40 million people living with HIV/AIDS, of which 28.5 million were from sub-Saharan Africa. About 70% of patients with HIV have pulmonary complications during the evolution of the disease, mostly of infectious etiology. Infections of the lower respiratory tract are 25 times more common in patients with HIV than in the general community. Currently, AIDS-related lung infections remain the leading cause of morbidity and mortality. Lack of health care resources, poverty, poor hygiene, and ineffective vaccination programs keep these diseases at the top of the list of causes of death and permanent disability.*

**Key words:** *lung infections, AIDS, tuberculosis, opportunistic infections, mycobacteriosis*

---

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Novi Sada, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

<sup>2</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija



## IMUNOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA SA METASTAZAMA U JETRI

Milan Rančić<sup>1</sup>, Andrija Rančić<sup>2</sup>

**Sažetak:** Nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) je najčešći histološki tip karcinoma pluća koji se javlja u 85% slučajeva. Aktuelni terapijski pristupi su u velikoj meri poboljšali prognozu ove bolesti. U dosadašnjim ispitivanjima i primeni posebno značajni rezultati postignuti su primenom inhibitora kontrolnih tačaka (immune checkpoint inhibitor-ICI) koji su u stanju da pokrenu imuni odgovor domaćina uklanjanjem imunosupresije u tumorskom mikrookruženju. Uprkos značajnom poboljšanju preživljavanja primenom ICI, identifikovanje populacije koja može imati koristi od imunoterapije je i dalje izazov. Posebna populacija od interesa su pacijenti sa metastazama karcinoma pluća, od kojih su pacijenti sa metastazama u jetri sa posebno lošom prognozom. Učestalost metastaza u jetri sa oko 20% je na trećem mestu svih metastatskih lokalizacija. Rezultati lečenja iz kliničkih studija i realne kliničke prakse ukazuju da su metastaze u jetri faktor loše prognoze, a takođe i prediktor terapijskih neefikasnosti. U poređenju sa populacijom pacijenata bez metastaza ova subgroupa pacijenata ima lošije terapijske ishode. Na koji način deluju ICI i kakav je učinak ICI na ukupno preživljavanje kod postojanja metastaza u jetri je još uvek nepotpuno razjašnjen problem. Kako metastaze u jetri moduliraju sistemski antitumorski imunitet i koji su mehanizmi otpornosti imunog mikrookruženja jetre na ICI nije u potpunosti razjašnjeno. Patofiziološki mehanizmi imunog odgovora u jetri su specifični, a rezultati efikasnosti i bezbednosti primene ICI iz brojnih studija često kontraverzni.

**Ključne reči:** nemikrocelularni karcinom pluća, metastaze u jetri, imunoterapija

### UVOD

Karcinom pluća je najčešći maligni tumor i vodeći uzrok smrtnih slučajeva od raka sa oko 2,1 milion dijagnostikovanih i 1,8 milion smrtnih slučajeva globalno na godišnjem nivou (1,2). Nesitnoćelijski karcinom (NSCLC) je najčešći tip tumora pluća i čini oko 85% svih slučajeva u većini svetskih regiona (3). Usled relativno kasne pojave tegoba često se dijagnostikuje uznapredovala bolest (4). U trenutku dijagnostike oko 40% pacijenata ima metastaze na nekom organu, i to najčešće u jetri. Među različitim vrstama metastaza, metastaze u jetri se javljaju u približno 15% metastatskog NSCLC sa najgorom prognozom. (5) Razlog ovome je njen položaj i obilno snabdevanje krvlju velikim krvnim sudovima, zbog čega predstavlja predilekciono mesto za širenje tumora (6). Pacijenti sa metastazama u jetri imaju lošu prognozu i preživljavanje od svega 6 meseci. Pored jetre, karcinom pluća često daje moždane (u oko 39%) i koštane (u oko 34% slučajeva) metastaze. (7,8) Ove dve lokalizacije su najčešće i danas predstavljaju veliki terapijski izazov u lečenju odmaklog stadijuma karcinoma pluća. Imunoterapija

inhibitorima kontrolnih tačaka (ICI) donosi transformativni napredak u lečenju karcinoma pluća, međutim, dosta je podataka iz kliničkih istraživanja koji dokazuju da populacija metastaza u jetri slabo reaguje na imunoterapiju. Da li i kako imunoterapija deluje kod pacijenata sa NSCLC sa metastazama u jetri je veliki i nerešeni izazov. Kako metastaze u jetri moduliraju sistemski antitumorski imunitet i koji su mehanizmi rezistencije imunološkog mikrookruženja jetre još uvek nije razjašnjeno.

### Uticaj metastaza u jetri na imuni odgovor

Jetra je sastavljena od 80% hepatocita i 20% neparenhimskih ćelija. Metastaze karcinoma pluća prodiru u jetru preko portne cirkulacije i prolaze kroz četiri faze: mikrovaskularna faza, ekstravaskularna/preangiogena faza, angiogena faza i faza rasta. (9) U mikrovaskularnoj fazi Kupferove ćelije fagocituju tumorske ćelije i pokreću inflamatorni odgovor, koji vrši stimulaciju sinusnih ednotelnih ćelija (LSEC) da eksprimiraju adhezione molekule (E-selectin, P-selectin). Interakcija tumorskih ćelija i trombocita takođe doprinosi

raskidanju veza endotelijalnih ćelija. (10) U ekstravaskularnoj fazi tumorske ćelije migriraju iz sinusne mikrovaskulature u Diss-ov prostor dok hepatične stelatne ćelije (HSC) proizvode brojne proteine i proangiogene faktore. U angiogenoj fazi hepatične ćelije, a prvenstveno LSECs i HSCs sekreciju VEGF i angiopoetin 1, kao i druge brojne citokine i hemokine kojim stimulišu angiogenezu. U vaskularizovanim mikrometastazama u fazi rasta dolazi do proliferacije tumorskih ćelija uz istovremenu aktivnost supresorskih ćelija (M1 makrofaga, N1 neutrofila i NK ćelija) sa jedne strane i tumor-promotivnih ćelija (M2 makrofagi, myeloid-derived suppressor cells (MDSC)).

Mnogi faktori koje proizvode tumori indukuju infiltraciju MDSC ćelijama, koje sa svoje strane inhibišu T regulatorne ćelije, NK ćelije i dendritične ćelije, a što vodi promociji imunosupresivne mikrosredine. (11)

Za antitumorski odgovor bitan je i odnos M1 makrofaga koji proizvode antitumorske agense (TNF $\alpha$  i NO), i sa druge strane M2 makrofaga koji proizvode tumor-promotivne agense (IL-6 and VEGF, MMP-2, MMP-7). CD25<sup>+</sup> i FoxP3<sup>+</sup> regulatorni T limfociti (Tregs) su otkriveni kao moćni posrednici imunosupresije u imunološkom mikrokruženju tumora, a njihovo prisustvo u tumorskom mikrokruženju je bilo povezano sa povećanim potencijalom metastaziranja i lošim ishodom kod mnogih maligniteta. (12) Tregs na površini mogu eksprimirati i CTLA4 i PD-L1 što ih čini potencijalnim targetom terapije primenom ICIs. Tumor udruženi neutrofilni (TAN) dopire iz periferne krvi i direktno su prva linija imunološke odbrane. N1 kategorija TAM imaju tumor supresivno dejstvo, dok su N2 TAM stimulatori rasta tumora ( preko sekrecije EGF i TNF  $\alpha$ ). (13) Za imunološki odgovor u jetri su vrlo važne i sinusne endotelne ćelije (LSEC). Ove ćelije predstavljaju CD8<sup>+</sup> T limfocitima egzogene antigene, ali je kod karcinoma pluća aktivnost CD8<sup>+</sup> T ćelija koje zavise od stimulacije preko LSEC jako snižena. (14)

Poznato je da jetra ima svojstvo regulacije imuniteta sa jedinstvenom sposobnošću da prihvati alograft koji nije usklađen sa MHC podudaranjem. (15) Inherentne imunosupresivne karakteristike jetre mogu dovesti do imunosupresivnog mikrokruženja

u jetri sa metastazama, što ograničava imunoterapiju.

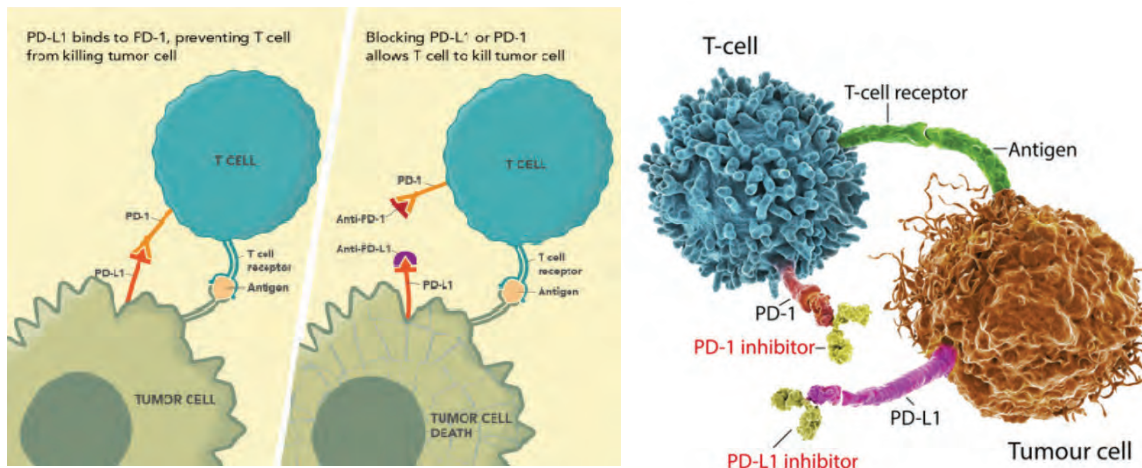
Potencijalno objašnjenje je da jetrine neparemhimske ćelije, kao što su stelatne ćelije jetre, dendritične ćelije i sinusne endotelne ćelije predstavljaju antigene T ćelijama na tolerogen način, što dovodi do inaktivnosti ili uništavanja T ćelija. (16) Weiping Zou i sar. nedavno su izvestili da u mišjem modelu metastaza u jetri, aktivirane antigen-specifične Fas<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-ćelije su podvrgnute apoptozi nakon interakcije sa FasL<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> makrofagima izvedenim iz monocita, čime se na kraju smanjuje efikasnost imunoterapije. (16)

Na imunološko mikrokruženje metastaza NSCLC u jetri utiče i zajedničko delovanje višestrukih citokina. Najznačajniji citokini uključeni u imunološke reakcije su IL-6 i TGF- $\beta$ . Ova dva citokina mogu imati različitu ulogu u tumorskom mikrokruženju, zavisno od faze razvoja tumora i vrste ćelija na koje deluju. Uočeno je da inhibicija TGF- $\beta$  uzrokuje potentni i snažni antitumorski odgovor citotoksičnih limfocita koji može sprečiti razvoj metastaza. (17)

Aktuelna istraživanja ukazuju da je tumorsko imunološko mikrokruženje u metastazama nemikrocelularnog karcinoma pluća u jetri posredovano interakcijom različitih vrsta ćelija i produkcijom različitih citokina. Boljim poznavanjem mehanizma razvoja imune tolerancije stiču se uslovi za unapređenje terapije i protekciju razvoja meta promena u jetri.

Danas su mogućnosti lečenja pacijenata sa metastatskim karcinomom pluća relativno ograničene. (6) Dosadašnji standardni terapijski pristup podrazumevao je primenu hemioterapije, međutim, veliki broj pacijenata ima veoma slab odgovor na ovu terapiju. Poznato je da je uspeh hemioterapije posebno slab kod pacijenata sa metastazama u jetri. Retrospektivna studija na uzorku od 261 pacijenta obolelih od NSCLC koji su bili na hemioterapiji, utvrdila je da uprkos primeni ovog tretmana pacijenti sa metastazama u jetri i dalje imaju oko 2.5 puta kraće preživljavanje od pacijenata bez metastaza. (18) Zbog jetrine insuficijencije mnogi pacijenti nisu u stanju da prime čitav ciklus hemioterapije. Zato se javila potreba za razvoj novih terapijskih pristupa.

Slika 1 Mehanizam delovanja inhibitora kontrolnih tačaka (ICI)



### Optimizacija strategije imunoterapije

Primena imunoterapije danas predstavlja naprednu opciju u lečenju metastatskog karcinoma pluća. Dobra podnošljivost ove terapije dovela je do toga da ona bude široko primenjivana. (19). Primenom check point inhibitora (ICI) tj. anti-PD-1/PD-L1 antitela (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab) podstiče se i jača imunološki odgovor. Međutim, uprkos revolucionarnim rezultatima u lečenju NSCLC primenom imunoterapije rezultati većeg broja kliničkih studija demonstriraju da su metastaze u jetri nezavisni faktor loše prognoze za efekat imunoterapije kod NSCLC. Pacijenti sa metastazama u jetri imaju kraći OS (mOS: 3,12 m) i PFS (1,35 m), u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri (mOS: 11,37 m; mPFS: 3,75 m) i stopu objektivnog odgovora (ORR) 22,5%. (20)

Inicijalni rezultati primene imunoterapije (pembrolizumab) kod pacijenata sa melanomom i NSCLC pokazali su da je terapija manje efikasna kod pacijenata sa mestazama nego kod onih bez metastaza (PFS: 5.1 m vs 20.1m, ORR: 30.6% vs 56.3%,  $P < 0,0001$ ). (21) Jetrine metastaze se karakterišu redukovanim denzitetom infiltrišućih CD8+ T limfocita na marginama tumora (srednja vrednost za metastazeu jetri 547 vs tumor koji nije u jetri 1441,  $P < 0,016$ ). Takođe, istraživanje sprovedeno od strane Garcia Mulero-a i sar. na uzorku od 374 pacijenta sa metastatskim karcinomom pluća pokazalo je nižu infiltraciju T-limfocita oko razvijenijih jetrih metastaza u odnosu na druge lokalizacije (kosti, mozak i pluća). Izveštaji pojedinih centara identifikuju jetrine metastaze kao nezavisni prognostički faktor lošeg kratkoročnog preživljavanja ovih pacijenata. (22,23,24) Pacijenti sa jetrinim metastazama imaju kraći period bez progresije (PFS) u odnosu na one bez metastaza (PFS: 1,8 m vs 4,0 m,  $P < 0,05$ ).





Tabela 1 Kliničke studije u kojima je ispitivan terapijski efekat ICI

Klinički trajal	Intervencijska grana	Kontrolna grana
Keynote 024 <sup>25</sup>	pembrolizumab	hemioterapija bazirana na platini
OAK <sup>26</sup>	atezolizumab	docetaxel
Keynote 189 <sup>27, 28</sup>	pembrolizumab+emetred+isplatin/carboplatin	emetred+isplatin/carboplatin
Keynote 407 <sup>29</sup>	pembrolizumab+ carboplatin + paclitaxel/nab paclitaxel	placebo+paclitaxel or nab paclitaxel+carboplatin
IMpower 130 <sup>30</sup>	atezolizumab+carboplatin + nab- paclitaxel	carboplatin+nab-paclitaxel
IMpower 150 <sup>31</sup>	atezolizumab+bevacizumab + carboplatin+paclitaxel	Bevacizumab+carboplatin+ paclitaxel
CheckMate 017 & 057 <sup>32</sup>	nivolumab	docetaxel
Keynote 604 <sup>33</sup>	pembrolizumab +etoposide and platinum (cisplatin or carboplatin)	etoposide and platinum (cisplatin or carboplatin)
IMpower 132 <sup>34</sup>	atezolizumab+emetred + carboplatin	emetred+carboplatin
IMpower 131 <sup>35</sup>	atezolizumab+carboplatin + nab- paclitaxel	carboplatin +nab-paclitaxel
Checkmate 9LA <sup>36</sup>	nivolumab+ipilimumab+ platinum doublet	platinski dublet zavisno od histologije
Checkmate 227 <sup>37</sup>	Nivolumab + ipilimumab	hemioterapija
GENSTONE <sup>38</sup>	Sugemalimab+carboplatin + paclitaxel/emetred	Placebo+carboplatin+ paclitaxel/emetred
ORIENT-11 <sup>39</sup>	Sintilimab+platinum + gemcitabine, sintilimab maintenance	Platinum+gemcitabine, placebo održavanje do 24 m

### Kombinovana primena imunoterapije i hemioterapije

Velika KEYNOTE-189 studija ukazuje na potencijalne koristi primene kombinacije ICI i hemioterapije kod pacijenata sa metastatskim plućnim karcinomom, što rezultuje dužim preživljavanjem. (27, 28) Analiza subgrupe 115 pacijenata sa metastazama u jetri pokazala je da kombinovana primena pembrolizumaba i hemioterapije signifikantno produžava ukupno preživljavanje (OS) u poređenju sa primenom kombinacije placeba i hemioterapije (HT) (12,6 m vs 6,6 m,  $P < 0,001$ ). Ipak, HR za OS bio je sličan i za grupu pacijenata sa metastazama u jetri i bez metastaza u jetri (metastaze u jetri HR=0,62, 95% CI: 0.39-0.98 vs bez metastaza u jetri HR=0,58, 95% CI: 0.45-0.74). (40)

Rezultati meta analize kombinovane primene ICI i HT kod pacijenata sa NSCLC su pokazali signifikantno produženje PFS-a u subgrupi neskvamoznog NSCLC sa metastazama u jetri (HR: 0,63 (0.44–0.89), ali je ovaj rezultat neubedljiv s obzirom na značajnu heterogenost između studija. (41) Evaluacijom rezultata 8 kliničkih studija primene ICI u kombinaciji sa HT-om u prvoj liniji lečenja pacijenata sa metastazama u jetri utvrđena je redukcija rizika tumorske progresije (HR: 0,60; 95% CI: 0,55-0,65) i redukcija rizika smrti (HR: 0,71; 95% CI: 0,58-0,90). (42) U studiji KEYNOTE-407 na uzorku od 559 pacijenata ispitivana je

kombinacija pembrolizumaba sa carboplatinom i paclitaxelom/nab-paclitaxelom kod pacijenata sa skvamoznim karcinomom pluća. Ova studija je takođe pokazala značajnu efikasnost primenjene kombinacije, te je kod tretiranih pacijenata zabeleženo duže preživljavanje (oko 17 meseci), ali nije posebno izdvojena subgrupa pacijenata sa metastazama u jetri. (29). Slični rezultati efikasnosti terapije dobijeni su primenom kombinacije atezolizumaba i karboplatine/paclitaxela (III faza studije IMpower130). (30)

### Kombinovana primena imunoterapije, hemioterapije i inhibitora angiogeneze

IMpower150 studija na uzorku od 1202 pacijenata ispitivala je efekte različitih kombinacija terapije: atezolizumab kombinovan sa carboplatinom/paclitaxel-om, atezolizumab kombinovan sa bevacizumabom, bevacizumab kombinovan sa carboplatinom/paclitaxel-om i četvorostruka terapija poznatija kao ABCP (atezolizumab, bevacizumab, carboplatina/paclitaxel) (43, 44) Upravo se četvorostruka terapija pokazala efikasnijom u terapiji metastatskog NSCLC i povećala preživljavanje ovih pacijenata za 4,8 meseca. (OS: 19,5 m u grupi koja je primala ABCP vs 14,7 m, u grupi koja je primala BCP kombinaciju;  $P = 0,01$ , HR: 0,80, 95% CI: 0,73-0,95). Analiza rezultata lečenja subgrupe sa jetrinim metastazama pokazala



je da je OS u grupi ABCP bilo 4,1 mesec duže u odnosu na grupu BCP. (13,2 months vs 9,1 months,  $P < 0,01$ , HR=0,67, 95% CI: 0,45-1,02). (45)

Decembra 2018. godine US FDA (US food and drug association) odobrilo je ABCP četverostruku terapiju kao prvu liniju imunoterapije kod pacijenata sa NSCLC.

### Efikasnost imunoterapije kod pacijenata sa NSCLC i metastazama u jetri

U meta analizi 16 randomizovanih trajala i 14 opservacionih trajala ispitivan je efekat primene svih oblika imunoterapije (ICI monoterapija, ICI + HT, dual ICI terapija i dual ICI + HT) u odnosu na standardnu terapiju kod pacijenata sa NSCLC i metastazama u jetri. Pacijenti i sa metastazama u jetri i bez metastaza u jetri imali su signifikatno manji rizik progresije bolesti ukoliko su lečeni imunoterapijom (PFS=HR: 0,77; 95%CI: 0,61–0,97 i HR: 0,64; 95%CI: 0,56–0,74). Pulovani odnos PFS-a između grupe sa i grupe bez metastaza u jetri iznosio je 1,19 (95% CI, 1,02–1,39), što ukazuje da su pacijenti sa jetrinim metastazama imali manju korist za PFS od pacijenata bez metastaza, ali se signifikantnost razlike ovog efekta gubi ukoliko se isključe pacijenti studija OAK, IMPower130, and Checkmate9LA. (45) Kao i za PFS, primena ICI tretmana redukuje rizik smrtnog ishoda i kod pacijenata sa i kod pacijenata bez metastaza u jetri (OS=HR: 0,78; 95%CI: 0,68–0,90; HR: 0,72; 95%CI: 0,67–0,78). Međutim, pulovani odnos OS HR između pacijenata sa i pacijenata bez metastaza u jetri (1,10; , 0,94–1,29) ukazuje na nesignifikantno niži efekat ICI kod pacijenata sa metastazama u jetri. Rezultati iz 14 opservacionih studija primene ICI kod NSCLC pokazuju da je prisustvo jetrinih metastaza nezavisni prognostički faktor koji uzrokuje kraći OS ( $p < 0,0001$ ). Ova meta analiza ukazuje da su metastaze u jetri nezavisni prognostički faktor rizika i da uvećavaju rizik smrtnog ishoda kod pacijenata koji se leče primenom ICI, a da ne postoji udruženost sa rasnom pripadnošću ili sa brojem linija tretmana.

U meta analizi tretmana organ specifičnih metastastih karcinoma pluća Yu S. i sar. analizirani su rezultati iz 11 studija u kojima su primenjivani ICI. Pulovani odnos HR za OS za pacijente sa meta u jetri i bez meta u jetri iznosio je 1,17 (95% CI, 1,01-1,37) sugerišući da je statistički signifikatno

veća korist primene ICI za OS kod pacijenata bez metastaza u jetri. (46) Ipak, u subsetu pacijenata sa metastazama u jetri utvrđeno je signifikatno smanjenje rizika od progresije (HR: 0,65, 95%CI 0,53 – 0,79) i smanjenje rizika smrtnog ishoda (HR: 0,79, 95%CI 0,66 – 0,94). Suprotno rezultatima meta analize Qin i sar. (40,41) koji su zaključili da korist od primene ICI isti i kod pacijenata sa metastazama i bez metastaza u jetri, autori ove meta analize potenciraju da je korist primene ICI kod pacijenata sa meta promenama u jetri znatno manja.

U prilog ovom zaključku su i rezultati retrospektivne analize primene ICI kod 232 pacijenta sa NSCLC i metastazama u jetri, koji ukazuju na lošiju prognozu ove kategorije pacijenata uprkos primeni ICI-a (median PFS: 2,3 vs 5,0 m,  $p < 0,001$ ; median OS: 9,8 vs 23,5 m.  $p = 0,031$ ). (47)

Yang K. i sar. su sprovedli meta analizu pet kliničkih studija kod 590 pacijenata sa metastazama u jetri lečenih primenom ICI. (48) Pulovani rezultati ukazuju da je bolji OS u grani primene intervencijskog leka (HR: 0,72; 95%CI, 0,57–0,91;  $P = 0,006$ ). Međutim, korist u pogledu produženja OS u odnosu na kontrolnu grupu utvrđen je kod primene PD-1 inhibitora (HR: 0,66; 95%CI, 0,51–0,85;  $P = 0,001$ ), ali ne i kod primene PD-L1 inhibitora (HR: 0,80; 95%CI, 0,51–1,26;  $P = 0,338$ ). Kako ne postoje klinički trajali koji direktno porede efikasnost PD-1 i PD-L1 inhibitora, autori ove meta analize se oslanjaju na rezultate prethodnih studija faze 1 u kojima je sugerisano da PD-1 inhibitori imaju bolju stopu objektivnog odgovora nego PD-L1 inhibitori (ORR: 20-25% vs 6-17%). (49) Moguće objašnjenje ovih zapažanja je da PD-1 inhibitori blokiraju interakcije između PD-1 i PD-L1, ali i interakcije PD-1 i PD-L2, što ne mogu da urade PD-L1 inhibitori. PD-L2 ekspresija se na taj način označava kao prognostički faktor za uspeh tretmana primenom ICI. Meta analiza Yang K. i sar. prikazuje i kontraverzne rezultate da se poboljšanje preživljavanja pacijenata sa metastazama u jetri postiže kada se ICI primene kao monoterapija, ili kada se ICI kominuju sa hemioterapijom i anti VEGF terapijom, ali ne i kada se ICI kombinuju sa hemioterapijom (HR: 0,84; 95%CI, 0,63–1,12;  $P = 0,324$ ). VEGF igra važnu ulogu u procesu metastaziranja u organima sa obilnim snabdevanjem krvlju kao što je jetra. Postojeće jetrine sudove mogu da iskoriste metastatske ćelije i može biti pokrenut proces neovaskularizacije uz aktivnost

VEGF, stvarajući strukturno i funkcionalno abnormalna vaskulatura tumora, a što zauzvrat olakšava rast i napredovanje metastaza. Normalizacija vaskulature tumora izazvana bevacizumabom, koji promoviše infiltraciju T ćelija u u tumorsko mikrookruženje može delovati sinergijski sa ICI i promovisati njihovu antitumorsku aktivnost.

CheckMate 017 i 057 follow-up studije u trajanju od tri godine pokazale su efikasnost primene nivolumaba kod metastatke bolesti pluća. (32) Veliki broj studija na ovu temu je pokazalo različite rezultate, te povezanost između metastaza u jetri i ICI terapije još uvek nije najjasnija.

PD-1 i PD-L1 definitivno predstavljaju trenutno jedne od glavnih markera na osnovu kojih se određuje individualni terapijski pristup pacijentima sa NSCLC sa metastazama u jetri. Na osnovu sprovedenih studija ICI terapija ima potencijala da menja tok bolesti i kranji ishod ove teške bolesti. Kliničke studije su pokazale različite rezultate ispitivanja. Preporuke sugerišu primenu pembrolizumaba kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom, u zavisnosti od PD-L1 ekspresije. Takođe se kod ovih pacijenata može primenjivati azetolizumab u kombinaciji sa hemioterapijom i bevacizumabom (ABCP). Kod pacijenata koji nisu u stanju da primaju kombinaciju sa hemioterapijom, preporučuje se monoterapija pembrolizumabom. Kod pacijenata sa nižom ekspresijom PD-L1 (1-49%) i pacijenata sa negativnim PD-L1 (ispod 1%) preporuke su kombinovana terapija atezolizumaba sa hemioterapijom. Ove preporuke važe sa sve NSCLC bez EGFR/ALK mutacije. Za pacijente sa EGFR/ALK mutacijom preporučuje se primena target terapije kao prve linije.

### Imunoterapija kombinovana sa radioterapijom

U prekliničkim ispitivanjima uočeno je da radioterapija jetre može remodelovati tumorsko mikrookruženje u modelu sa metastazama u jetri i obnoviti efekat imunoterapije. Radioterapija jetre u ispitivanjima na miševima je rezultovala povećanjem T ćelijske infiltracije jetre, snižavala mijeloidnu komponentu imunih ćelija, snižavala odnos CD11b+F4/80+ mieloid/CD8+ ćelija, što je dovelo do uvećanja terapijskog efekta Ki67+, gama interferon i granzyme B+ CD8 T ćelija. (50)

Iradijacija dovodi do uvećanja ekspresije antigena i povećanja repertoara T ćelija, kao i ekspimiranja višeg nivoa PD-1/PD-L1 na površini tumorskih ćelija. (51) U kliničkoj studiji konkurentna ili sekvencijalna primena ipilimumaba sa SBRT kod solidnih tumora, uključujući i NSCLC, dovela je do parcijalnog odgovora i stabilne bolesti duže od 6 meseci kod 23% pacijenata. (52) Za utvrđenje optimalnog vremena primene i sekvence kombinovane primene ICI i radioterapije potrebna su nova klinička istraživanja.

### ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata primene ICI kod pacijenata sa NSCLC i sa metastazama u jetri demonstrirana je efikasnost imunoterapije kako na preživljavanje bez progresije, tako i na ukupno preživljavanje. Ovaj efekat je registrovan prvenstveno za pacijente sa NSCLC. Iako pacijenti sa metastazama u jetri generalno imaju lošu prognozu, oni ne bi trebalo da budu isključeni iz opcije tretmana primenom ICI-a, bez obzira na specifičnost tumorskog mikrookruženja koje može delovati potentno imunosupresivno. Iako je prikupljeno dosta podataka iz kliničkih i opservacionih studija, aktuelnu konfuznost oko definitivne ocene korisnosti ICI kod pacijenata sa metastazama u jetri treba da reše nova ispitivanja.

### LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* (2008)



- 83:584–94. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60735-0
4. Gao S, Li N, Wang S, et al. Lung cancer in people's Republic of China. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1567–76.
  5. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2015;3:217–21.
  6. Lee JC, Green MD, Huppert LA, Chow C, Pierce RH, Daud AI. The liverimmunity nexus and cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* (2022) 28(1):5–12. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-1193
  7. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 86: 78–84.
  8. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. (2006) 106:1624– 33. doi: 10.1002/cncr.21778
  9. Fang Y and Su C (2022) Research Progress on the Microenvironment and Immunotherapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases. *Front. Oncol.* 12:893716. doi: 10.3389/fonc.2022.893716
  10. Lucotti S, Cerutti C, Soyer M, Gil-Bernabé AM, Gomes AL, Allen PD, et al. Aspirin Blocks Formation of Metastatic Intravascular Niches by Inhibiting Platelet-Derived COX-1/Thromboxane A2. *J Clin Invest* (2019) 129(5):1845– 62. doi: 10.1172/JCI121985
  11. Hashimoto M, Konda JD, Perrino S, Celia Fernandez M, Lowy AM, Brodt P, et al. Targeting the IGF-Axis Potentiates Immunotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Liver Metastases by Altering the Immunosuppressive Microenvironment. *Mol Cancer Ther* (2021) 20 (12):2469–82. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0144
  12. Chang C, Yang Y, Chiu C, Lu L, Liao C, Liang C, et al. Targeting TumorInfiltrating Ly6G(+) Myeloid Cells Improves Sorafenib Efficacy in Mouse Orthotopic Hepatocellular Carcinoma. *Int J Cancer* (2018) 142(9):1878–89. doi: 10.1002/ijc.31216
  13. Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, Wu C, Gereke M, von Köckritz-Blickwede M, et al. Type I IFNs Induce Anti-Tumor Polarization of Tumor Associated Neutrophils in Mice and Human. *Int J Cancer* (2016) 138(8):1982–93. doi: 10.1002/ijc.29945
  14. Limmer A, Ohl J, Kurts C, Ljunggren HG, Reiss Y, Groettrup M, et al. Efficient Presentation of Exogenous Antigen by Liver Endothelial Cells to CD8+ T Cells Results in Antigen-Specific T-Cell Tolerance. *Nat Med* (2000) 6 (12):1348–54. doi: 10.1038/82161
  15. Horst AK, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cell Mol Immunol* (2016) 13(3):277–92. doi: 10.1038/cmi.2015.112
  16. Yu JL, Green MD, Li SS, Sun YL, Journey SN, Choi JE, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* (2021) 27(1):152. doi: 10.1038/s41591-020-1131-x
  17. Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llergo A, BadiaRamentol J, Iglesias M, et al. Tgfb Drives Immune Evasion in Genetically Reconstituted Colon Cancer Metastasis. *Nature* (2018) 554(7693):538–43. doi: 10.1038/nature25492
  18. Maeda T., Ueoka H., Tabata M, Kiura K., Shibayama T., Gemba K. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: Elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* (2000) 30(1):534–41.
  19. Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1920-8.
  20. Kitadai R, Okuma Y, Hakozaiki T, Hosomi Y. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases. *J Cancer Res*

- Clin Oncol. (2020) 146:777–85. doi: 10.1007/s00432-019-03104-w
21. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients With Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* (2017) p:417–24. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0325
  22. Garcia-Mulero S, Alonso MH, Pardo J, Santos C, Sanjuan X, Salazar R, et al. Lung metastases share common immune features regardless of primary tumor origin. *J Immunother Cancer* (2020) 8(1): e000491. doi: 10.1136/jitc-2019-000491
  23. Diker O, Olgun P. First-line pembrolizumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A bi-center retrospective, real-life experience study. *J Buon* (2021) 26(3):844–52.
  24. Qiao M, Zhou F, Hou LK, Li XF, Zhao C, Jiang T, et al. Efficacy of immunecheckpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases. *Ann Trans Med* (2021) 9(1):34. doi: 10.21037/atm-20-1471
  25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33
  26. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220–9.
  27. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* (2021) 32(7):881–95. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.008
  28. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.: Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38 (14), 1505–1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. JCO1903136
  29. Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., et al. (2020). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J. Thorac. Oncol.* 15 (10), 1657–1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015
  30. Cappuzzo, F., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H. J., et al. (2018). IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase III study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *Ann. Oncol.: Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 29 Suppl 8, viii742–viii3. doi: 10.1093/annonc/mdy424.065
  31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMpower150: analysis of efficacy in patients (PTS) with liver metastases (Mets). *J Clin Oncol* 2019;37:9012
  32. Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018;29:959–65
  33. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensivestage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol* 2020;38:2369–79
  34. Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of Nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:653–64
  35. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With



- Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol* 2020;15:1351–60
36. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-Line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198–211
37. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu T-E, et al. First-Line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 Part 1 trial. *J Thorac Oncol* 2022;17:289–308
38. Zhou C, Wang Z, Sun Y, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as firstline treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol* 2022;23:220–33
39. Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12). *J Thorac Oncol* 2021;16:1501–11
40. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* (2018), 2078–92. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
41. Shi Y, Chen W, Li C, Zhang Y, Bo M, Qi S, et al. Efficacy and Safety of First-Line Treatments With Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy for non-Squamous non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Indirect Comparison. *Ann Palliative Med* (2021) 10(3):2766–75. doi: 10.21037/apm20-1498
42. Qin B, Jiao X, Liu J, Liu K, He X, Wu Y, et al. The Effect of Liver Metastasis on Efficacy of Immunotherapy Plus Chemotherapy in Advanced Lung Cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2020) 147:102893. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102893
43. Socinski, M. A., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., et al. (2018b). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl. J. Med.* 378 (24), 2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948
44. Reck, M., Mok, T. S. K., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., et al. (2019c). Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 7 (5), 387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0
45. Xia H, Zhang W, Zhang Y, Shang X, Liu Y and Wang X (2022) Liver metastases and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 12:978069. doi: 10.3389/fonc.2022.978069
46. Yu S, Zhang S, Xu H, et al. Organ-specific immune checkpoint inhibitor treatment in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e059457. doi:10.1136/bmjopen-2021-059457
47. Qiao M, Zhou F, Hou L, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases. *Ann Transl Med* 2021;9:34
48. Yang K, Li J, Bai C, Sun Z and Zhao L (2020) Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer Patients With Different Metastatic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 10:1098. doi: 10.3389/fonc.2020.01098
49. Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-

- analysis. *JAMA Oncol.* (2019) 6:375–84. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5367
50. Yu J, Green MD, Li S, Sun Y, Journey SN, Choi JE, et al. Liver Metastasis Restrains Immunotherapy Efficacy via Macrophage-Mediated T Cell Elimination. *Nat Med* (2021) 27(1):152–64. doi: 10.1038/s41591-020-1131-x
51. Rudqvist N, Pilonis KA, Lhuillier C, Wennerberg E, Sidhom J, Emerson RO, et al. Radiotherapy and CTLA-4 Blockade Shape the TCR Repertoire of Tumor-Infiltrating T Cells. *Cancer Immunol Res* (2018) 6(2):139–50. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0134
52. Tang C, Welsh JW, de Groot P, Massarelli E, Chang JY, Hess KR, et al. Ipilimumab With Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates From Peripheral T Cells. *Clin Cancer Res* (2017) 23(6):1388–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1432

---

<sup>1</sup> *Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

<sup>2</sup> *Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Univerzitetski klinički centar Niš*



## NOVI MULTIMODALNI PRISTUPI U HIRURŠKOM LEČENJU KARCINOMA PLUĆA A

Milorad Bijelović

Karcinom pluća, najčešći uzrok smrti među malignim bolestima u humanoj medicini je za 90 godina, koliko traju pokušaji hirurškog lečenja, promenio epidemiološku sliku i lokalizaciju. Ove promene su posledica promene eksponiranosti etiološkim činiocima. U vreme kada je pušenje lule i cigara bilo uobičajen način konzumiranja duvana, karcinom je nastajao najčešće na usnama, bazi jezika i larinksu. Promena načina pušenja sa konzumacijom cigareta je pomerila lokalizaciju karcinoma u glavne i lobarne bronhe, što je bila dominantna lokalizacija u drugoj polovini dvadesetog veka. Trend prelaska na cigarete sa veoma gustim filterima (ultrafilterima) je doveo do inhalacije čestica čađi i katrana veličine 1-3 mikrona, što je dovelo do prodora čestica u plućne alveole i bronhe najviših generacija grananja, a rezultat je pomeranje lokalizacije karcinoma na periferiju pluća, sa povećanom pojavom multiplih karcinoma pluća (sinhrona ili metahrona multicentričnost). Taj trend pomeranja na periferiju pluća je registrovan u Japanu u poslednjoj deceniji 20. veka, u USA i Zapadnoj Evropi u prvoj deceniji 21. veka, a u drugoj deceniji 21. veka je prisutan i u našoj sredini.

Starenje populacije dovodi do daljeg povećanja broja obolelih, jer je incidenca oboljevanja gotovo linearna funkcija starosti. Za hirurško lečenje je značajno to što su pacijenti sve stariji, sa više pridruženih bolesti, što povećava operativni rizik i smanjuje medicinsku operabilnost. Sa poboljšanjem efikasnosti lečenja malignih tumora, beležimo priliv velikog broja pacijenata sa tumorima pluća, koji su ranije lečeni od malignog tumora druge lokalizacije. Pojava tumora u plućima kod ove populacije pacijenata postavlja pitanja o etiologiji: da li se radi o primarnom tumoru pluća ili o metastazama ranije lečene maligne bolesti. Poboljšanje rezultata lečenja karcinoma pluća dovodi do pojave nove populacije pacijenata: bolesnici sa novim primarnim tumorom nakon prethodno izlečenog karcinoma pluća. Kod

ovih pacijenata je već smanjen volumen pluća posle prve resekcije pluća i terapijske opcije su sužene.

Tehnološki napredak u hirurgiji uvođenjem nove opreme, instrumenata, hirurških materijala i video asistencije povećava mogućnosti bezbedne hirurške dijagnostike i lečenja, a unapređenje intenzivne medicine omogućuje da operativno lečimo i pacijente koji su medicinski vrlo rizični. Vrlo rizični pacijenti sa perifernim tumorima mogu biti lečeni i novim alternativama: stereotaktična radioterapija (SBRT) ili intersticijalna brahiterapija, ali je za ovo lečenje neophodno imati citološku ili histološku potvrdu bolesti, što bez hirurgije često nije moguće.

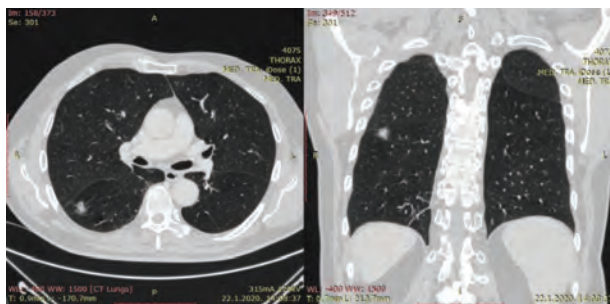
Široka primena CT u dijagnostici bolesti pluća i uvođenje niskodoznog CT (LDCT) skrininga karcinoma pluća omogućava još raniju dijagnostiku, ali povećava broj dilema. Danas se govori o „epidemiji“ nodularnih i mikronodularnih promena u plućima, koje su zbog male veličine i periferne lokalizacije nedostupne bronhoskopskoj dijagnostici i perkutanim biopsijama, ali nisu sve ove promene maligne. PET/CT ima dovoljnu negativnu prediktivnu vrednost, ali nema dovoljnu pozitivnu prediktivnu vrednost, što znači da pozitivan PET/CT nalaz nije dovoljan da se promena proglašuje malignom, posebno kada su u pitanju medijastinalni limfni čvorovi i posterapijske promene u plućima, pleuri i medijastinumu. To dovodi do daljeg povećanja potrebe za ponovljenim hirurškim biopsijama.

Najvažnija promena u poslednjih 10 godina je uvođenje u široku kliničku upotrebu novih ciljanih terapija i imunoterapije (immune checkpoint inhibitors) sa dramatičnim poboljšanjem sistemske kontrole bolesti. Tema ovog pregleda je da li uvođenje novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti terapija utiče na hirurški rad, sa prikazom kliničke kazuistike koja ilustruje promene i informacijama o novim kliničkim studijama.



## I Promene u epidemiologiji važne za hirurško lečenje karcinoma pluća:

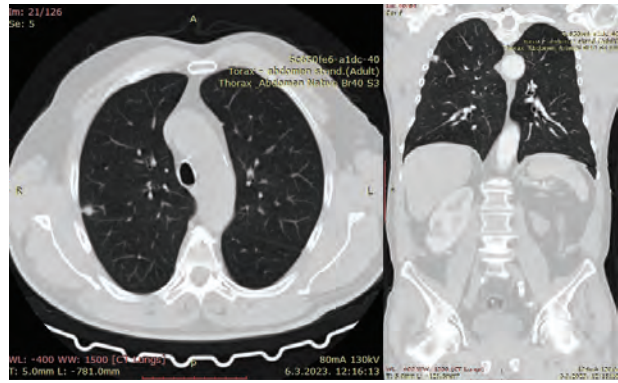
- Povećanje broja perifernih adenokarcinoma: povećana resektabilnost;
- Starenje stanovništva: smanjena medicinska operabilnost;
- Povećanje broja pacijenata sa sinhronim ili metahronim primarnim tumorom u drugim organskim sistemima;
- Povećanje broja pacijenata sa multiplim primarnim sinhronim tumorima pluća;
- Povećanje broja pacijenata sa drugim primarnim plućnim karcinomom nakon izlečenja prvog tumora.



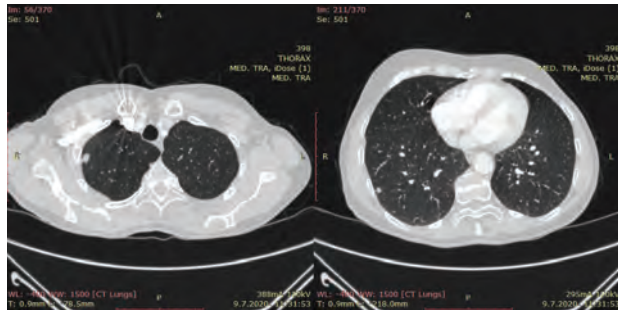
Slika 1: Periferni adenokarcinom u S6 desnog pluća, urađena VATS segmentektomija S6 desno, uredan postoperativni tok, tri godine bez relapsa.



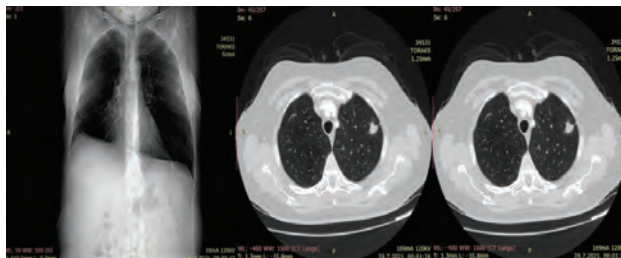
Slika 2: Adenokarcinom kod pacijenta u životnoj dobi od 98 godina, operisan kroz torakotomiju, urađena segmentektomija S3 desnog pluća, stadijum T2bN0Mx, uredan postoperativni tok.



Slika 3: Primarni adenokarcinom u S2 desnog pluća, 9 godina nakon leve nefrektomije zbog primarnog lucidocelularnog karcinoma bubrega, urađena VATS segmentektomija S2 desno, uredan postoperativni tok.



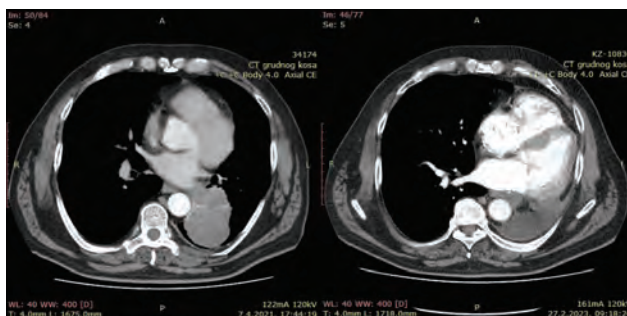
Slika 4: Dupleks primarni adenokarcinom pluća u gornjem i donjem režnju desno gpluća. Urađena je VATS lobektomija gornjeg režnja i wedge resekcija donjeg režnja, uredan postoperativni tok, tri godine bez relapsa.



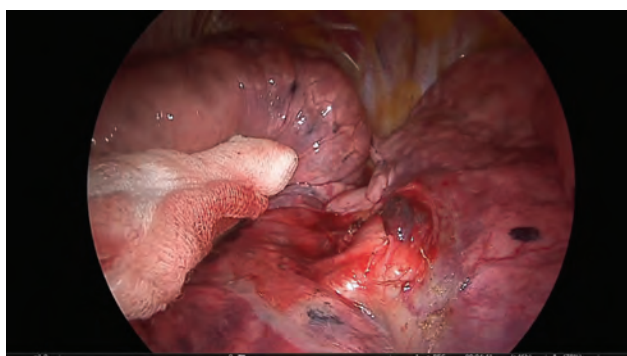
Slika 5: 8 godina posle desne donje lobektomije i hemoterapije zbog T2bN1M0 skvamoznog karcinoma, novi duplex T3N1M0 adenokarcinomom. Urađena je VATS bisegmentektomija S1/2+S3 (kulmenektomija) levog gornjeg plućnog režnja, uredan postoperativni tok, godinu i po dana praćenja bez relapsa.

## II Promene u medicinskoj tehnologiji važne za hirurško lečenje karcinoma pluća:

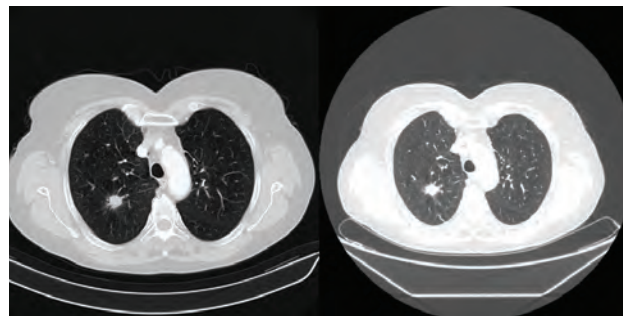
- Unapređenje hirurške opreme i tehnike (uređaji, hirurški materijali);
- Unapređenje intenzivnog medicinskog tretmana (poboljšana bezbednost);
- Uvođenje i proliferacija minimalno invazivnih hirurških tehnika;
- Uvođenje alternative za lečenje ranog perifernog karcinoma pluća - stereotaktična radioterapija (SBRT);
- Uvođenje efikasnih sistemskih terapija u kontroli proširene bolesti.



Slika 6. Skvamozni karcinom stadijuma pT4N1Mx, koji urasta u perikard duž donje plućne vene levo do leve srčane pretkomore. Urađena je leva pneumonektomija sa parcijalnom resekcijom leve pretkomore, postoperativni tok je uredan, dve godine bez relapsa bolesti.



Slika 7. Izvođenje VATS lobektomije

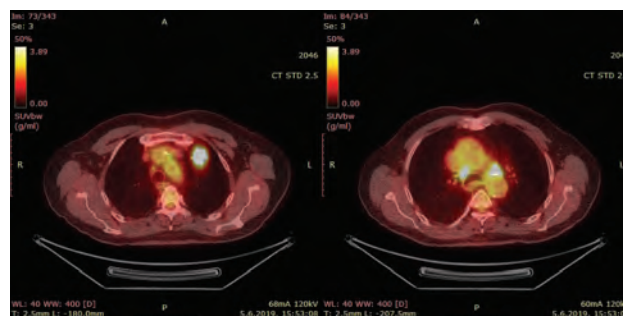


Slika 8. Pacijentkinja u životnoj dobi od 70 godina, boluje od teške astme. Zbog visokog operativnog rizika, tumor koji nije dokazan je lečen u drugoj ustanovi stereotaksičnom radioterapijom (SBRT), bez regresije. Urađena je „salvage“ VATS lobektomiju gornjeg režnja, patohistološki promena je arterio-venski malformat, uredan postoperativni tok.

**Napomena: SBRT nikada ne sme da se koristi bez nedvosmisleno utvrđene etiologije bolesti.**

## III Nove dileme u dijagnozi i lečenju karcinoma pluća:

- CT koji detektuje ranije nepoznate nodularne i mikronodularne promene u plućima, za koje se sumnja da su metastatska bolesti;
- PET-CT lažno pozitivan nalaz zbog upale;
- Višestruki primarni karcinom pluća.



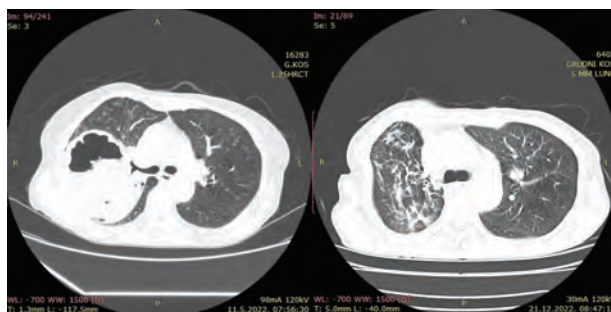
Slika 7. Adenokarcinom gornjeg režnja levog pluća nakon hemoterapije. Na PET/CT je „verifikovana“ medijastinalna bolest u drugoj ustanovi. Kako je pacijent ranije bolovao od tuberkuloze, uradili smo medijastinoskopiju, nema tumora u medijastinalnim limfnim čvorovima, te je intervencija nastavljena u levu gornju lobektomiju.



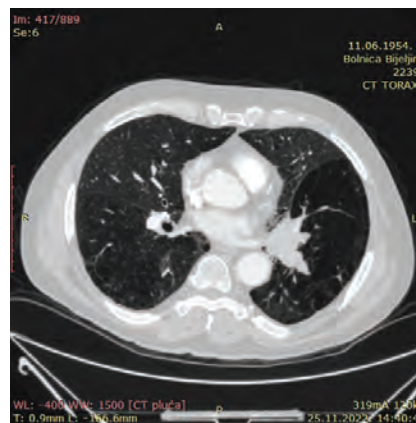
Uredan postoperativni tok, 4 godine bez relapsa bolesti.

#### IV Razlozi za izvođenje neradikalne ili nedovoljno radikalne resekcije nemikrocelularnog karcinoma pluća:

- Dijagnoza tumora nije postavljena, u hirurgiju se ulazi radi postavljanja dijagnoze i zato što je bolest po dostupnim informacijama infektivna (intraoperativni zades);
- Dijagnoza tumora je poznata, tumor je neresektabilan, ali pacijent krvari u obimu neposredno ugrožavajućem po život;
- Dijagnoza tumora je poznata, tumor je neresektabilan, postopstruktivnu pneumoniju nije moguće kontrolisati, hronična sepsa, nije moguće onkološko lečenje;
- Resekciona margina je pozitivna na lobektomiji ex tempore pregledom (R1) ili makroskopski (R2), ali pacijent nema dovoljnu funkcionalnu rezervu da podnese pneumonektomiju (intraoperativni zades).



Slika 8: Pacijentkinja sa kognitivnim deficitom, nepušač, čobanica, serološka ehin – antigen proba pozitivna, ranije operisan ehinokok jetre. Intraoperativno nađen skvamozni karcinom, urađena gornja bilobektomija sa parcijalnom resekcijom 5 rebra. Resekciona margina nedovoljna, odbila adjuvantnu hemo i radioterapiju.



Slika 9. Ponovljena krvarenja iz skvamoznog karcinoma u donjem lobarnom bronhu levo, koja su zahtevala transfuziju krvi, nije moguće započeti onkološko lečenje. Za radikalnu resekciju tumora neophodna je pneumonektomija, koja je funkcionalno neprihvatljivo rizična. Urađena je planski neradikalna R1 leva donja lobektomija, pacijent je započeo hemoterapiju 6 nedelja nakon operacije.

#### V Nove studije i probaj u rezultatima lečenja:

ADAURA studija je pokazala dramatično povećanje remisije (Disease Free Survival) kod pacijenata operisanih u stadijumima IB-IIIa nemikrocelularnog karcinoma pluća sa EGFR mutacijama, koji su adjuvantno dobijali Osimertinib per os tokom tri godine. Posebno je ubedljivo smanjenje pojave metastatske bolesti u mozgu<sup>1,2</sup>.

Na osnovu ADAURA studije FDA je 2022. odobrila adjuvantnu primenu Osimertiniba kod pacijenata sa kompletno reseciranim NSCLC sa EGFR mutacijama u stadijumima Ib-IIIa. NCCN Panel verzije 3.2023. preporučuje osimertinib kao adjuvantnu terapiju za pacijente sa kompletno reseciranim NSCLC i EGFR mutacijama na Exonu 19 i 21 u stadijumima IB - IIIA i stadijumu IIIB - samo T3N2, koji su primili adjuvantnu hemoterapiju ili nisu pogodni za primenu adjuvantne hemoterapije.<sup>3</sup>

Na osnovu NADIM i CheckMate 816 studija FDA je 2022. odobrila Nivolumab sa platinskim dubletom hemoterapije za neoadjuvantnu primenu resektabilnog NSCLC<sup>4,5</sup>. Neoadjuvantno dat nivolumab sa platinskim dubletom značajno



produžuje remisiju bolesti i povećava stopu kompletnih patoloških odgovora u poređenju samo sa hemoterapijom. NCCN Panel verzije 3.2023. preporučuje nivolumab plus platinski dublet kao neoadjuvantnu terapiju za pacijente sa resektabilnim NSCLC većim od 4 cm ili pozitivnim LČ, koji nemaju kontraindikacije za PD-L1 inhibitore<sup>3</sup>.

Na osnovu IMpower010 studije FDA je 2022. odobrila adjuvantnu primenu Atezolizumaba za pacijente sa kompletno reseciranim NSCLC u stadijumima II-IIIb<sup>6</sup> zbog dokazano dužeg preživljavanja u odnosu na najbolju potpurnu negu. NCCN Panel verzije 3.2023. preporučuje atezolizumab kao adjuvantnu terapiju za pacijente sa kompletno reseciranim NSCLC u stadijumima IIB - IIIA i stadijumu IIIB - samo T3N2, koji su primili adjuvantnu hemoterapiju i nemaju EGFR mutacije i ALK rearanžman gena<sup>3</sup>.

#### U eri novih lekova, moramo da znamo:

Cene novih lekova su izuzetno visoke;

Efikasnost novih lekova zavisi od postojanja dovoljnog i reprezentativnog uzorka za molekularno biološku analizu, koja usmerava terapiju.

#### Razlozi za napredovanje bolesti tokom biološke terapije ili imunoterapije nakon inicijalno dobrog rezultata su:

- Intratumorska heterogenost,
- Intertumorska heterogenost,
- Sekundarne mutacije,
- Selekcioni pritisak, klonalna evolucija<sup>7</sup>.

Za vođenje dugotrajne onkološke terapije potrebne su ponovljene biopsije tumorskog tkiva<sup>8</sup>. Ove promene dovode do povećanja broja hirurških biopsija. **Patohistologija** (sa imunohistohemijom i molekularnom analizom) je **kraljica moderne onkologije**.

#### Stara hirurška pravila više ne važe:

Pacijent koji nije u mogućnosti da prima hemoterapiju nije kandidat za operaciju;

Pacijenti stariji od 80 godina nisu kandidati za resekciju pluća;

Pacijenti sa bilateralnom bolešću nisu kandidati za resekciju pluća;

Pacijenti na antiagregacionoj i antikoagulantnoj terapiji nisu kandidati za resekciju pluća;

Pacijenti sa uznapredovalim bolestima nisu kandidati za operaciju.

#### Oligometastatska i oligoprogresivna bolest mogu biti pogodne za hirurško lečenje kod odabranih pacijenata.

#### PRINCIP “SVE ILI NIŠTA” ZAMENJUJE PRINCIP “SVE ILI NEŠTO”

#### Postoji snažan trend ka minimalno invazivnoj hirurgiji (VATS – Video Assisted Thoracoscopic Surgery)

VATS lobektomija

VATS segmentektomija

VATS atipične resekcije

**Klinička medicina nije nauka, to je umetnost: kako da se koriste naučno dokazane činjenice, a da to bude:**

Primenljivo,

Lokalno dostupno,

Ekonomski održivo,

Prihvatljivo za pacijenta i porodicu.

U vremenu onkološke revolucije, svaki segment dijagnostike i lečenja malignih bolesti se menja. Novi multimodalni pristupi u hirurškom lečenju karcinoma pluća nude značajno bolje izgleda za postizanje dugotrajne remisije i/ili izlečenja, čak i u stadijumima bolesti koji tradicionalno nisu razmatrani za hirurško lečenje. Postprogresijska biopsija tumora povećava broj hirurških intervencija i kod onih pacijenata koji nisu kandidati za radikalno hirurško lečenje.

#### LITERATURA

<sup>1</sup> Wu YL, Tsubio M, He J et al: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383:1711-23.

<sup>2</sup> Herbst R, Wu YL, John T et al: Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III

Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41:1830-1840.

<sup>3</sup>[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>4</sup> Provencio M, Serna - Blasco R, Nadall et al: Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol* 2022;40:2924-2933

<sup>5</sup> Forde PM, Spicer J, Lu S et al: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1973-85.

<sup>6</sup> Felip E, Altorki N, Zhou C et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1344–57

<sup>7</sup> Le X: Resistance to EGFR Inhibitors: Fitness, Competition, and Diversity. *J Thor Oncology* 2023; 4: 390–392

<sup>8</sup> Godoy L, Chen J, Ma W et al: Emerging precision neoadjuvant systemic therapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomarker Research* (2023) 11:7



## ZNAČAJ PLUĆNE HIPERTENZIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

### SIGNIFICANCE OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Slađana Radosavljević<sup>1</sup>, Ilija Andrijević<sup>1,2</sup>, Jovan Matijašević<sup>1,2</sup>, Miloš Cvetković<sup>1</sup>, Marija Benić<sup>1</sup>

**Apstrakt:** Plućna hipertenzija (PH) se prema aktuelnim smernicama definiše kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (eng. mean pulmonary arterial pressure - mPAP)  $\geq 20$  mmHg u miru, procenjeno kateterizacijom desnog srca. Prevalenca PH među obolelim od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) najviše zavisi od stepena težine bolesti. Nekoliko studija je pokazalo da kod 90% ispitanika sa veoma teškim opstruktivnim poremećajem ventilacije ima mPAP  $> 20$  mmHg, najviše u rasponu između 20 i 30 mmHg. Otprilike oko 1-5% HOBP pacijenata ima mPAP  $> 35-40$  mmHg u mirovanju. Prema ranijim smernicama teška PH se definiše sledećim hemodinamskim parametrima: mPAP  $> 35$  mmHg ili mPAP  $\geq 25$  mmHg sa CI (eng. cardiac index)  $< 2,5$  L/min/m<sup>2</sup>. Ipak, dve novije studije su pokazale da je vrednost PVR  $> 5$  WU bolji pokazatelj lošije prognoze pacijenata sa PH udružene sa hroničnim plućnim bolestima. Prepoznavanje entiteta teške plućne hipertenzije kod pacijenata sa HOBP ima velik klinički značaj, jer ovi pacijenti imaju lošiji kvalitet života, veći stepen tegoba i viši stepen mortaliteta. Osnovu lečenja plućne hipertenzije udružene sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća čini optimalizacija terapije osnovnog oboljenja. Prema aktuelnim smernicama za lečenje PH specifična PAH terapija za grupu PH udruženu sa hroničnim plućnim bolestima je moguća samo u okviru kliničkih studija. Ukoliko se radi o teškoj PH udruženoj sa hroničnim plućnim bolestima, može se u specijalizovanim PH centrima razmotriti uvođenje PH terapije. Prisustvo PH među obolelim od HOBP je često i utiče na stepen tegoba, kvalitet života i ishod. Stoga prepoznavanje i kvantifikacija PH obolelih od HOBP može uticati na dalji tretman i prognozu. Lečenje PH udružene sa hroničnim plućnim bolestima je kompleksno, zahteva multidisciplinarno lečenje u iskusnim PH centrima.

### UVOD

Plućna hipertenzija (PH) se prema aktuelnim smernicama definiše kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (eng. mean pulmonary arterial pressure - mPAP)  $\geq 20$  mmHg u miru, procenjeno kateterizacijom desnog srca (KDS) (1). Pacijenti sa PH se klasifikuju u pet kliničkih grupa prema hemodinamskim, etiološkim, i patološkim karakteristikama. Termin PAH (plućna arterijska hipertenzija) opisuje grupu pacijenata sa PH koji se hemodinamski karakterišu prisustvom prekapilarne PH, definisane plućnim arterijskim vedž pritiskom - pritisak u plućnim kapilarima (PAWP)  $\leq 15$  mmHg i plućnom vaskularnom rezistencom (PVR)  $> 2$  Vud jedinice (eng. Wood units - WU) u odsustvu drugog uzroka prekapilarne PH kao što je PH uzrokovana bolestima pluća, hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH) ili drugim retkim bolestima (1), (2).

**Tabela 1. Klasifikacija PH**

<b>Grupa 1</b>	PAH: Idiopatska PAH, PAH povezana sa bolešću vezivnog tkiva i urođenim srčanim manama (uglavnom Ajzenmengerov sindrom) su najčešće podgrupe; tu spadaju i portopulmonalna, HIV i PAH izazvana lekovima/toksinima kao i venookluzivna bolest pluća/plućna hemangiomatoza.
<b>Grupa 2</b>	PH udružena sa levostranom srčanom insuficijencijom.
<b>Grupa 3</b>	PH udružena sa bolestim pluća i/ili hroničnom hipoksemijom.
<b>Grupa 4</b>	Pretežno CTEPH. Angiosarkom.
<b>Grupa 5</b>	PH uzrokovana nepoznatim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima nastanka.



## Plućna hipertenzija udružena sa bolestim pluća i/ili hroničnom hipoksemijom

Plućna hipertenzija se javlja često kod pacijenata obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), intersticijalnih bolesti pluća uključujući i plućnu fibrozu, kombinovanu plućnu fibrozu i emfizem, i hipoventilacione sindrome.

Prevalenca PH među obolelim od HOBP najviše zavisi od stepena težine bolesti, ali i u zavisnosti od primenjene definicije PH i primenjenih dijagnostičkih metoda (3). Nekoliko studija je pokazalo da kod pacijenata sa veoma teškim opstruktivnim poremećajem ventilacije (FEV1<30%, GOLD IV stadijum) oko 90% ispitanika je imalo mPAP >20mmHg, najviše u rasponu između 20 i 30 mmHg. Otprilike oko 1-5% HOBP pacijenata ima mPAP >35-40mmHg u mirovanju (3). Čak i prilikom umerene aktivnosti HOBP pacijenti mogu imati brz porast u mPAP, što ukazuje na gubitak vaskularnih struktura, vaskularnu rastegljivost i/ili sposobnost vaskularnog rekrutmenta. Takođe, PH u HOBP može biti i u sklopu levostrane srčane slabosti ili posledica tromboembolije pluća. Analizom različitih registara i kliničkih studija utvrđena je heterogenost pacijenata sa idiopatskom PAH, tako da su statističkim metodama raspodeljeni u nekoliko klastara (4). Jedan od tih klastera se prezentuje kao „plućno-vaskularni HOBP fenotip (eng. pulmonary vascular chronic pulmonary obstructive disease phenotype (COPD)“. Njega karakteriše manji stepen opstrukcije, hipoksemija, veoma snižen kapacitet difuzije za ugljen monoksid (DLCO), i smanjena tolerancija napora (5). Ono što treba istaći je da prisustvo PH je značajniji prediktor mortaliteta u HOBP nego forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) ili parametri gasne razmene. Takođe uvećani dijametar pulmonalne arterije na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša je prediktor akutne egzacerbacije HOBP (3).

Kod pacijenata sa hroničnim bolestima pluća PH se u odnosu na hemodinamske parametre kategoriše kao teška i lakšeg stepena. Prema ranijem Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog respiratornog i Evropskog kardiološkog društva (eng. European respiratory society - ERS and European cardiology society - ESC) iz 2015. godine, teška PH se definiše sledećim hemodinamskim parametrima: mPAP >35mmHg ili mPAP ≥25mmHg sa CI (eng. cardiac

index) < 2,5L/min/m<sup>2</sup> (2). Ipak, dve novije studije su pokazale da je vrednost PVR >5 WU bolji pokazatelj lošije prognoze pacijenata sa PH udružene sa hroničnim plućnim bolestima. Prepoznavanje entiteta teške plućne hipertenzije kod pacijenata sa HOBP ima velik klinički značaj, jer ovi pacijenti imaju lošiji kvalitet života, veći stepen tegoba i viši stepen mortaliteta (1).

## Detekcija plućne hipertenzije udružene sa hroničnim bolestima pluća

Neinvazivne metode mogu ukazati na prisustvo plućne hipertenzije, kao što su cirkulišući biomarkeri, parametri plućne funkcije, ehokardiografija i različite metode vizualizacije. Povišene vrednosti serumskog nivoa natriuretskih peptida kao što su BNP ili NT-proBNP ukazuju na uznapredovalu PH udruženu sa hroničnim plućnim bolestima, ali je manje senzitivna za umerenu PH i može biti povišen u sklopu levostrane srčane slabosti. Ehokardiografija se smatra najboljom metodom za detekciju PH među obolelima od hroničnim plućnim bolestima, iako je nekad ograničena lošijim kvalitetom plućnog parenhima (2). Radiološkim metodama se može izmeriti odnos glavne plućne arterije i aorte >1 kao indikator postojanja PH. Kombinacijom različitih metoda postiže se najveća preciznost (6).

Kateterizacija desnog srca ostaje zlatni standard za postavljanje dijagnoze PH među obolelim od HOBP. Međutim, sumnja na prisustvo PH među obolelim od HOBP ne zahteva uvek izvođenje kateterizacije desnog srca, sem ukoliko ne utiče na dalje lečenje pacijenta (3). Najvažnija indikacija je procena težine plućne hipertenzije kako u slučajevima kada postoji diskrepanca u stepenu opstrukcije i težini plućne hipertenzije, tako i u pripremi za transplantaciju (3).

## Lečenje plućne hipertenzije udružene sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Osnovu lečenja plućne hipertenzije udružene sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća čini optimalizacija terapije osnovnog oboljenja. Različite meta analize su pokazale da dugotrajna primena PAH terapije među obolelim od HOBP dovodi do poboljšanja hemodinamskih parametara, ali bez značajnog efekta na preživljavanje,



smanjenje dispneje i poboljšanje tolerancije napora u smislu šestominutnog testa hoda. Iako vazodilatatori mogu pogoršati gasnu razmenu povećanjem ventilaciono perfuzionog nepodudaranja, oni takođe dovode do poboljšanja udarnog volumena čime se kompenzuje hipoksemija (7).

Prema aktuelnim smernicama za lečenje PH (1) specifična PAH terapija za grupu PH udruženu sa hroničnim plućnim bolestima je moguća samo u okviru kliničkih studija. Međutim, ukoliko je stepen plućne funkcije ukazuje na lakši stepen oštećenja, pri čemu se uzima arbitrarna granična vrednost FEV1 70%, možemo zaključiti da se primarno radi o PAH i HOBP kao komorbiditetu, a ne o trećoj grupi i tada započeti specifičnu PAH terapiju (3). Sa druge strane ukoliko se radi o teškoj PH udruženoj sa hroničnim plućnim bolestima, može se u specijalizovanim PH centrima razmotriti uvođenje PH terapije (1).

### ZAKLJUČAK

Prisustvo PH među obolelim od HOBP je često i utiče na stepen tegoba, kvalitet života i ishod. Stoga prepoznavanje i kvantifikacija PH obolelih od HOBP može uticati na dalji tretman i prognozu. Lečenje PH udružene sa hroničnim plućnim bolestima je kompleksno, zahteva multidisciplinarno lečenje u iskusnim PH centrima.

### KLJUČNE REČI

Plućna hipertenzija; hronična opstruktivna bolest pluća; plućna hipertenzija udružena sa hroničnim bolestima pluća.

### LITERATURA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;00:1–114.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
3. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
4. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Hear Lung Transplant*. 2020;39(12):1435–44.
5. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: The role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;142(5):1166–74.
6. Nowak J, Hudzik B, Jastrzębski D, Niedziela JT, Rozentryt P, Wojarski J, et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: Echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *Clin Respir J*. 2018;12(3):930–8.
7. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-Specific therapy in world health organization group III pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ*. 2017;7(1):145–55.



---

**Abstract**

According to current guidelines, pulmonary hypertension (PH) is defined as an increase in mean pulmonary arterial pressure (mPAP)  $\geq 20$  mmHg at rest, assessed by right heart catheterization. The prevalence of PH among COPD patients mostly depends on the severity of the disease. Several studies have shown that 90% of subjects with very severe obstructive ventilation disorder have an mPAP  $> 20$  mmHg, most in the range between 20 and 30 mmHg. Approximately 1-5% of COPD patients have mPAP  $> 35$ -40 mmHg at rest. According to earlier guidelines, severe PH is defined by the following hemodynamic parameters: mPAP  $> 35$  mmHg or mPAP  $\geq 25$  mmHg with CI (cardiac index)  $< 2.5$  L/min/m<sup>2</sup>. However, two recent studies have shown that a PVR (pulmonary vascular resistance) value  $> 3$  WU is a better indicator of a worse prognosis in patients with PH associated with chronic lung diseases. Recognizing the entity of severe pulmonary hypertension in patients with COPD is of great clinical importance, because these patients have a worse quality of life, a greater degree of discomfort and a higher degree of mortality. Treatment of pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease is the optimization of the therapy of the underlying disease. According to the current guidelines for the treatment of PH, specific PAH therapy for the group of PH associated with chronic lung diseases is only possible within clinical studies. If it is a case of severe PH associated with chronic lung diseases, the introduction of PH therapy can be considered in specialized PH centers. The presence of PH among COPD patients is frequent and affects the degree of symptoms, quality of life and outcome. Therefore, recognition and quantification of PH in patients with COPD can influence further treatment and prognosis. Treatment of PH associated with chronic lung diseases is complex, requiring multidisciplinary treatment in experienced PH centers.

---

<sup>1</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put dr Goldmana 4, Sremska Kamenica, 21204, Srbija.

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija.

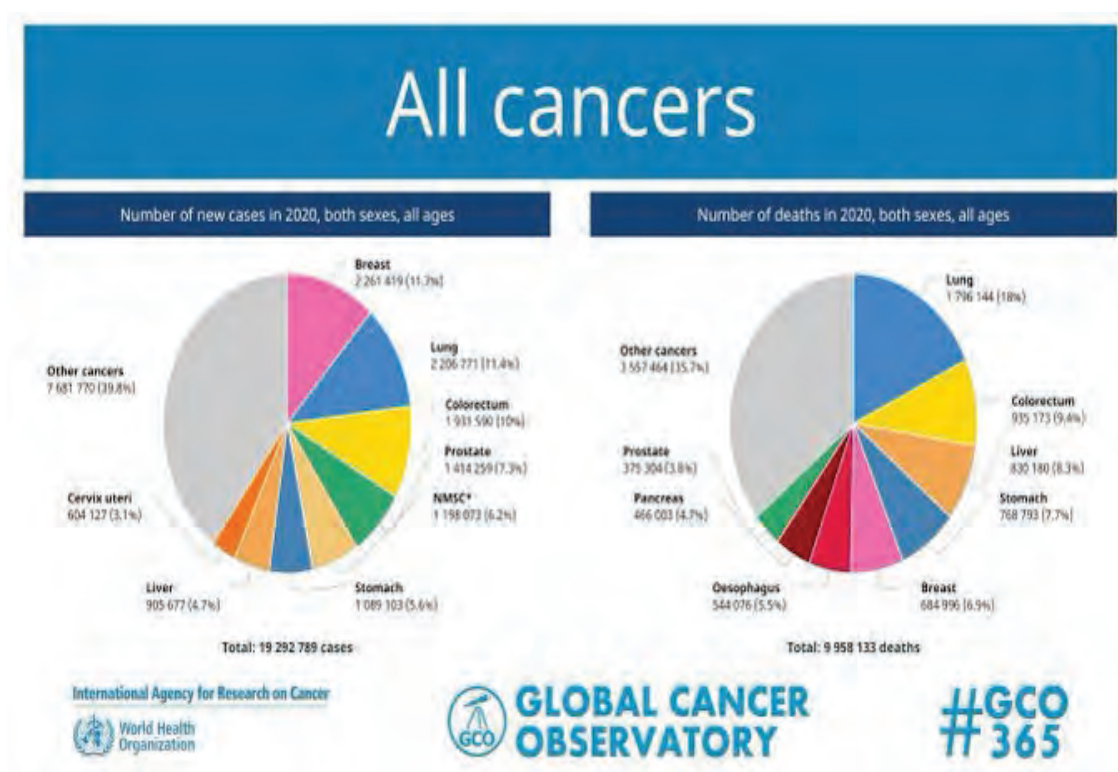


## ZNAČAJ HIRURGA U STADIRANJU I RESTADIRANJU KARCINOMA PLUĆA

Velibor Simetić, Marko Kantar, Ljiljana Krupljanin  
Klinika za torakalnu hirurgiju UKC RS Banja Luka

Prema podacima Globocan-a iz 2020.godine karcinom pluća i dalje zauzima prvo mjesto po mortalitetu kod oba pola.

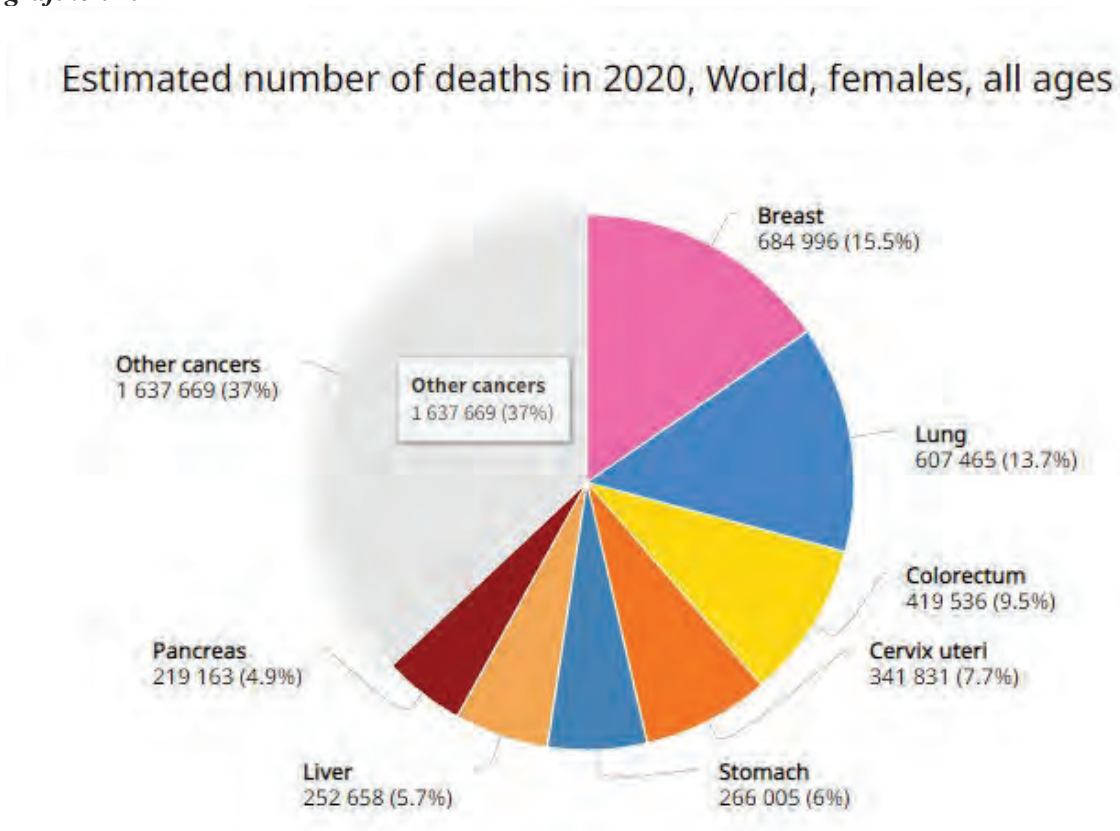
grafikon 1.



Grafikon 1. prikazuje incidencu svih karcinoma prema podacima WHO iz 2020.godine.

Na prvom mjestu je karcinom dojke sa 11.7% a odmah potom, nalazi se karcinom pluća sa 11.4%, slijedi karcinom debelog crijeva sa 10%, prostate 7.3%, želudac 5.6%.

grafikon 2.

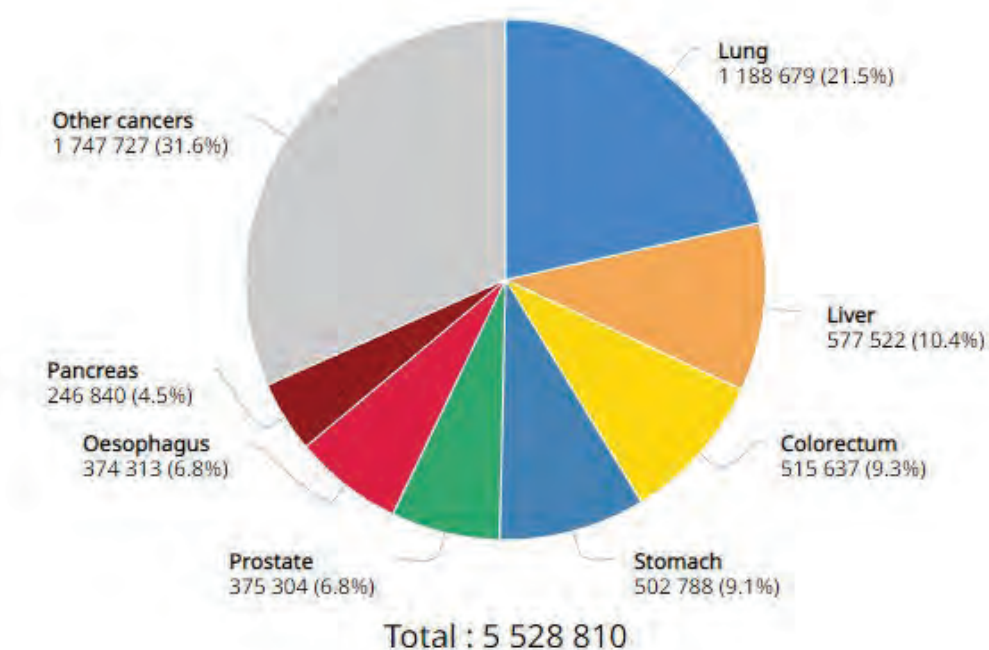


Grafikon 2. prikazuje mortalitet od karcinoma za 2020. godinu kod ženskog pola. Karcinom pluća je sa 13.7% na drugom mjestu.



Grafikon 3.

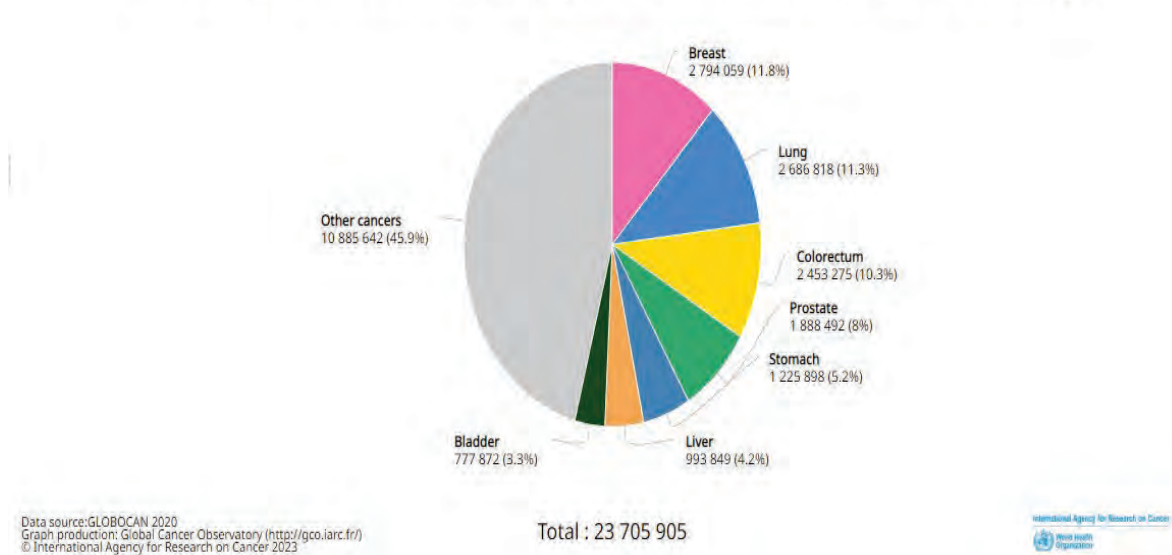
### Estimated number of deaths in 2020, World, males, all ages



Grafikon 3. -mortalitet od karcinoma za 2020.g kod muškaraca. Ubjedljivo na prvom mjestu sa 21.5% je karcinom pluća.

#### Grafikon 4.

Estimated number of new cases in 2020, Europe, World, Bosnia and Herzegovina, both sexes, all ages



Prema zvaničnim podacima Globocan-a, sličan odnos je i u BiH. Na prvom mjestu po učestalosti je karcinom dojke sa 11.8% a neposredno iza je karcinom pluća sa 11.3%.

U odnosu na polnu pripadnost kod muškog pola je ubjedljivo na prvom mjestu po incidenci a kod žena odmah iza karcinoma dojke. Analizom podataka iz prethodnih godina može se zaključiti da će u bliskoj budućnosti karcinom pluća biti najučestaliji karcinom u oba pola a po mortalitetu se već nalazi na prvom mjest.

Uzevši u obzir sve navedene podatke karcinom pluća je veliki zdravstveni problem.

U liječenju karcinoma pluća savremeni terapijski protokoli i multidisciplinarni pristup pokazuju najbolje rezultate liječenja.

Nakon primarne dijagnoze tumora, pored procjene širenja i procjene plućne funkcije i komorbiditeta, procjena medijastinuma i medijastinalni nodalni status su od suštinskog značaja za određivanje stadija tumora i naknadno planiranje operacije.

Kada je indikovano, operativno liječenje je najefikasnija terapija za liječenje karcinoma pluća. Za pacijenta sa ograničenim NSCLC karcinomom, resekcija pluća ostaje terapija izbora, koja nudi najveći potencijal za izlječenje i dugoročno preživljavanje.

Hirurško liječenje ima ograničenu ulogu kod SCLC karcinoma, najčešće u dijagnostici.

U trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma pluća 55% pacijenata ima udaljenu metastatsku bolest, 25% ima bolest proširenu na regionalne limfne čvorove, a samo 20% ima bolest ograničenu na pluća koja se inicijalno može hirurški tretirati. Precizno određivanje stadija bolesti kod karcinoma pluća je bitna komponenta liječenja i prognoze i zahtjeva multidisciplinarni pristup.



## MEDIJASTINOSKOPIJA

i dalje ostaje važna dijagnostička procedura za torakalnog hirurga i onkologa, neophodna za precizno i objektivno stadiranje karcinoma pluća, kao i u dijagnostici bolesti u medijastinum.

Prvobitno opisanu od strane Carlensa 1959. godine, medijastinoskopija je bila predmet brojnih

studija. Pokazalo se da je to siguran postupak, stope morbiditeta između 0,6% i 3,7% i stope mortaliteta do 3% u nekoliko velikih serija.

Medijastinoskopija je trenutno "zlatni standard" za procjenu nodalnog statusa medijastinuma bitnog za primarno stadiranje ali i za restadiranje i dobijanje adekvatnih uzoraka radi dodatnog molekularnog testiranja i tipizacije tumora.

Slika 1.



Prva medijastinoskopija u istoriji UB Foča, decembar 2019. godine.

## VIDEO-ASISTIRANA TORAKOSKOPIJA (VATS)

je postala sastavni dio torakalne hirurgije u dijagnostičko-terapijskom smislu. Većina naših planiranih operativnih intervencija su uz pomoć VATS-a, a VATS eksploracija je korisna za procjenu primarnog tumora i pleure, kao i ipsilateralne i posteriorne medijastinalne limfne čvorove.

VATS stadijum primarnog tumora i medijastinuma je ispitivan od strane više studija.

Kod 52 pacijenta sa biopsijom dokazanim NSCLC i CT verifikovanom medijastinalnom limfadenopatijom, bilo je 0% lažno negativnih stopa. Što je još važnije, pacijenti sa stadijumom IIIa (44%) ili stadijumom IIIb (16%) bolesti su na odgovarajući način identifikovani, čime je izbjegnuta nepotrebna hirurška intervencija. Ovi

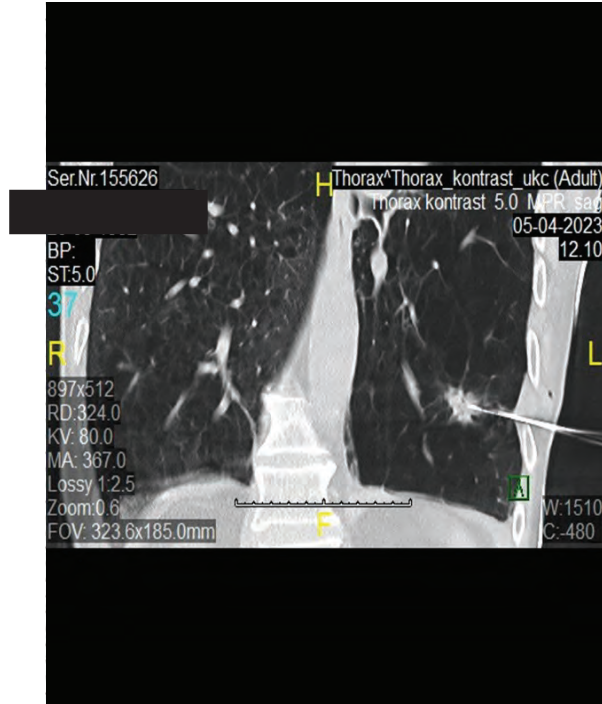
rezultati ukazuju na to da je VATS vrijedan alat u hirurškom stadijumu.

Neke novije smjernice sugerišu da VATS ima više od 90% tačnosti u određivanju lokoregionalne bolesti, uključujući dijagnostikovanje malignih pleuralnih izliva i kontralateralne nodalne (N3) bolest. Ove preporuke su zasnovane na dve studije koje su pokazale korisnost ove tehnike.

**Perkutana transtorakalna iglena biopsija pluća (PTNB)** je korisna procedure za pacijente sa plućnim lezijama koje su suspektne na malignitet. Pogodne lezije su obično periferne lokalizacije i teško dostupne ostalim dijagnostičkim procedurama. Procedura koja se izvodi u uslovima lokalno-infiltrativne anestezije te je manje invazivna od ostalih grudno-hirurških procedura. Senzitivnost PTNB-a za dijagnozu maligniteta visoka od 90-99%.

Dijagnostički neuspjesi PTNB-a mogu se podijeliti na lažno pozitivne i lažno negativne rezultate i rezultate koji se ne procjenjuju zbog nedovoljnog broja tj količine uzoraka.

Komplikacije procedure su u oko 10-15% razvoj pneumotoraksa a na drugom mjestu sa učestalošću od 5-8 % je krvarenje tj hematotoraks.



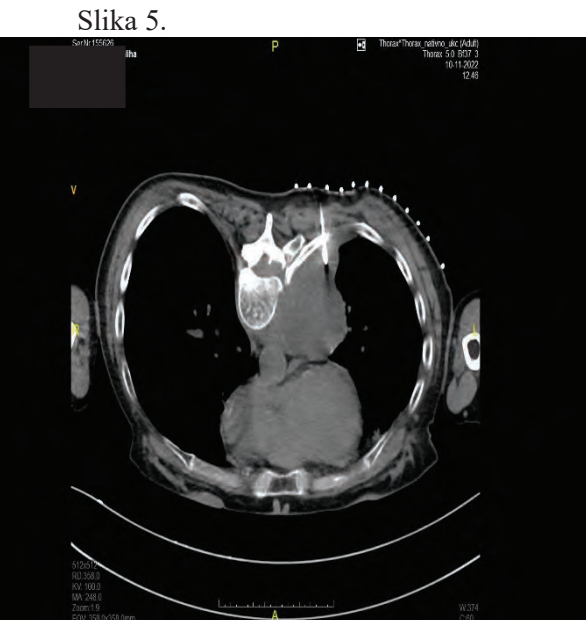
Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.



Slika 5.



## CILJ ISTRAŽIVANJA

Prikazati retrospektivnu analizu operativnih intervencija urađenih sa ciljem stadiranja i restadiranja carcinoma pluća te napraviti komparaciju sa velikim centrima i serijama koje su se bavile navedenim hirurškim invazivnim procedurama.

## METODE

Retrospektivno su analizirani rezultati hirurških dijagnostičko terapijskih procedura : video-asistirana torakoskopija ( VATS ) , medijastinoskopija, CT vođene biopsije i klasična hirurgija.

Obuhvaćen je dvogodišnji vremenski period te je u istraživanje uključeno ukupno 418. pacijenta.

Tabela 1.

Kliničke karakteristike i rezultati medijastinoskopija	Broj	procenat
Ukupno	98	100
Godine	65	34-78
Muški pol	56	57,14 %
Ženski pol	42	42,85 %
Histologija		
SQCC	25	25,51 %
ADC	28	28,57 %
SCC	12	12,24 %
Neuroendokrini	2	2,04 %
Benigna oboljenja	31	31,63 %
ukupno	98	100





**Tabela 2.**

<b>Nodalni status- karcinom pluća</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
N0	10	14,92 %
N2	42	62,68 %
N3	15	22,38 %
Lažno negativnih	0	0
	<b>67</b>	<b>100 %</b>

Analizom rezultata se može zaključiti da najveći broj pacijenata koji su oboljeli od karcinoma pluća, a imali su uvećane medijastinalne limfatike na imidžing procedurama, su imali N2 bolesti u 62,68%.

14.92% od ukupnog broja pacijenata medijastinoskopski nisu imali metastaze u N2

limfatike te se u tim slučajevima pristupalo daljem hirurškom liječenju maligne boleti.

Od izuzetne važnosti je naglasiti da lažno negativnih nalaza nije bilo. Uprkos značajnom napretku drugih oblasti i dijagnostičkih procedura medijastinoskopija i dalje ostaje zlatni standard u dijagnostici karcinoma pluća.



Tabela 3.

Kliničke karakteristike i rezultati VATS	Broj	procenat
Ukupno	296	
Godine	58	24-81
Muški pol	179	60,47 %
Ženski pol	117	39,52 %
Histologija	48 <i>karcinoma pleure</i>	
NSCLC	8	16,66 %
SCLC	3	6,25 %
Udaljene metastaze	29	60,41 %
Benigna oboljenja	8	16,66 %

Videoasistirana torakoskopija kao minimalno invazivna procedura je prije jedne decenije, na našim prostorima, predstavljala skoro isključivo dijagnostičku proceduru. Koristila se kao uvod u resekcionu hirurgiju da se procjeni da li postoji proširenost maligne bolesti. Napredak tehnologije, instrumntarijum i usavršavanje hirurga je dovelo danas do toga da se tim minimalno invazivnim pristupom danas izvode najsloženije resekcione

operacije, bronhoplastične, angioplastične itd. Tabela 3. prikazuje naše rezultate.

Perkutana transtorakalna iglena biopsija je od izuzetne važnosti za dobijanje reprezentativnog uzorka za postavljenje dijagnoze.

U periodu od dvije godine kod 24. pacijenta je urađena navedena procedura a rezultati prikazani u tabeli 4

Tabela 4.

Kliničke karakteristike pacijenta podvrgnuta PTNB		Procenat
Veličina promjena	13mm- 70 mm	
Adekvatan uzorak	23	95,83%
Neadekvatan uzorak	1	4.16 %
	<i>Komplikacije</i>	
Pneumotoraks	2	8.33 %
Hematotoraks	0	0

Iako se radi o relativno malom broju intervencija rezultati su komparabilni sa rezultatima velikih studija koje su se bavile ovakvim istraživanjima .

Zbog složenosti same bolesti, stanja pacijenta, PTNB nekad predstavlja najmanje invazivan način za dobijanje reprezentativnog uzorka tkiva što predstavlja prvi korak u liječenju.

## ZAKLJUČAK

Dijagnostikovanje i liječenja karcinoma pluća zahtjeva multidisciplinarni pristup. Složenost pojedinih slučajeva zahtjeva i pomoć eksperata iz pojedinih oblasti. Uprkos značajnom tehničkom razvoju ostalih oblasti, hirurške dijagnostičko-terapijske procedure u stadiranju i restadiranju karcinoma pluća i dalje imaju značajnu ulogu.

## LITERATURA

1.Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis Chest. 1959;36:343–352.

2.Park BJ, Flores R, Downey RJ, et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:726–731.

3.Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Ann Surg. 2003;238:180–188.

4.Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET: 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. Chest. 2004;

5.Kyung Hee Lee, MD, PhD,1 Kun Young Lim, MD,2 Young Joo Suh, MD, PhD,3

Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study

6. Staroselsky AN, Schwarz Y, Man A, Marmor S, Greif J. Additional information from percutaneous cutting



needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest*. 1998;113:1522–1525.

7. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:1665–1669. [

8. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Sakurai J, et al.

CT fluoroscopy-guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. *Chest*. 2009;136:1612–1617. [PubMed] [Google Scholar]

## PLEURODEZA U PALIJATIVNOM ZBRINJAVANJU MALIGNOG PLEURALNOG IZLIVA

**Jane Bušev, Daniela Buklioska Ilievska, Marjan Baloski**  
**JZU Gradska Opšta Bolnica "8 - Septemvri" Skoplju, R. Severna Makedonija**

**Sažetak :** *Uvod:* Pleurodeza je palijativna metoda koja se može primeniti kod malignih izliva, a zasniva se na slepljivanju parijetalnog i visceralnog lista plućne maramice (u cilju obliteracije pleuralnog prostora), tako da više ne postoji prostor u koji bi se nakupljao izliv. Mehanizam kojim se postiže pleurodeza je izazivanje hemijske upale oba lista plućne maramice pod dejstvom primenjenog agensa i stvaranje priraslica. Za izvođenje pleurodeze koristi se najčešće talk ali i brojni drugi preparati. **Materijal i metode:** Tokom dvanaestogodišnjeg perioda (2011-2023) na Pulmoloskom odeljenju Gradske Opšte Bolnice "8 - Septemvri" u Skoplju uradjena je pleurodeza kod 22 od 104 bolesnika sa simptomatskim rekurentnim malignim izlivima (srednja uzrast 64 godina, Karnofsky Performance Status  $\leq 60 > 30$ ). Nakon evakuacije izliva, kroz torakalni dren se aplicira sterilna suspenzija talka, zatim se uradi "rolling" tela u sledecih 6-8 sati. Prosecno trajanje torakalne drenaze je bilo 4.5 dana. **Rezultati:** Ishod pleurodeze smo analizirali u pogledu duzine zivota nakon uradjene intervencije, recidiva izliva i ponavljanih torakocenteza sa evakuacijom pleuralnog sadržaja, te opsteg kvaliteta zivota u vezi progresije bolesti, pojavu dispneje, opstih simptoma, potrebe za ponavljanim hospitalizacijama, palijativnog zbrinjavanja kod kuće i u specijalizovanim ustanovama kao i u pogledu pogorsanja i reintervencije. **Zaključak:** Prikazana studija je pokazala efikasnost i jednostavnost pleurodeze talkom u zbrinjavanju simptomatskih malignih pleuralnih izliva sa niskim performance statusom. Intervencija je bezbedno izvedena na pneumološkom odeljenju čime je izostavljena upotreba hirurskih procedura i opeacione sale. Odgovarajući odabir pacijenata uz postovanje doktrinarnih stavova, cine ovu metodu bezbednom, efikasnom i uspešnom u lecenju progresivnih recidivirajucih malignih pleuralnih izliva.

**Gljučne reči:** maligni pleuralni izliv, pleurodeza, talk, torakalna drenaza

### UVOD

Pleurodeza je palijativna metoda koja se može primeniti kod malignih izliva, a zasniva se na slepljivanju parijetalnog i visceralnog lista plućne maramice (u cilju obliteracije pleuralnog prostora), tako da više ne postoji prostor u koji bi se nakupljao izliv. Mehanizam kojim se postiže pleurodeza je izazivanje hemijske upale oba lista plućne maramice pod dejstvom primenjenog agensa i stvaranje priraslica. Za izvođenje pleurodeze koristi se najčešće talk ali i brojni drugi preparati (lekovi kao tetraciklini, citostatici kao bleomicin, fluorouracil, druga sklerozantna sredstva kao alkohol, formaldehid, glicerol, imunološki i imunomodulatorni preparati, te kortikosteroidi). Cilj pleurodeze je postići bolji kvalitet života kod bolesnika u terminalnom stanju bolesti.

**Cilj rada** je utvrditi efikasnost i bezbednost pleurodeze talkom u zbrinjavanju i lecenju malignog pleuralnog izliva osobito kod progresivnih i recidivirajucih oblika u pacijenata sa niskim performance statusom.

#### **Material i metode**

U period od 12 godina (april 2011-2023) na Oddelenju za plucne bolesti Gradske Opšte Bolnice

"8 - Septemvri" u Skoplju je dijagnostikovano 407 bolesnika za malignim oboljenjem pluća i malignim oboljenjem (primarnim ili sekundarnim) plućne maramice i to

- 345 sa primarnom bronhogenom neoplazmom (sifra po ICD-u C 34.0 do C 34.9) od kojih je kod 42 otkriven maligni pleuralni izliv (dijagnostikovan radiografijom, ultrasonografskim ili CT pregledom i potvrđen citoloskim nalazom malignih celija i/ili patohistoloskim pregledom biopsicnih uzoraka dobivenim perkutanom biopsijom parijetalne pleure). U 6 primera je detektirana bilateralna efuzija (biopsija pleure je radjena jednostrano, a torakocenteze sa evakuacijom pleuralne sadržine su radjene obostrano)
- 31 sa sekundarnim depozitima na pleuri (sifra po ICD-u C 78.2) i konsektivnom malignom pleuralnom efuzijom (jednostranom ili obostranom)
- 31 sa malignim mezoteliomom (sifra po ICD-u C 45.0)



Pleurodezu smo uradili u 22 od ukupno 104 bolesnika sa malignom pleuralnom efuzijom. Odabrani su tezi slucajevi sa simptomatskim rekurentnim izlivima i rezultatima Karnofski Performance Status  $\leq 60$  (ali  $>30$ ). Distribucija po polu -78 muskaraca, 26 zena, u dobi 40-88 godina, sredje zivotne dobi 64 godina. Svi odabrani pacijenti su podvrgnuti postavljanju pleuralnog katetera (torakalni dren N 24 I N 26). Kada je radiografija grudnog koša pokazala dobru ekspanziju pluća posle drenaže ( $>90\%$ ), pristupilo se pleurodezi. Pleurodeza je izvedena u bolničkoj sobi (u ležećem položaju uz lokalnu anesteziju, sporadically je primenjena analgo-sedacija). Tokom procedure pracen su krvni pritisak, puls i srcana frekvenca. Mesto na kome ce se obaviti intervencija smo dezinfikovali, pravili mali rez na koži i kroz rez uvodili kateter (torakalni dren). Nakon toga je radjena radiografija grudnog kosa kojom smo proveravali položaj drena. Pleurodezu smo izvodili kroz torakalni dren. Koristi smo talk kao najefikasnijeg, sa najtrajnijim efektom i zato što je retko bio praćen komplikacijama (kao bol, povraćanje, povišena temperatura). Primenili smo sterilan rastvor (suspenciju) 10 gr talka i 250 ml 0.9% fizioloske otopine natrium hlorida. Prethodno smo kroz dren u celosti evakuisali izliv. Nakon aplikacije spricem sterilne suspencije talka, dren smo zatvarili (klemovali) kako rastvor talka ne bi izašao spolja u drenažni sistem. Nakon davanja talka pacijent je ležao na krevetu u horizontalnom položaju i na svakih desetak minuta u narednih 6 do 8 sati je menjao položaj tela - okretao se ("rolling") na leđima, na oba boka i na trbuhu. Dren smo otklemovali posle 24 sati i spajali ga na sistem za podvodnu drenazu da bi se postigla reekspanzija pluća. Dren smo vadili kada je prestajala drenaža pleuralne tečnosti, a radiografski snimak je pokazao urednu reekspanziju pluća. Prosečno trajanje torakalne drenaze bilo je 4.5 dana (u komplikovanim izlivima nakon pleurodeze drenaza je bila prolongirana preko 7 dana). Komplikacije procedure uključivale su povišenu telesnu temperaturu, upale parenhima pluća manjeg obima i zaostajanje rezidualnog "zarobljenog vazduha" sa aerolikvidnim nivoom, te pojave gustog pseudohilotorakasnog pleuralnog sardzaja. Nije bilo smrtnog ishoda vezanog za samu proceduru pleurodeze. Intervenciju smo smatrali završenom posle ekstrakcije drena i vadjanja hirurkih konaca (nakon 7 dana). Pacijenta smo u sledecem periodu

pratili i metodu smo smatrali uspesnom ukoliko u narednih 3 meseci nije dolazilo do ponovne pojave (recidiva) izliva. Ukoliko smo zapazili pojavu izliva izvodili smo torokocentezu i evakuaciju pleuralne tecnosti.

## REZULTATI

Ishod pleurodeze smo analizirali u pogledu duzine zivota nakon uradjene intervencije, recidiva izliva i ponavljanih torakocenteza sa evakuacijom pleuralnog sadrzaja, te opsteg kvaliteta zivota u vezi progresije bolesti, pojavu dispneje, opstih simptoma, potrebe za ponavljanim hospitalizacijama, palijativnog zbrinjavanja kod kuce i u specijalizovanim ustanovama kao i u pogledu pogorsanja vezinih za hospiltizacije i reintervencije, te pojave kardivaskularnih pogorsanja ili komplikacije zbog infekcija, dekubitalnih rana i od drugih komorbidnih stanja.

Od ukupno 22 bolesnika nakon pleurodeze, 10 su preziveli 2 godine. Od ostalih 12 bolesnika 4 su egzistirali u naredna 3 meseca, dok za ostalih 8 imali smo informacije da su egzistirali u roku od dve godine (zbog rapidne progresije bolesti i recidiva pleuralnog izliva u vrlo kratkim vremenskim intervalima).

Kod 3 bolesnika smo pratili prezivljavanje od 5 godina, od kojih jedan (zena) se javio na kontrolu nakon 7 godina (radiografija je pokazivala fibrotoraks sa strane pleurodeze, sa druge strane nije bilo promena). Za ostalih 7 bolesnika nismo mogli do dobijemo informacije nakon 2 godisnjeg pracenja.

Kod svih nakon pleurodeze smo primetili relativno poboljsanje kvaliteta zivota koje se ogledalo u smanjenju dispneje i potrebe za supstytuciju kiseonikom u kucnim uslovima. Nismo stekli utisak u pogledu poboljsanja fizicke kondicije, ali kod vecine smo primetili poboljsanje na psihickom planu sto se ogledalo smanjenjem zahteva za ponavljanim hospitalizacijama i potrebe za antidoloroznu terapiju (primene narkotika ili drugih analgoopijatnih droga).

## DISKUSIJA

U ovoj studiji primetili smo da se pleurodeza može bezbedno izvesti u bolnickim uslovima sa dobrom efikasnošću i razumnom stopom komplikacija čak i u podgrupi pacijenata sa niskim performance

statusom. Protokol ispitivanja je bio lak za implementaciju i zahtevao je samo adaptaciju već postojeće sobe za negu rana i obuku tima u kontroli torakalnog drena. Prilikom postavljanja katetera ili pleurodeze nije bilo komplikacija, a zahvati su se mogli odvijati udobno. Kao minimalno invazivna procedura, zakazivanje operacione sale nije neophodno, pa je vreme od prve konsultacije do terapijske procedure skraćeno.

Naši rezultati su pokazali da se recidiv maligne pleuralne efuzije dogodio kod 36% pacijenata koji su ostali živi 3 meseca nakon procedure, što je rezultat uporediv sa stopom recidiva od 6–28% primećenom u drugim serijama pleurodeze korišćenjem videotorakoskopije [4-8, 13,14]. Bez obzira na to, iz perspektive namere lečenja, 10 (45.5%) procedura od 22 može se smatrati uspešnim (tj. pacijenti su bili živi 3 meseca nakon procedure bez recidiva i bez potrebe za dodatnim zahvatom). Nažalost, ovaj rezultat odražava opštu svakodnevnu praksu i na ovu činjenicu je već ukazao drugi izvestaj [15] u kojem su autori analizirali ishod pleurodeze iz perspektive namere lečenja i prijavili stopu uspeha od samo 25%, iako su smatrali uspeh kada pacijenti su bili bez pleuralnog izliva 60 dana nakon pleurodeze. Tako niske stope uspeha pojačavaju potragu za boljim prediktorima i minimalno invazivnim tehnikama koje ne zahtevaju prijem u bolnicu.

Nedavno je dosledno prijavljivana još jedna opcija za upravljanje malignim pleuralnim izlivom upotrebom dugotrajnih stalnih katetera [16,17]. Ovi kateteri se mogu koristiti u ambulantnim uslovima, međutim sklerozirajući agens se ne primenjuje i pacijenti ostaju sa kateterom dugo vremena i trebalo bi da periodično dreniraju sopstvenu tečnost koristeći namenske vakum boce. Spontana pleurodeza je uočena nakon srednjeg vremena od 90 dana kod oko 70% pacijenata sposobnih za pleurodezu koji su bili podvrgnuti dugotrajnoj inserciji pleuralnih katetera [18]. Neuspeh u studijama koje se bave dugotrajnim stalnim kateterima se često definiše kao potreba za dodatnu pleuralnu proceduru. U našoj seriji dodatne procedure su bile neophodne kod 36% pacijenata, bilo zbog brzih recidiva izliva ili zbog infektivnih komplikacija. S druge strane, raportira se o seriji od 223 pacijenata podvrgnutih dugotrajnoj implantaciji katetera, gde je potreba za dodatnim pleuralnim zahvatima bila 9,9% [16]. Međutim, ovi pacijenti su ostali sa drenažom na mestu u proseku 56 dana (u

poređenju sa 4.5 do 7 dana u ovoj studiji). Dugotrajna drenaža u serijama sa dugotrajnim stalnim kateterima je nedostatak takve tehnike. Uočeno je da 41,4–45,8% ovih pacijenata umire sa postavljenim drenom, a kod onih kod kojih je moguće ukloniti kateter oni ostaju u pleuralnoj šupljini u proseku 29,4–59 dana [16,17]. Ne samo dugoročna drenaža, ali i dostupnost uređaja, troškovi i posebno sposobnost i spremnost da se ostane sa odvodom tokom dužeg perioda – su pitanja koja zabrinjavaju.

Primetili smo retko “zarobljena pluća“ kod naših pacijenata, a drugi autori takođe nisu uspeali da identifikuju takve karakteristike pre drenaže i pronašli su 15 i 20% pacijenata sa zarobljenim plućima [4,15]. U podgrupi pacijenata sa zarobljenim plućima, stopa empijema je bila veća nego u onim serijama u kojima su korišćeni dugotrajni stalni kateteri [16,17]. Jedno od mogućih objašnjenja za ovo zapažanje može biti činjenica da kateteri pig-tail nisu tunelirani; stoga bi površinske infekcije lakše dospele u pleuralnu šupljinu i izazvale empijem. Stoga je naš cilj da uklonimo grudne drenaže što je pre moguće u slučaju “zarobljenih“ pluća.

Sledeći aspekti ove studije oslabljuju naše zaključke, jer nije vršena poređenja sa drugim relevantnim tehnikama, kao što je pleurodeza videotorakoskopom ili dugotrajni pleuralni kateteri. Štaviše, talk je bio jedino testirano sredstvo i različiti sklerozirajući agensi kao što su belomicin, jodopovidon ili srebrni nitrat mogli su dati različite rezultate [19,20]. Nažalost, mali broj pacijenata nije nam omogućio da identifikujemo faktore rizika za komplikacije, recidiv i smrtnost unutar 90 dana, što bi bilo posebno interesantno za preciziranje onih pacijenata kojima bi ovaj tretman najviše koristio.

## ZAKLJUČAK

Prikazana studija je pokazala efikasnost i jednostavnost pleurodeze talkom u zbrinjavanju simptomatskih malignih pleuralnih izliva sa niskim performance statusom. Pleurodeza talkom je bezbedno izvedena u pneumološkom odeljenju, sa efikasnošću i razumnom stopom komplikacija, čime je izostavljena upotreba hirurških procedura i operacione sale. Odgovarajući odabir pacijenata i



postovanje doktrinarnih pneumoloskih principa tokom zahvata, cine ovu metodu bezbednom, efikasnom i uspešnom u lecenju primarnih i sekundarnih pleuralnih oboljenja. Za pleurodezu treba koristiti talk sa velikim cesticama zbog minimalnog rizika od komplikacija.

**Ključne reči:** maligni pleuralni izliv, pleurodeza, talk, torakalna drenaza

### LITERATURA

1. Shaw P, Agarwal R. *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford: Updated Software; 2004. Pleurodesis for malignant pleural effusions (Cochrane Review)

2. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:829–38

3. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet*. 2007;369:1535–9

4. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III Intergroup Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion. *Chest*. 2005;127:909–15

5. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:827–32

6. de Campos JR, Vargas FS, Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest*. 2001;119:801–6

7. Terra RM, Junqueira JJ, Teixeira LR, Vargas FS, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Is Full Postpleurodesis Lung Expansion a Determinant of a Successful Outcome After Talc Pleurodesis? *Chest*. 2009;136:361–8

8. Steger V, Mika U, Toomes H, Walker T, Engel C, Kyriss T, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1940–5

9. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 2000;117:73–8

10. Martínéz-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Cruz Rogado M, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998;65:108–13

11. Haas AR, Serman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest*. 2007;132:1036–41

12. Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest*. 2000;118:417–21

13. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1655–8

14. Caglayan B, Torun E, Turan D, Fidan A, Gemici C, Sarac G, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2594–9

15. Burgers JA, Kunst PW, Koolen MG, Willems LN, Burgers JS, van den Heuvel M. Pleural drainage and pleurodesis: implementation of guidelines in four hospitals. *Eur Respir J*. 2008;32:1321–7

16. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleur(x)((R)) catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:89–94

17. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129:362–8

18. Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunneled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. *Eur Respir J*. 2007;30:759–62

19. Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology*. 2010;15:115–8

20. Paschoalini M da S, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 2005;128:684–9

Prilog

Slučaj 1. Maligni pleuralni izliv  
pre drenaze nakon pleurodeze

Slučaj 2. Maligni pleuralni izliv  
pre drenaze nakon pleurodeze recidiv





**Summary:****Introduction:** Pleurodesis is a palliative method that can be used in malignant effusions, and it is based on gluing the parietal and visceral sheets of the lung tissue (in order to obliterate the pleural space), so that there is no more space in which the effusion would accumulate. The mechanism by which pleurodesis is achieved is the chemical inflammation of both leaves of the lung tissue under the action of the applied agent and the formation of adhesions. To perform pleurodesis, talc is most often used, but also numerous other preparations. **Material and methods:** During a twelve-year period (2011-2023) at the Pulmonary Department of the City General Hospital "8 - Septemvri" in Skopje, pleurodesis was performed in 22 out of 104 patients with symptomatic recurrent malignant effusions (mean age 64 years, Karnofsky Performance Status  $\leq 60 > 30$ ). After evacuation of the effusion, a sterile talc suspension is applied through the thoracic drain, then "rolling" of the body is performed in the next 6-8 hours. The average duration of thoracic drainage was 4.5 days. **Results:** We analyzed the outcome of pleurodesis in terms of length of life after the intervention, recurrence of effusion and repeated thoracentesis with evacuation of pleural contents, and general quality of life in relation to disease progression, occurrence of dyspnea, general symptoms, need for repeated hospitalizations, palliative care at home and in specialized institutions, as well as in terms of worsening and reintervention. **Conclusion:** The presented study demonstrated the effectiveness and simplicity of pleurodesis with talcum powder in the treatment of symptomatic malignant pleural effusions with low performance status. The intervention was safely performed in the pneumology department, which eliminated the use of surgical procedures and the operating room. The appropriate selection of patients with respect to doctrinal positions makes this method safe, effective and successful in the treatment of progressive recurrent malignant pleural effusions.

**Key words:** malignant pleural effusion, pleurodesis, talc, thoracic drainage

Kontakt osoba

Doc dr sci med Jane Bušev

Gradska opšta bolnica 8-septemvri, ul Bledski dogovor b.b.

1000 Skopje, R. Severna Makedonija

email> janebushev@yahoo.com



## ALK POZITIVNI ADENOKARCINOM PLUĆA - PRIKAZ SLUČAJA -

ALK POSITIVE LUNG ADENOCARCINOMA  
- CASE REPORT -

**Brankica Marković Furtula<sup>1</sup>, Lora Novaković Lacković<sup>2,3</sup>, Sonja Ukmar<sup>2</sup>**

**Sažetak:** Adenokarcinom pluća je maligni epitelni tumor sa žljezdanom diferencijacijom, sekrecijom i mucinalnom ekspresijom markera pneumocita. Spada u grupu nemikrocelularnih karcinoma (engl. Non-Small Cell Carcinoma, NSCLC) koji najčešće nastaju u perifernim dijelovima pluća, predominantno kod nepušača. ALK (engl. Anaplastic Lymphoma Kinase) pozitivni adenokarcinom pluća uzrokovan je mutacijom ALK gena i uglavnom se javlja kao karcinom pluća, mada može nastati i u mnogim drugim dijelovima tijela uključujući mozak i dojke. Pacijenti sa patohistološki i imunohistohemijski potvrđenim ALK-pozitivnim adenokarcinomom pluća liječe se prema NCCN (eng. National Comprehensive Cancer Network) smjernicama zavisno od stadijuma bolesti. U radu je prikazan slučaj 76-ogodišnjeg pacijenta koji se u Klinici za pučne bolesti UKC RS liječi od 2019. godine. Po pristizanju histološke dijagnoze adenokarcinoma pluća, započeto je liječenje polihemioterapijom po protokolu paklitaksel-cisplatin. Nakon inicijalnog liječenja, zbog povoljnog terapijskog odgovora indikovano je nastavak liječenja monoterapijom paklitakselom. Nakon prvog ciklusa monoterapije, imunohistohemijski je definisan ALK pozitivni adenokarcinom, te se liječenje nastavlja ciljnom terapijom - alektinibom. Liječenje i praćenje pacijenta je u toku.

**Cljučne riječi:** adenokarcinom pluća, ALK pozitivnost, alektinib

### UVOD

Anaplastična limfom kinaza (eng. Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK) pozitivni karcinom pluća javlja se kod približno 5% svih pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC).<sup>[1]</sup> Pacijenti sa ALK pozitivnim karcinomom su najčešće mlađe osobe, nepušači ili laki pušači.<sup>[2,3]</sup> Pacijenti sa ALK-pozitivnim tumorima najčešće su žene, mada u nekim radovima navode da u poređenju sa pacijentima sa EGFR-mutiranim (eng. Epidermal Growth Factor Receptor) NSCLC muškarci češće oboljevaju od ALK pozitivnog adenokarcinoma i radiografski su povezani sa većim volumenom i multifokalnom torakalnom limfadenopatijom.<sup>[4,5]</sup> Prema najnovijem, petom, izdanju klasifikacije plućnih neoplazmi Svjetske zdravstvene organizacije (eng. World Health Organization, WHO) iz 2021. godine adenokarcinomi pluća se dijele na: minimalno invazivni, invazivni ne-mucinozni, invazivni mucinozni, koloidni, fetalni i adenokarcinom pluća enteričkog tipa.<sup>[6]</sup>

Dijagnostika adenokarcinoma pluća obuhvata niz neinvazivnih i invazivnih dijagnostičkih postupaka, sa ciljem dobijanja morfološke potvrde oboljenja i definitivne procjene proširenosti bolesti. Za dijagnozu ALK pozitivnog NSCLC-a potrebno je specifično molekularno testiranje ALK gena. Prvi test koji je odobrila FDA (eng. Food and Drug Administration) bio je fluorescentna in situ hibridizacija (eng. Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) koji može identifikovati mnoge ALK-rearanžmane. Sekvenciranje sljedeće generacije (eng. Next-Generation Sequencing, NGS) može identifikovati ALK-rearanžmane koji ranije nisu identifikovani i one sa složenim fuzijskim partnerima, čime se identifikuje više pacijenata koji bi bili prikladni za ALK ciljanu terapiju.<sup>[7,8,9]</sup> Pokazalo se da molekularna detekcija ALK proteina pouzdano otkriva ALK pozitivne NSCLC i trenutno postoje dva komercijalna testa odobrena od strane FDA za ovu upotrebu.<sup>[10,11]</sup>

Inhibitori tirozin kinaze (eng. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI) inhibiraju odgovarajuće kinaze iz fosforilacije tirozinskih ostataka njihovih

supstrata, a zatim blokiraju aktivaciju nizvodnih signalnih puteva. Trenutni ALK-TKI uključuju: krizotinib, alektinib, ceritinib, brigatinib i lorlatinib. Ordiniraju se u vidu tablete koja se uzima jednom ili dva puta dnevno.

Drugu generaciju ALK-TKI (ceritinib, alektinib i brigatinib) karakteriše veća selektivnost i penetracija u centralni nervni sistem. Alektinib se smatra prvim izbornim lijekom TKI prema NCCN smjernicama, dok ceritinib i brigatinib mogu poslužiti kao druge preporučene opcije.

Oko 56% pacijenata liječenih ALK-TKI druge generacije razvija stečenu rezistenciju usljed sekundarnih ALK mutacija. Kada dođe do takve rezistencije, lorlatinib, ALK-TKI treće generacije je terapijska opcija. Lorlatinib je pokazao značajnu aktivnost i kao terapija prve linije i kao naknadna terapija.<sup>[12]</sup>

Najčešći neželjeni efekti ALK-TKI su mučnina (73%), dijareja (72%), povraćanje (58%) i umor (41%), kao i povišene vrijednosti jetrenih enzima. Ukoliko neželjeni efekti perzistiraju, doza lijeka se može eventualno smanjiti.<sup>[13]</sup>

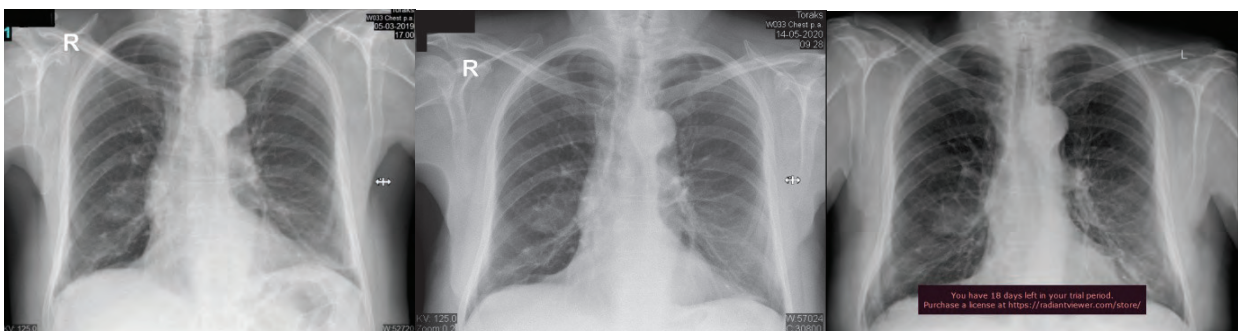
### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent M.M. životne dobi 72 godine dolazi na prvi pregled pulmologu u martu 2019.godine, po preporuci vaskularnog hirurga. Vaskularnom hirurgu se javio zbog "osjećaj peckanja" u lijevoj nozi, uz naglašavanje da je vene

na istoj nozi operisao tokom 1972.godine. Nakon potvrde tromboflebitisa lijeve noge indikovana je terapija niskomolekularnim heparinom uz postavljanje kompresivnog zavoja na lijevu nogu. Zbog anamnestičkog podatka da je četiri dana pred pregled pao i povredio grudni koš, upućen je na pregled pulmologu. Pacijent je negirao postojanje respiratornih tegoba i naveo da ima povremeni osjećaj "lupanja" srca i da unazad četiri godine liječi uvećanu prostatu i visok krvni pritisak. Pušač je 4 paklo/godine, alkohol ne konzumira.

Pacijent je pri pregledu ostavljao utisak lakog bolesnika. Auskultatorno nad plućnim parenhimom se čuo uredan disajni šum, a pulsoksimetrija je pokazala nedovoljnu zasićenost krvi kiseonikom - sO<sub>2</sub> 88%. Pregledni snimak srca i pluća (Slika br. 1) je pokazao obostrano hilobazalno retikulonodularno zadebljao intersticijum, te u sumaciji sa prednjim okrajkom IV rebra desno manju nehomogenu zonu konsolidacije. U laboratorijskim nalazima je uočena visoka vrijednost D-dimera (6,1 mg/L) zbog čega se uradi KT plućna angiografija koja isključi plućnu emboliju ali **u plućnom parenhimu parahilarno desno opiše ovalnu mekotkivnu promjenu veličine 31x14x20mm/LLxAPxKK/** koja bi mogla odgovarati tumorskoj promjeni. Pacijent se hospitalizuje u Kliniku za plućne bolesti UKC Republike Srpske radi daljeg dijagnostičkog i terapijskog tretmana.

Izvor: Zavod za kliničku radiologiju UKC RS i JZU Dom zdravlja u Banjoj Luci



**Slika br. 1:** RTG srca i pluća, 05.03.2019.

**Slika br. 2:** RTG srca i pluća, 14.05.2020.

**Slika br. 3:** RTG srca i pluća, 08.03.2023.



Procjenom plućne funkcije (bodyplezizmografija) uočen je lakši poremećaj ventilacije restriktivnog tipa sa umjereno povišenim otporima (VC 69,6%; FEV1 81,1%; Tiff 85,47%; PEF 66,5%; Rtot 0,44; Reff 0,38; SR tot 2,71; ITGV 154,7; RV 205,4; TLC 117,7%; RV/TLC 155,1%). Kapacitet difuzije je ukazao na postojanje lakšeg poremećaja (TLCOc 72,6%).

Bronhoskopijom se u medijalnom segmentu donjeg režnja desno uočila bjeličasta tumorska masa koja je biopsirana. Patohistološka analiza je definisala adenokarcinom pluća.

Tokom hospitalnog tretmana urađen je visoko rezolutni KT grudnog koša i gornjeg trbuha (engl.High-Resolution Computed Tomography) koji opiše mekotkivnu infiltrativnu leziju u projekciji apikalnog, Nelsonovog segmentna za donji režanj i lateralnog segmenta srednjeg režnja, koja skoro u potpunosti obliteriše lumene datih bronha uz formiranje segmentne atelektaze. U prednjem i

srednjem medijastinumu se evidentiraju brojni uvećani i prekobrojni lgl, paratrahealno desno, prekarinealno, te u 2L i 4L grupi, od kojih su najveći dijametara do 13mm. U obje aksilarne regije se evidentiraju brojni lgl, izraženije desno, sa brojnim, hipodenznim limfnim nodusima, zadebljalog korteksa, koji su međusobno u kontaktu, dijametara 23x12mm/KKxLL/ i 14x20mm/KKxLL/, kao i par manjih santimetarskih i subsantimetarskih lgl. U lijevoj aksilarnoj regiji se evidentiraju 3-4 limfati lipomatoznih hilusa, kraćih dijametara do 10mm, kao i jedan veći dijametara 23x12mm/KKxLL/. U prikazanom dijelu trbuha je uočena jetra uvećanog desnog lobusa sa par subsantimetarskih i santimetarskih fokalnih lezija VIII, IVb, V i II-og segmenta, koje su otvorene etiologije. Subdijafragmalno u VIII i I segmentu se evidentiraju nejasno ograničene, fokalne lezije, koje postkontrasto centripetalno, rubno pojačavaju denzitet, koje su otvorene etiologije(Slika br. 4).

Izvor: Zavod za kliničku radiologiju UKC RS iSRA "Delta dijagnostika", Banja Luka



Slika br. 4: KT grudnog koša, 08.03.2019.

Slika br. 5: KT grudnog koša, 01.11.2021.

Slika br. 6: KT grudnog koša 24.06.2022.

Zbog KT-om uočenih promjena u jetrenom parenhimu, dodatno je urađen MRI trbuha koji je isključio postojanje sekundarnih depozita, a prisutne promjene definisao hemangiomima i benignim simpleks cistama.

Pacijent je prezentovan Onkološkom konzilijumu za maligne bolesti plućnih lokalizacija koji na osnovu priloženih nalaza definiše lokalno uznapredovalu bolest (cT3N3Mx,IIIC), i indikuje liječenje polihemioterapijom po protokolu paklitaxel-cisplatina.

Provedenim dodatnim molekularnim testiranjima u Institut za patologiju KC Srbije, dokazana je ALK pozitivnost. Onkološki konzilijum je indikovao nastavak liječenja ciljnom terapijom alektinibom koji u tom trenutku nije bio dostupan preko Fonda

zdravstvenog osiguranja RS, uz uvrštenje pacijenta na listu čekanja. Liječenje je nastavljeno polihemioterapijom. Nakon trećeg ciklusa HT uočena je blaga pancitopenija (Le  $3,99 \times 10^9$ ; Er  $3,81 \times 10^{12}$ ; HGB 122 g/L; Hct 0,36 L/L; Tr  $144 \times 10^9$ ), dok su ostali parametri bili u granicama referentnih vrijednosti. Tretman polihemioterapijom je uzrokovao subjektivne tegobe, tj.mučnine i povraćanje par dana nakon primljene hemioterapije kao i bol u zglobovima gornjih ekstremiteta.

Pacijent je liječenje ciljnom terapijom alektinibom započeo tokom avgusta 2019.godine u dozi od 1.200mg/24h podijeljenoj u dvije doze. U laboratorijskim nalazima se održava sekundarna anemija maligne bolesti uz blago povišene vrijednosti kardiospecifičnih enzima (CK 385...120

ng/mL; CK-MB 41...26 ng/mL) i povišene vrijednosti TSH (6,81nm/L). Dodatne laboratorijske pretrage usmjerene prema autoimunim bolestima štitne žlijezde su iste isključile. Radiološkom procjenom je uočen povoljan terapijski odgovor. U narednim hospitalizacijama nastavljeno je redovno praćenje laboratorijskih nalaza u kojima se održava sekundarana anemija maligne bolesti, uz prolazno povećanje vrijednosti TSH (7,7...4,48...2,84 nm/L). Radiološko praćenje ukazuje na stacionarno stanje, tj. stabilnu bolest (Slika br. 2).

Tokom maja 2021.godine, pacijent je u više navrata pregledan od strane hematologa zbog laboratorijski uočene leukocitoze sa limfocitozom. Zbog sumnje na limfoproliferativno oboljenje urađena je imunofenotipizacija periferne krvi i potvrđena hronična limfocitna leukemija (engl.Chronic Lymphocytic Leucemia, CLL) - B

CLL CD 38. Pacijent nastavlja sa započetom specifičnom onkološkom terapijom jer ne postoje znaci kliničkog i radiološkog pogoršanja bolesti(Slika br. 5 i 7).

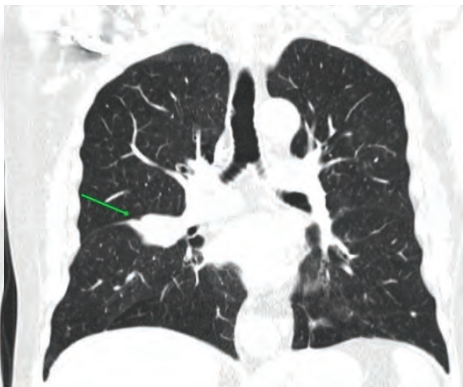
Kontrolni KT grudnog koša iz šestog mjeseca 2022.godine (Slika br. 6) opisuje stacionaran intertorakalni status. Tokom septembra 2022.godine urađen je PET/CT (engl.Positron Emission Tomography/Computed Tomography) koji opiše blagu metaboličku aktivnost neoplazme u desnom plućnom krilu i limfatika u desnom hilusu, diskretno uvećan i blago metabolički aktivan limfatik u lijevoj ingvinalnoj regiji.

Stacionaran intertorakalni i intraabdominalni status se održava i na posljednjem KT-u grudnog koša i gornjeg trbuha koji je urađen tokom decembra 2022.godine (Slika br. 8).

Izvor: SRA "Delta dijagnostika", Banja Luka



**Slika br. 7:** KT grudnog koša, koronarna ravan snimanja, 01.11.2021.g.



**Slika br. 8:** KT grudnog koša, koronarna ravan snimanja, 07.12.2022.g.

Do marta 2023.godine, pacijent je proveo 48 ciklusa monoterapije alektinibom. Pacijent je pod nadzorom pulmologa i hematologa, dobrog opšteg stanja (ECOG 0) i bez subjektivnih tegoba vezanih za osnovnu bolest. Radiološko praćenje pokazuje dobar terapijski odgovor (Slika br. 3).

Liječenje i praćenje pacijenta je u toku.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

U radu je prikazan pacijent kom je u starijoj životnoj dobi "slučajno" otkriven lokalno uznapredovali adenokarcinom pluća. Razlog dijagnostike karcinoma pluća u odmakloj fazi

bolesti objašnjava se izostankom respiratornih simptoma. Već duže vremena u literaturi se naglašava značaj skrininga pluća i izrada nacionalnih programa za visokorizične pacijente.

Prema seriji studija adenokarcinom je najčešći histološki podtip NSCLC i u prosjeku čini 20-60% svih nemikrocelularnih carcinoma pluća. Adenokarcinom pluća je sa višim procentom učestalosti kod žena nego kod muškaraca.<sup>[23]</sup>

Liječenje polihemioterapijom predstavlja terapijski standard. Kombinacija najmanje dva citotoksična agensa koji putem različitih mehanizama djeluju sinergistički, omogućava smanjenje pojedinačne doza svakog lijeka uz povećanu terapijsku moć. Platinski dubleti imaju



bolji terapijski odgovor i marginalno bolje ukupno preživljavanje.<sup>[19]</sup>

Pacijent je na rezultate molekularnih testiranja čekao mjesec dana, a tri mjeseca nakon potvrde molekularnih testiranja da se radi o ALK pozitivnom adenokarcinomu dobio je alektinib zbog ograničene dostupnosti ciljne terapije preko Fonda zdravstvenog osiguranja RS.

U većini do sada objavljenih smjernica, rutinsko molekularno testiranje se preporučuje kod pacijenata koji imaju dijagnozu NSCLC sa komponentom adenokarcinoma zbog moguće veće koristi od ciljne terapije.<sup>[20]</sup> NGS tehnologija ne propušta detekciju mutacija. Ona može istovremeno detektovati različite gene sa povećanim brojem kopija korištenjem DNK sekvencioniranja. Prema najnovijim podacima 17% delecija na egzonu 19 EGFR gena, se propusti drugim testovima, a 35% ALK-tanslociranih slučajeva je propušteno FISH metodom.<sup>[20]</sup>

Provedena istraživanja dokazala su superiornost ciljne terapije u odnosu na hemioterapiju kod pacijenata sa ALK pozitivnim adenokarcinomom pluća.<sup>[14]</sup> Za većinu pacijenata sa ALK-pozitivnim karcinomom pluća, TKI su lijekovi izbora za inicijalni tretman, jer liječenje ALK inhibitorima ima za rezultat veće preživljavanje, duže vrijeme bez progresije bolesti, povećanje ukupne stope odgovora na terapiju kao i bolji kvalitet života u odnosu na pacijente koji su liječeni hemioterapijom, bez obzira na liniju liječenja.<sup>[15]</sup>

Randomizovana istraživanja kojima se poredila efikasnost ALK inhibitora prve i druge generacije pokazala su da pacijenti liječeni alektinibom imaju manji postotak progresije bolesti i smrtnosti u odnosu na pacijente liječene kizotinibom.<sup>[16]</sup> ALK inhibitori druge generacije u odnosu na krizotinib povećavaju ukupno preživljavanje i blago povećavaju ukupnu stopu odgovora na lijek.<sup>[17]</sup>

Dijagnoza hronične limfocitne leukemije tokom liječenja alektinibom, navela nas je na razmišljanje o neželjenim efektima liječenja. Iz podataka o lijeku alektinibu kao neželjeni efekti navode se: pneumonitis, hepatotoksičnost, teška mijalgija i povišene vrijednosti keratin fosfokinaze, bradikardija, hemolitička anemija, gastrointestinalna perforacija, fotoosjetljivost, da lijek sadrži laktozu te se ne daje bolesnicima intolerantnim na laktozu, uzrokuje oštećenje ploda kada se daje trudnicama. Prikazani pacijent nije imao niti jedan od navedenih

neželjenih efekata liječenja. Literaturni podaci ne navode CLL kao neželjeni efekat primjene alektiniba.<sup>[18]</sup>

Iako više od 50% pacijenata dobro reaguje na TKI, na kraju većina ovih lijekova prestane djelovati zbog novonastale otpornosti karcinoma i njegovog ponovnog početka rasta. Podaci iz literature ukazuju da vrijeme bez progresije bolesti (engl. Progression-Free Survival, PFS) kod pacijenata liječenih alektinibom iznosi 34,8 mjeseci, dok kod pacijenta koji je prikazan vrijeme bez progresije bolesti iznosi 43 mjeseca što je duže za nešto više od osam mjeseci.<sup>[22]</sup>

U slučajevima novonastale otpornosti na lijek i progresije bolesti indikovano je liječenje nastaviti TKI druge ili treće generacije. Međutim, kako se otpornost često razvija pojavom novih mutacija (npr. EGFR), uvijek treba razmišljati o ponovnom bioptiranju i molekularnom testiranju.<sup>[12]</sup>

## LITERATURA

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. doi: 10.1038/nature05945.
2. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5216–5223. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0802.
3. Wong DWS, Leung ELH, So KKT, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723–1733. doi: 10.1002/cncr.24181.
4. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993.
5. Arbour KC, Riely GJ. Diagnosis and Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Feb;31(1):101-111. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.012. PMID: 27912826; PMCID: PMC5154547.



6. Nicholson A, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. 2022
7. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture–Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3631–3639. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2683.
8. Arcila ME, Yu HA, Drilon AE, et al. Comprehensive assessment of targetable alterations in lung adenocarcinoma samples with limited material using MSK-IMPACT, a clinical, hybrid capture-based, next-generation sequencing (NGS) assay. *ASCO Meet Abstr.* 2015;33(15\_suppl):e22160.
9. Peled N, Palmer G, Hirsch FR, et al. Next-Generation Sequencing Identifies and Immunohistochemistry Confirms a Novel Crizotinib-Sensitive ALK Rearrangement in a Patient with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):e14–e16. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182614ab5.
10. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A Novel, Highly Sensitive Antibody Allows for the Routine Detection of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinomas by Standard Immunohistochemistry. *Am Assoc Cancer Res.* 2010;16(5):1561–1571. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845.
11. Marchetti A, Lorito AD, Pace MV, et al. ALK Protein Analysis by IHC Staining after Recent Regulatory Changes: A Comparison of Two Widely Used Approaches, Revision of the Literature, and a New Testing Algorithm. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):487–495. doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.111.
12. Journal of Hematology and Oncology. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00977-0#Sec8> (Zadnji pristup 31.01.2023.)
13. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol.* 2014 Feb;21(1):19-26. doi: 10.3747/co.21.1740. PMID: 24523601; PMCID: PMC3921027.
14. Benjamin J Solomon, Tony Mok, Dong-Wan Kim, Yi-Long Wu, Kazuhiko Nakagawa et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
15. HeMED - Karcinom pluća. <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=14590>.
16. Solange Peters, Alice T Shaw, Shirish Gadgeel, Jin S Ahn, Dong-Wan Kim et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.
17. Laird B, Cameron, Nadia Hitchen, Elias Chandran, Tessa Morris, Renée Manserret et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase ( ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Jan 7;1(1):CD013453. doi:10.1002/14651858.CD013453.pub2.
18. Alectinib (Rx). <https://reference.medscape.com/drug/aleccen-sa-alectinib-1000067>.
19. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Karcinom pluća, Oktobar 2011. god.
20. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS, Roh et al; Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group; Korean Molecular Pathology Study Group. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med.* 2017 May;51(3):242-254. doi: 10.4132/jptm.2017.04.10. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28427247; PMCID: PMC5445209.
21. Klinička iskoristivost FoundationOne CDx. Dostupno na stranici: <https://live.roche.ba>
22. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.
23. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Lung cancer in women. *Lung Cancer (Auckl).* 2012 Dec 15;3:79-89. doi: 10.2147/LCTT.S37319. PMID: 28210127; PMCID: PMC5312492



---

**Summary:** Lung adenocarcinoma is a malignant epithelial tumor with glandular differentiation, secretion and mucinal expression of pneumocyte markers. It belongs to the group of non-small cell cancers (NSCLC) that most often arise in the peripheral parts of the lungs, predominantly in non-smokers. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) positive lung adenocarcinoma is caused by a mutation in the ALK gene. It mainly occurs as lung cancer, but it can occur in many other parts of the body, including the brain and breast. Patients with pathohistologically and immunohistochemically confirmed ALK-positive lung adenocarcinoma are treated according to NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines depending on the stage of the disease. The paper presents the case of a 76-year-old patient who has been treated at the Clinic for Pulmonary Diseases of the University Hospital of RS, from March 5, 2019. Upon arrival of the histological diagnosis of lung adenocarcinoma, polychemotherapy treatment was started according to the paclitaxel-cisplatin protocol. After the initial treatment, due to the favorable therapeutic response, the continuation of treatment with paclitaxel monotherapy is indicated. After the first cycle of monotherapy, ALK-positive adenocarcinoma was defined immunohistochemically, and treatment continued with target therapy - alectinib. The patient is still being treated and followed.

**Keywords:** Adenocarcinoma of Lung, Anaplastic Lymphoma Kinase, alectinib.

---

<sup>1</sup>Odjeljenje za pulmologiju, JZU Bolnica Trebinje

<sup>2</sup>Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Kontakt osoba: Brankica Marković Furtula

Odjeljenje za pulmologiju, JZU Bolnica Trebinje

E-mail: [mbrankica9@gmail.com](mailto:mbrankica9@gmail.com)

Kontakt telefon: +387 65 843 247



## MEDICINSKA NUTRITIVNA TERAPIJA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA - PRIKAZ SLUČAJA

Vujević S.<sup>1\*</sup>, Kutlešić Stević S.\*, Stevandić D.\*, Krajinović D.\*, Novaković Lj.\*, Hajdarpašić H.\*

**Sažetak:** nutritivna podrška je jedan od ključnih faktora u terapiji pacijenata oboljenih od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Gubitak mišićne mase i funkcije su značajni faktori koji dovode do pogoršanja opšteg stanja pacijenta, kvaliteta života i lošijeg ishoda liječenja. Kombinacija smanjene dostupnosti kiseonika i smanjene pokretljivosti u HOBP dovodi do metaboličkih promjena u mišićnim vlaknima. Tako promjenjena mišićna vlakna za svoj rad troše znatno više energije uz slabiji mehanički učinak pri istom utrošku energije. Te promjene zahvataju sve mišićne organizma, a najizraženije su u respiratornoj muskulaturi. Na taj način se zatvara krug sve lošije funkcije mišića neophodnih za disanje što dovodi do slabije oksigenacije i dodatno pogoršava funkciju mišića. Balansirana ishrana uz unos dovoljne količine bjelancevina pomaže u očuvanju mase i funkcije mišića. Kod pacijenata koji su već izgubili mišićnu masu i funkciju dokazan je povoljan efekat dodavanja određenih elemenata ishrane koji stimulišu izgradnju mišićne mase kao što su derivati pojedinih aminokiselina. Ovaj rad pokazuje učinak medicinske nutritivne terapije kao modalitet liječenja HOBP na prikazu dva slučaja.

**Ključne riječi:** mišićna masa, nutritivna podrška, pulmonalna kaheksija.

### UVOD

Prevalenca hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) se povećala na globalnom nivou tokom poslednjih decenija, pogađajući 328 miliona ljudi širom svijeta [1]. U 2015. godini ukupan broj smrtnih slučajeva od HOBP-a je bio 3.2 miliona [2], te se predviđa da će taj broj porasti za više od 30% u narednoj deceniji. Ovo će učiniti HOBP trećim vodećim uzrokom smrti u svijetu do 2030. godine [3]. Dok se procjenjuje da je prevalenca HOBP 4.7% na globalnom nivou [1], ukupna procjenjena prevalenca HOBP u Aziji je 6.2% [4], sa prevalencom od 8.5% u Japanu [5] i 13.6% u Kini [6]. Pothranjenost je česta među pacijentima koji boluju od HOBP-a i često je povezana sa lošom prognozom toka bolesti [7]. Prevalenca pothranjenosti među ambulantnim pacijentima sa HOBP je 10-45% [8] i još je veća u zemljama sa niskim srednjim prihodima [9,10]. Pothranjenost negativno utiče na funkciju pluća, smanjuje kvalitet života (QoL) i povećava rizik za egzacerbacije, dužinu boravka u bolnici i troškove zdravstvene njege [8,11-13]. Neadekvatan unos ishranom je

najčešći razlog pothranjenosti kod pacijenata sa HOBP [14,15]. Mnoge studije pokazuju da intervencije u ishrani mogu dovesti do značajnih poboljšanja funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života (QoL), kao i do smanjenja morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa HOBP [16,17]. Iako HOBP nije izlječiva bolest, može se stvati pod kontrolu. Nacionalni Institut za izvrsnost u zdravstvu i njezi (NICE) dao je snjernice za menadžment HOBP-a, a to su prestanak pušenja, inhalatorna terapija i plućna rehabilitacija. Međutim prije početka plućne rehabilitacije predlaže se procjena nutritivnog statusa pacijenta i preduzimanje mjera na osnovu rezultata ove procjene [18]. Oko 35% pacijenata sa HOBP ima izrazito nizak index bezmasne tjelesne mase (FFMI) koja je direktno povezana sa mišićnom masom i ako je niska, može negativno uticati na sposobnost vježbanja i mišićnu masu [19]. Pothranjenost se definiše kao stanje u kojem postoji nedostatak hranjivih materija što negativno utiče na strukturu tijela. Dijagnoza pothranjenosti se postavlja kada postoji nizak indeks tjelesne mase (BMI) ili neplaniran gubitak tjelesne težine sa

<sup>1</sup> \* Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju dr Miroslav Zotović, Banjaluka  
vujevic.sanja@gmail.com



samanjenim BMI ili niskim FFMI prilagođenim polu [19].

## PRIKAZ SLUČAJA I

Pacijent K.N., u dobi od 73 godine, drugi put hospitalizovan 5.09.2022. godine zbog provođenja pulmološke rehabilitacije kao modalitet liječenja HOBP-a. Na prijemu pacijent navodi tegobe brzog zamaranja pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, otežanog kretanja, na distance do 50 metara potreban mu je odmor i otežano penjanje uz stepenice.

Anamnestički: prve tegobe sa disanjem osjetio prije 30-ak godina u vidu brzog zamaranja i otežanog disanja pri hodu uz brdo i pri opterećenju. Vremenom su se tegobe intenzivirale, naglašenije posljednjih 2-3 godine. Zbog egzacerbacije HOBP-a i akutizacije globalne respiratorne insuficijencije u više navrata bolnički liječen, zadnji put 12.07.2022. godine. U toku ranijih hospitalizacija, a nakon verifikovanog pneumotoraaksa i torakodrenaže, pacijentu se da preporuka za trajnu terapiju kiseonikom 12-16 h/dan sa protokom 2-3 L O<sub>2</sub>/min preko nazalnog katetera. Pacijent ne uzima terapiju kako je preporučeno, već navodi da koristi O<sub>2</sub> nekoliko sati u toku dana sa protokom 4.5 L/min. Niskodozni CT grudnog koša: difuzno obostrano u plućnom parenhimu izraženi znaci centrolobularnog i subpleuralnog emfizema. Bazalno posteriorno obostrano prošireni bronhi sa zadebljanjem zida, pojedini ispunjeni nešto gušćim sadržajem uz minimalne okolne trakaste promjene kao i znake izraženijih fibroznih ožiljnih promjena donjih režnjeva posteriorno obostrano.

Od medikamentozne terapije koristi: Onbrez Breezhaler a 150 mcg 1x1 udah; Ventolin pray 2 udaha pp (max 3x2 udaha); Aminofilin R tbl a 350 mg 2x1; Lanibos tbl a 0.25 mg 1x1 (3 dana pauza); Lexilium tbl a 3 mg 1x1/2 pp; Bisolvon tbl a 8 mg 1,1,0. Pored ove na prijemu se naglasi pacijentu da koristi trajnu terapiju O<sub>2</sub> 2-3 L/min preko nazalnog katetera 12-16 h tokom dana, te se po potrebi uvede dezopstrukтивna terapija (inhalacije Atrovent 1 ml + 3 ml 0.9% NaCl, 0.9% NaCl 200 ml + Urbason amp a 40 mg + Amynophilin amp No I i.v.

Lična anamneza: Od 2019. godine problemi sa srcem (cor pulmonale chronicum) i povećanim pritiskom. Operacija čira na želucu prije 40 godina.

Socijalna anamneza: živi sa suprugom u uslovnom stanu. Nikotin ne konzumira unazad 6 godina (inače pušio 60 godina do 30 cigareta na dan). Alkohol ne konzumira.

Objektivno na prijemu: svjestan, orijentisan u vremenu i prostoru prema sebi i prema drugima, komunikativan, afebrilan (36.6 °C), eupnoičan u miru. Koža tamno prebojena, hiperpigmentisana, vidljive sluznice normokoloritne, bez manifestnog krvarenja. Bez periferne limfadenopatije. Glava uredne konfiguracije, Valeove tačke, tragusi i mastoideusi bezbolni na palpaciju. Bulbusi normoponirani, simetrično pokretni. Zjenice kružne, uredne reakcije na svjetlost. Ždrijelo mirno, jezik bjeličasto obložen. Nosnice prohodne, vrat cilindričan, pokretan. Štitnu žlijezdu ne palpiram uvećanu. Grudni koš simetričan, obostrano respiratorno pokretan. Auskultatorno nad plućima oslabljen disajni šum. Akcija srca ritmična, tonovi jasni, šum ne čujem. TA 120/80 mmHg. Abdomen ispod nivoa ravni grudnog koša, mek, palpatorno bezbolan na površinsku i duboku palpaciju. Bez organomegalije, auskultatorno čujna crijevna peristaltika. Lumbalne lože bolno neosjetljive na sukusiju. Donji ekstremiteti bez edema, varikoziteta i deformiteta. Pedalne pulsacije oslabljene. Spirometrija na prijemu u prilog veoma teškom opstruktivnom poremećaju uz smanjen protok kroz male disajne puteve. Saturacija na periferiji 98% bez suplementacije kiseonikom. Elektrokardiografski se verifikuje sinsu ritam, frekvencija oko 100/min, bez poremećaja ST spojnice. U gasnim analizama respiratorna acidoza. Pacijent pregledan od strane pulmologa, fizijatra, psihologa i socijalnog radnika. Drugi dan boravka pregledan od strane specijaliste higijene. Na pregledu navodi da nije uobročen, da su mu apetit i san oslabljeni, da toleriše sve grupa namirnica, dok nutritivne alergije negira. Već duži period vodi sedentarni tip života.

Klinički pregled: TT 46 kg; TV 173 cm; BMI 15.4 kg/m<sup>2</sup>; WHR 0.85; GE ODN 27 cm; OLN 28 cm; DE ODN 34 cm; OLN 32 cm; TA 120/80 mmHg; fr 80/min; znak zastave, turgor oslabljen. Laboratorijski nalaz sa prijema blaga anemija. Postavi se dijagnoza Malnutritio proteinoenergetica gravis (PEM teškog stepena), te se u preporuči nutritivna terapija u smislu proteinskog suficita i prostih ugljenih hidrata do nalaza ŠUK-a. Pacijentu dat savjet za rehidraciju. U inicijalnim laboratorijskim analizama se nađe: anemija, hipoglikemija, hipofasfatemija, hipolabuminemija.



Nakon toga na kontrolnom pregledu se dopuni MNT u pravcu ukupnih ugljenih hidrata do 50%, lipida do 25% (ZMK do 7%, PNMK i MNMK do 20% od ukupnog lipidnog unosa, Hol do 300 mg), proteinska razlika (prednost animalnih proteina). Da se savjet za suplementaciju (Beviplex gran 1 kk u 2 dcl jogurta ili soka, odvojeno od obroka), te se na kontroli nakon 7 dana od prethodne uvede i terapija oralnim proteinskim pripravcima kao dopunska ishrana (dodatnih 600 kCal, 40 g proteina, 26 g masti u 400 ml pripravka). Nakon provedenih 27 dana pulmološke rehabilitacije, dan pred optust uradi se kontrolni pregled i ustanovi prirast tjelesne težine za 3 kg (BMI sa 15.4 na 16.9 kg/m<sup>2</sup>, WHR sa 0.85 na 0.87 cm, dok su obimi nadlaktica i natkoljenica identični onima na prijemu). STST rađen na otpustu identičan onom na prijemu (7 ponavljanja).

## PRIKAZ SLUČAJA II

Pacijentica S. J. u dobi od 59 godina, prvi put na pulmološkoj rehabilitaciji 7.02.2023. godine.

Na prijemu navodi gubitak apetita, osjećaj težine u želucu nakon obroka i kratak dah, te bolove u sitnim zglobovima.

Anamnestički: prve tegobe sa disanjem osjetila u decembru 2018. godine, naglim gušenjem i kratkim dahom. Ranije bila zdrava, fizički aktivna. Uputi se pulmologu te se postavi dijagnoza alergijskog bronhitisa i da preporuka za dezopstruktivnu terapiju. Kratak period bez tegoba, a onda na svaka tri mjeseca pogoršanje osnovnog plućnog oboljenja. Zadnja egzacerbacija u januaru tekuće godine kada je bolnički liječena na pulmologiji (Dg HOBP C stadijum, Insuffitientio respiratoria chronica, Emphysema pulmonum CT verificata). Bodipletizmografija ukaza na težak poremećaj ventilacije opstruktivnog tipa uz izraženu hiperinflaciju. Mikrobiološki izolovan RSV. RTG grudnog koša PA u proekciji plućnih polja lijevo, kao i u donjem plućnom polju desno, inhomogeno mrljasto zasjenjenje u prilog konsolidacije. Zbog visokih vrijednosti D dimera uradi se CT angiografija toraksa koja isključuje postojanje trombnih masa.

Od medikamentozne terapije koristi: Trimbrow spray a 87/5/9 mcg 2x2 udaha; Ventolin spray pp; Presolol tbl a 50 mg 1/2,0,1/2; Dipresan tbl a 1x1/2

(1x1 jedan dan u sedmici); Bonsyl caps a 50 mg 1,1,0; Rivotril tbl a 0.5 mg 1/4,1/4,1/2.

Lična anamneza: operativno odstranjena žučna kesa 2015. godine, operacija hemoroida 2017. godine. Pod kontrolom psihijatra zbog F32 unazad mjesec dana.

Socijalna anamneza: udovica. Živi sa kćerkom u uslovnom smještaju. Nikotin apstinira unazad dvije godine (pušila oko 20 godina do 20 cigareta na dan). Alkohol ne konzumira.

Objektivno na prijemu: svjesna, orijentisana, komunikativna, eupnoična u miru, samostalno pokretna. Koža i vidljiva sluzokoža normokoloritna, bez znakova manifestnog hemoragijskog sindroma i bez periferne limfadenopatije. Štitna žlijezda palpatorno ne imponuje uvećana. Auskultatorno difuzno oslabljen disajni šum. Akcija srca ritmična, tonovi jasni, šum ne čujem. Abdomen ispod nivoa ravni grudnog koša, palpatorno mekan, bolno neosjetljiv, jetra i slezena se ne palpiraju uvećane, auksultatorno čujna crijevna peristaltika. Bubrežne lože bolno neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez edema i varikoziteta. Pedalne pulsacije očuvane. Spirometrija na prijemu u pravcu teškog poremećaja ventilacije opstruktivnog tipa. Saturacija 95%. Elektrokardiografija sinus ritam, frekvencija oko 80/min., vertikalna osovina, rS u aVL, V1-V3, konkavna elevacija ST spojnice u D2, D3, avF do 1 mm. Gasne analize u mirovanju uravnotežen acido bazni status, a nakon opterećenja (ergometar 25 W 5 minuta) respiratorna alkalozna. Pacijentica pregledana od strane: pulmologa, fizijatra i psihologa. Dan nakon prijema pregledana od strane specijaliste higijene. Pri pregledu daje podatak da je unazad mjesec dana izgubila 4 kg i da je i ranije bila gracilne građe (max. TT 59 kg). Navodi oslabljen apetit i narušen san. Mokrenje i stolica uredni. Pojačano preznojavanje negira. Nutritivne alergije negira, nije uobročena, toleriše sve grupe namirnica. Sedentarni tip života.

Klinički pregled: TT 46 kg; TV 160 cm; BMI 18 kg/m<sup>2</sup>; WHR 0.8; GE ODN 22 cm, OLN 22 cm; DE ODN 35 cm OLN 34 cm; TA 95/75 mmHg; fr 85/min; PA 1.2 (PAL 1.4). Postavi se dijagnoza malnutritio proteinoenergetica mitis i da se preporuka za nutritivnu terapiju hiperkalorijske ishrane (suficit 500 kCal), uk lipida do 30% (ZMK 10%, PNMK 8%, Hol do 300 mg, trans 1%), ukupnih proteina 25% (prednost animalnih), ugljenohidratna razlika (eliminacija prostih šećera).



Laboratorijski se verifikuje niža vrijednost serumskih albumina. Dan pred otpust na kontrolnom pregledu pacijentica subjektivno navodi pojačan apetit. U antropološkim mjerenjima se evidentira porast tjelesne težine za 3 kg (BMI sa 18 kg/m<sup>2</sup> na 19.2 kg/m<sup>2</sup>, WHR sa 0.8 na 0.84 cm). Obim nadlaktica je povećan za 1cm, dok je obim natokljenica povećan za 7 cm. U testu 6 minuta hoda na otpustu postignuto je značajno povećanje pređene distance 135 metara u odnosu na prijem.

### ZAKLJUČAK

Nutritivna podrška kroz individualni pristup sa ciljem povećanja mišićne mase i sprječavanja daljeg gubitka tjelesne težine su ključni u liječenju i rehabilitaciji pacijenata oboljelih od hronične obstruktivne bolesti pluća.

### LITERATURA

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Respirology*. 2017;22(3):575–601.
4. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med*. 2015;14(1):4.
5. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Matsuse T, Ouchi Y. Global burden of COPD in Japan and Asia. *Lancet*. 2003;362(9397):1764–1765.
6. Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):421–430.
7. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504–1520.
8. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616–629.
9. Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition in developing countries. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(2):139–148.
10. Hogan D, Lan LT, Diep DT, Gallegos D, Collins PF. Nutritional status of Vietnamese outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(1):83–89.

11. Chambaneau A, Filaire M, Jubert L, Bremond M, Filaire E. Nutritional intake, physical activity and quality of life in COPD patients. *Int J Sports Med.* 2016;37(9):730–737.
12. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1105–1109.
13. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1289–1296.
14. Laudisio A, Costanzo L, di Gioia C, et al. Dietary intake of elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;64:75–81.
15. Ter Beek L, van der Vaart H, Wempe JB, et al. Dietary resilience in patients with severe COPD at the start of a pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1317–1324.
16. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Transl Int Med.* 2015;3(4):151–154.
17. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1385–1395.
18. NICE Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. (Accessed: 20/04/23); <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>
19. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27642056.



---

*Summary: nutritional support is one of the key factors in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Loss of muscle mass and function are significant factors that lead to deterioration of the patient's general condition, quality of life and worse treatment outcome. The combination of reduced oxygen availability and reduced mobility in COPD leads to metabolic changes in muscle fibers. Muscle fibers that have changed in this way use significantly more energy for their work with a weaker mechanical performance at the same energy consumption. These changes affect all the muscles of the body, and are most pronounced in the respiratory musculature. In this way, the circle of increasingly poor function of the muscles necessary for breathing is closed, which leads to weaker oxygenation and further worsens muscle function. A balanced diet with a sufficient amount of protein intake helps preserve muscle mass and function. In patients who have already lost muscle mass and function, the beneficial effect of adding certain nutritional elements that stimulate the building of muscle mass, such as derivatives of certain amino acids, has been proven. This paper shows the effect of medical nutritional therapy as a treatment modality for COPD in the presentation of two cases.*

*Key words: muscle mass, nutritional support, pulmonary malnutrition*

---

## TEŠKA FORMA CEREBRALNE PARALIZE I TRETMAN U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

SEVERE FORM OF CEREBRAL PALSY AND TREATMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Maja Kos<sup>1</sup>, Jovana Jorgić<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>1,2</sup>, Danica Momčičević<sup>1,2</sup>, Biljana Zlojutro<sup>1</sup>, Milka Jandrić<sup>1</sup>, Goran Barić<sup>1</sup>, Peđa Kovačević<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** Cerebralna paraliza je heterogena grupa poremećaja koji uključuju trajnu motornu disfunkciju koja utiče na mišićni tonus, držanje i kretanje. Najčešći uzroci su: prijevremeni porod, perinatalne hipoksemijsko-ishemijske povrede, genetske abnormalnosti, perinatalni moždani udar, kongenitalne infekcije. Postoje četiri osnovna tipa cerebralne paralize: spastična, diskinetična, ataksična i mješovita. Najčešći tip je spastična cerebralna paraliza i javlja se u 80 % slučajeva. Spastična kvadriplegija smatra se najtežim oblikom cerebralne paralize. U radu je prikazan slučaj 30-ogodišnjeg pacijenta liječenog u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane UKC Republike Srpske zbog klinički, laboratorijski, mikrobiološki i radiološki potvrđene teške forme upale pluća. Terapijski protokol, koji je podrazumijevao multidisciplinarni pristup i direktnu komunikaciju i uključenost porodice, doveo je do otpuštanja pacijenta uz mehaničku ventilaciju u kućnim uslovima.

**Cljučne riječi:** cerebralna paraliza, spastična kvadriplegija, respiratorne infekcije, mehanička ventilacija u kućnim uslovima

### UVOD

Cerebralna paraliza je heterogena grupa poremećaja koji uključuju trajnu motornu disfunkciju koja utiče na mišićni tonus, držanje i kretanje. Nastaju kao posljedica abnormalnog razvoja mozga ili oštećenja mozga u razvoju. Najčešći uzroci su: prijevremeni porod, perinatalne hipoksemijsko-ishemijske povrede, genetske abnormalnosti, perinatalni moždani udar, kongenitalne infekcije. Sam poremećaj nije progresivan, ali kliničke manifestacije se mogu mijenjati kako sazrijeva CNS. ( 1, 2).

Više od 17 miliona ljudi širom svijeta živi s cerebralnom paralizom. Prevalencija se kreće oko 1,6/ 1000 živorođene djece u visokorazvijenim zemljama i 3-4/ 1000 živorođene djece u ostatku svijeta. ( 3) **U većini slučajeva dijagnoza se postavi unutar prve dvije godine života na osnovu kliničkog pregleda. Ne postoji test koji potvrđuje ili isključuje dijagnozu cerebralne paralize. ( 4)**

Postoje četiri osnovna tipa cerebralne paralize: spastična, diskinetična, ataksična i mješovita. Najčešći tip je spastična cerebralna paraliza i javlja se u 80 % slučajeva. ( 5) Spastična kvadriplegija smatra se najtežim oblikom cerebralne

paralize i češće je povezana s komorbiditetima s obzirom na opsežnu zahvaćenost CNS-a. ( 6, 7)

Osobe s cerebralnom paralizom imaju mnogobrojne komorbiditete kao što su: **intelektualni invaliditet, teškoće u učenju, poremećaji govora, epilepsija, oštećenje vida i sluha, sijaloreja, odloženi rast i razvoj, deformiteti kičme i osteoartritis, kontrakture, inkontinencija, abnormalne senzacije i percepcije, infekcije, malnutricija, stomatološki problemi i neaktivnost. ( 8, 9)**

Deformiteti kičme i grudnog koša ometaju pravila razvoj pluća i dovode do smanjenja totalnog kapaciteta pluća i plućne komplikacije. Zajedno sa mehaničkom disfunkcijom dijafragme i slabošću pomoćne respiratorne muskulature vremenom će dovesti do poremećaja plućne funkcije u pravcu restriktivne bolesti pluća s globalnom hipoventilacijom i hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom. Poremećaj orofaringealne muskulature, gastroezofagealni refluks i oslabljen refleks kašlja doprinose nastanku aspiracija, atelektaza i infekcija što će rezultovati hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom. Pothranjenost kao kataboličko stanje vodiće ka daljoj atrofiji respiratornih mišića i oštećenju plućne funkcije, te povećanoj kolonizaciji bakterija u respiratornim putevima. Generalizovani toničko-



klonični napadi mogu dovesti do povećane salivacije koja uz poremećaj stanja svijesti povećava rizik od aspiracije. ( 10, 11)

Liječenje respiratornih oboljenja kod cerebralne paralize treba da bude multifaktorijalno i multidisciplinarno. Redovna vakcinacija, oralna higijena, različite tehnike fizioterapije i pročišćavanja disajnih puteva, pozicioniranje, izbalansirana i redovna ishrana, antikonvulzivna terapija preveniraju razvoj respiratornih infekcija, akutizaciju hronične respiratorne insuficijencije i potrebu za tretmanom u jedinici intenzivnog liječenja. (12)

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starost 30 godina primarno je hospitalizovan u Kliniku za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog akutizacije hronične respiratorne insuficijencije i radiološki verifikovane obostrane upale pluća uzrokovane virusom Influenza A, koji je potvrđen RT-PCR testom. Bolest je počela četiri dana pred prijem tegobama u vidu otežanog disanja, nemogućnosti iskašljavanja sekreta i povišene tjelesne temperature.

Iz dostupne medicinske dokumentacije i heteroanamnestički dobijeni su podaci da se radi o

pacijentu koji je kao civilna žrtva rata po rođenju pretrpio hipoksemijsko oštećenje mozga, što je rezultovalo razvojem spastične cerebralne paralize s kvadriplegijom, nepokretnošću, epilepsijom, intelektualnim invaliditetom, deformitetima kičme i grudnog koša, disfagijom, pothranjenošću, hipersalivacijom. 2021. godine boravio je oko 3 mjeseca u jedinici intenzivne njege zbog aspiracione pneumonije, kada je urađena hirurška traheotomija i plasirana perkutana endoskopska gastrostoma (PEG). Po stabilizaciji respiratornog i hemodinamskog statusa urađen je dekanilman i pacijent je otpušten kući.

Na prijemu u Klinici za plućne bolesti pacijent je bio somnolentan, dispnočan, niske periferne saturacije, afebrilan. U laboratorijskim nalazima evidentirana je leukocitoza ( $15.41 \times 10^9/L$ ) i porast vrijednosti CRP-a ( $180.0 \text{ mg/L}$ ). Urađena je bronhoskopija kojom su, pored hiperemične i edematozne sluznice traheobronhalnog stabla s prisutnim gustim bjeličastim sekretom, opisane i anatomski izmijenjene strukture larinksa i traheje. Tretiran je oksigenoterapijom, antibiotskom i kortikosteroidnom terapijom i ulkusprofilaksom. Međutim, drugog dana hospitalizacije dolazi do produbljanja respiratorne insuficijencije, te je pacijent premješten u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane.



Slika 1. RTG snimak srca i pluća na prijemu: difuzno snižena transparentnost plućnog parenhima u prilog konsolidacija

Po prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane pacijent je odmah spojen na kompletan neinvazivni respiratorni i hemodinamski

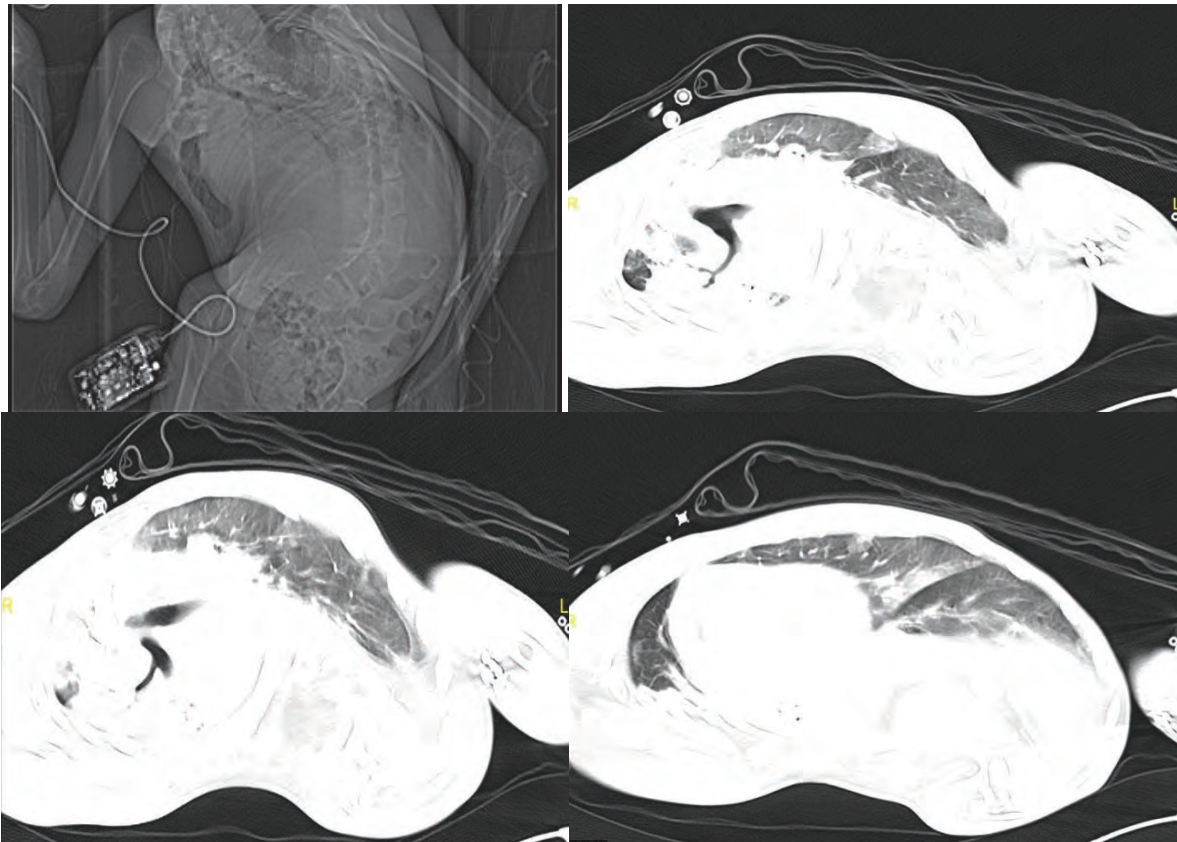
monitoring pri čemu je bio: bez svijesti, uskih reaktivnih i simetričnih zjenica, ventiliran ambu balonom uz kiseoničnu suplementaciju postizao je



zadovoljavajuću perifernu saturaciju, hipotenzivan, tahikardan, febrilan, salivira. Auskultatorno nad plućnim parenhimom obostrano, difuzno čujni inspiratorno-ekspiratorni pukoti i wheezing. Srčana akcija ubrzana, ritmična, nad iktusom čujan sistolni šum. Abdomen u ravni grudnog koša, palpatorno mek, peristaltika čujna. Ima plasiran PEG. Ekstremiteti bez edema i varikoziteta, spastični i u kontrakturama. Pacijent je kahektičan s deformitetima grudnog koša i kifoskoliozom. Zbog poremećaja stanja svijesti sediran je, intubiran i nadalje kontrolisano mehanički ventiliran. Hemodinamski nestabilan, te je uključena kontinuirana vazopresorna podrška.

Urađena je kompletna laboratorijska, mikrobiološka i radiološka obrada. U laboratorijskim nalazima evidentirana je: leukocitoza ( $11.94 \times 10^9/\text{L}$ ), limfopenija ( $0.77 \times 10^9/\text{L}$  ili 3.4 rel %), blagi pad vrijednosti CRP-a (156 mg/ L), povišena vrijednost prokalcitonina (2.930 ng/ml) i porast D-dimera ( $5.89 \text{ mg/ L}$ ). Gasnom analizom verifikovana je respiratorna

acidoza. Molekularnom mikrobiološkom dijagnostikom BAL-a detektovano je prisustvo *Acinetobacteria*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i virusa *Influenzae A*. CT-om grudnog koša i abdomena opisano je difuzno smanjenje transparentije parenhima lijevog plućnog krila u prilog konsolidacija tipa mliječnog stakla koje su mjestimično grupisane apikalno, uz lateralni torakalni zid i posterobazalno u fokalne veće zone konsolidacija; hilobazalno lijevo naglašen bronhovaskularni crtež uz fibrozne promjene; cijeli donji i srednji lobus desnog plućnog krila su prikazani kao kompresivne atelektaze sa izreženim vazдушnim bronhogramima. Srce horizontalno položeno, uz njegovu bazu anteriorno manja količina perikardnog izliva, širine do 1,5 cm; želudac elongiran, pukotinaste forme s plasiranom stomom na prelasku u duodenum; izražen deformitet torakolumbalne kičme i kostiju karlice. U terapijski protokol uključena je dvojna antibiotska terapija, kortikosteroid, ulkus- i trombopofilaksa, antiepileptici, antipiretik.



Slika 2. CT grudnog koša urađen po dolasku u KIM

U nastavku hospitalizacije pacijent je bio sediran, intubiran, kontrolisano mehanički ventiliran. Zahtijevao je minimalne parametre respiratorne podrške pri čemu je ostvarivao zadovoljavajuću saturaciju na periferiji. Po stabilizaciji hemodinamskog statusa isključena je kontinuirana vazopresorna podrška. Zbog potrebe za produženom mehaničkom ventilacijom, 5. dana hospitalizacije, urađena je hirurška traheotomija. U daljem toku liječenja pacijent je probuđen, stanje svijesti bilo je u sklopu osnovnog oboljenja. U skladu s respiratornim statusom prevođen je na spontani mod mehaničke ventilacije i odvajan je od respiratora, te je disao samostalno preko traheostomske kanile do zamora, a potom je ponovo spajan na respirator. Pri tome je održavao

zadovoljavajuću perifernu saturaciju, postizao manji Tidal Volumen, a u kontrolnim gasnima analizama dominirala je permisivna hiperkapnija. U više navrata rađena je bronhoskopija radi evaluacije i toaleta traheobronhalnog stabla. Redovno je vršena toaleta nazotrahealnog stabla, usne duplje i traheostomske kanile. Svakodnevno je biohumoralno, laboratorijski, mikrobiološki i radiološki praćen. Laboratorijske analize pokazale su pad u hemogramu, koji je korigovan transfuzijama krvnih derivata. Kontrolni RTG snimci grudnog koša govorili su u prilog poboljšanja intratorakalnog statusa. Nalaz ehokardiografije je bio uredan.



*Slika 3. RTG snimak srca i pluća: regresija upalnih promjena, 35. dan hospitalizacije*

Vodeno, elektrolitno i proteinski je korigovan. Hranjen je i pojen preko PEG-a u tačnim vremenskim intervalima s tačnim volumenom hrane i vode. Diureza je bila očuvana, a stolice relativno redovne uz provokaciju. Sproveden je fizikalni tretman shodno stanju pacijenta.

S obzirom na to da ni nakon dva mjeseca pacijent nije mogao biti u potpunosti odvojen od respiratora izdat je nalaz za nabavku respiratora za mehaničku ventilaciju u kućnim uslovima. Izvršena je obuka roditelja za rukovanje respiratorom, zamjenu traheostomske kanile, toaletu traheobronhalnog stabla preko aspiracione pumpe i

ordiniranje inhalatorne dezopstruktivne terapije u kućnim uslovima.

Nakon 60 dana hospitalizacije u jedinici intenzivne njege pacijent je u objektivnom poboljšanju i hemodinamski kompenzovan otpušten kući uz mehaničku ventilaciju u kućnim uslovima i preporuke za dalje kontrole i liječenje.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Osobe s cerebralnom paralizom sklone su respiratornim infekcijama sa teškom formom i produženim tokom liječenja, te imaju veći rizik za

prijem u jedinice intenzivne njege. Razlog za to su predisponirajući faktori za respiratorne infekcije koje oni posjeduju. Rekurentne aspiracije, poremećaj prohodnosti disajnih puteva, slabost i loša koordinacija respiratornih mišića, deformiteti kičme i grudnog koša, malnutricija samo su neki od faktora koji mogu dovesti do poremećaja funkcije pluća i učiniti ih sklonim infekcijama. Da bi se poboljšao kvalitet života i produžio životni vijek osoba s cerebralnom paralizom potrebno je sprovoditi preventivne strategije i odgovarajuće liječenje kako infekcija tako i ostalih komorbiditeta. (10, 11)

Ovaj prikaz slučaja odnosi se na teški oblik cerebralne paralize sa svim predisponirajućim faktorima za razvoj respiratorne infekcije. Klinički, laboratorijski, mikrobiološki i radiološki nalazi ukazali su na to da se radi o akutizaciji hronične respiratorne insuficijencije uzrokovane obostranom pneumonijom, koja je zahtijevala podršku invazivne mehaničke ventilacije. Terapijski protokol kojem je podvrgnut pacijent bio je u skladu sa smjernicama za liječenje respiratornih bolesti kod osoba s cerebralnom paralizom. (11)

Multidisciplinarni pristup i jasna komunikaciju s porodicom, doveli su do ranog postavljanja dijagnoze i primjene odgovarajuće terapije, a redovno bihumoralno, radiološko i mikrobiološko praćenje do toga da su sve komplikacije bile pravovremeno verifikovane i liječene, što je na kraju rezultovalo osposobljavanjem pacijenta i roditelja za mehaničku ventilaciju u kućnim uslovima.

Danas je u razvijenim zemljama popularna strategija rane pripreme za kućno liječenje ovakvih pacijenata. To podrazumjeva, pored pripreme pacijenta i pripremu porodice u smislu praktične edukacije za kućnu mehaničku ventilaciju preko traheostome, za ishranu preko perkutane gastrostome i adekvatnu njegu u kućnim uslovima. S obzirom na to da su u pitanju pacijenti mlađe životne dobi, ovaj vid njege u kućnim uslovima može biti jako kvalitetan i omogućiti dosta dug i relativno udoban život. (13)

## LITERATURA

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8.
2. Aravamuthan BR, Shusterman M, Green Snyder I, et al. Diagnostic preferences include discussion of etiology for adults with cerebral palsy and their caregivers. *Dev Med Child Neurol* 2022; 64:723.
3. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol* 2022;
4. Granild-Jensen JB, Rackauskeite G, Flachs EM, et al. Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57:931.
5. Bekteshi S, Monbaliu E, McIntyre S, et al. Towards functional improvement of motor disorders associated with cerebral palsy. *Lancet Neurol* 2023; 22:229.
6. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:417.
7. Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28:183.
8. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* 2012; 130: e1285.
9. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62:851.
10. Boel L, Pernet K, Toussaint M, et al. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61:646.
11. Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, et al. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy. *Front Pediatr* 2020; 8:333.
12. KurtulCakar M, Cinel G. The respiratory problems of patients with cerebral palsy requiring hospitalization: Reasons and solutions. *Pediatr Pulmonol* 2021; 10:198.
13. Kovačević P. Osnovi intenzivne medicine Banja Luka, 2022: 399-429.



**Summary:** Cerebral palsy is a heterogeneous group of disorders that include permanent motor dysfunction that affects muscle tone, posture and movement. The most common causes are: premature birth, perinatal hypoxemic-ischemic injuries, genetic abnormalities, perinatal stroke, congenital infections. There are four basic types of cerebral palsy: spastic, dyskinetic, ataxic, and mixed. The most common type is spastic cerebral palsy and occurs in 80% of cases. Spastic quadriplegia is considered the most severe form of cerebral palsy. The paper presents the case of a 30-year-old patient treated in the Intensive Care Medicine Clinic for non-surgical branches of the University Hospital of the Republic of Srpska due to clinically, laboratory, microbiologically and radiologically confirmed severe forms of pneumonia. The therapeutic protocol, which included a multidisciplinary approach and direct communication and involvement of the family, led to the discharge of the patient with mechanical ventilation in home conditions.

**Key words:** cerebral palsy, spastic quadriplegia, respiratory infections, mechanical ventilation in home conditions

---

<sup>1</sup>Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerziteti klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Kontakt osoba: dr Maja Kos

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerziteti klinički centar Republike Srpske

E-mail: [maja.kos@kc-bl.com](mailto:maja.kos@kc-bl.com)

Kontakt telefon: +387 65 984 339

## EGFR MUTACIJA U EGZONU 19 I EGZONU 21-PRIKAZ DVA SLUČAJA

Stolić Marija <sup>1</sup>, Kostić Slaviša <sup>2</sup>, Delić Vukičević Ana <sup>1</sup>, Marić Zorana <sup>1</sup>, Kovač Rade <sup>1</sup>, Perović Dejan<sup>1</sup>

1.Specijalna bolnica za plućne bolesti „Dr Jovan Bulajić” <sup>1</sup>

2.Specijalna bolnica za plućne bolesti Surdulica, Republika Srbija <sup>2</sup>

### UVOD

Karcinom pluća je jedan od najčešćih tipova karcinoma i vodeći uzrok smrti od svih karcinoma širom svijeta.

Karcinom pluća nastaje kao rezultat niza mutacija koje mogu biti stečene tokom života ili naslijeđene. EGFR mutacija nalazi se u oko 10% bijelaca sa karcinomom pluća NSCLC i u oko 40% Azijaca s istom bolešću. Dijagnoza se često postavlja kod pacijenata koji su nikotinski nezavisni (nikada nisu pušili ili su bili umjereni pušači) i mlađi su od 65 godina. Pacijenti sa EGFR mutiranim NSCLC imaju veću sklonost ka razvoju metastaza u CNS-u u poređenju sa drugim tipovima NSCLC, kod oko 25-40% pacijenata sa EGFR mutiranim NSCLC.

Aktivirajuće EGFR mutacije imaju prediktivnu vrijednost na odgovor na EGFR TKI inhibitore i predstavljaju izbor prve linije liječenja EGFRm pacijenata prema aktuelnim vodičima.

### METODOLOGIJA/PRIKAZ SLUČAJA (1)

Pacijentkinja (1) 62 godine u trenutku postavljanja dijagnoze. U aprilu 2020 godine je urađena gornja lijeva lobektomija sa limfadenektomijom i postavljena dijagnoza adenocarcinoma pluća p T1cN0Mx/IA. EGFR mutacija u egzonu 19,ALK-,PDL1 0%.Pacijentkinja je redovno kontrolisana. Posle šesnaest mjeseci nastupa progresija bolesti u kostima i kod bolesnice je započeto liječenje sa TKI osimertinibom avgustu 2021 godine. Zbog jakih bolova u kičmi sprovedena je palijativna zračna terapija bolnih koštanih struktura na l1 SBRT sa TD 24Gy/3fr.

### DISKUSIJA

Pacijenti u uznapredovalim NSCLC Adenokarcinomu i prisutnom EGFR mutacijom u egzonu 19 sa pojavom TKI inhibitora treće generacije osimertiniba imaju bolji kvalitet života i duži period preživljavanja bez progresije bolesti. Hirurško liječenje predstavlja zlatni standard u liječenju ranih stadijuma NSCLC, ipak petogodišnja stopa relapsa kod ovih pacijenata ostaje visoka (St IB – 45%, St II – 62% i St III – 76%). Novija istraživanja ukazuju na neophodnost testiranja pacijenata na EGFR mutacije i u ranijim stadijuma bolesti kako bi se primjenila EGFR TKI terapija adjuvantno i odložila pojava recidiva.

### METODOLOGIJA/PRIKAZ SLUČAJA (2)

Pacijentkinja (2) ima 56 godina u momentu postavljanja dijagnoze. Bolest počinje pojavom jakih bolova u ramenima, vratu, rukama i glavi. Učinjenim imidžing metodama uočene metastaze u endokranijumu, kostima i velika tu promjena u plućima. Nakon bronhoskopije dokazan Adenokarcinom pluća sa metastazama u mozgu i kostima. PDL1 15%,ALK-,EGFR delecija u egzonu 21. Pristupa se onkološkom liječenju sa TKI osimertinibom u avgustu 2021 I sprovodi palijativna zračna terapija bolnih koštanih struktura Th3,Th12, oba ramena, endokranijuma sa TD 30Gy/10 fr.

### DISKUSIJA

Pacijenti u uznapredovalim NSCLC Adenokarcinomu i prisutnom EGFR mutacijom u egzonu 21 sa pojavom TKI inhibitora treće generacije osimertiniba imaju bolji kvalitet života i duzi period preživljavanja bez progresije bolesti.

### ZAKLJUČAK



Bolesnica (1) je ECOG PS 0, dobro toleriše lijek , na osimertinibu je ukupno 20 mjeseci. Neželjena dejstva lijeka koja su uočena tokom praćenja bolesnice su suvoća koža i sluznica, sa povremenim rasom niskog gradusa. Topikalnim kremama za kožu i lokalnim rastvorima, koji ublažavaju

simptome u usnoj duplji su sanirane navedene tegobe.

Bolesnica (2) je ECOG 0, dobro toleriše lijek, na osimertinibu je ukupno 20 mjeseci. Obezboljena je i samostalno aktivna, kvalitet života zadovoljavajući.



## PRIKAZ SLUČAJA PERIOPERATIVNE UVATS DETEKCIJE I ZBRINJAVANJA POSTINTUBACIONE LEZIJE TRAHEJE

A CASE REPORT OF PERIOPERATIVE UVATS DETECTION AND CLOSURE OF POSTINTUBATION TRACHEAL LESION

**M.Kantar<sup>1</sup>, V.Simetić<sup>1</sup>, Lj.Krupljanin<sup>1</sup>, R.Jurić<sup>1</sup>, B.Bjelošević<sup>1</sup>, R.Jerkić<sup>1</sup>, M.Stranatić<sup>1</sup>, B.Štrbac<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za torakalnu hirurgiju, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

**Sažetak: Uvod:** Postintubacione traheobronhalne lezije (PITLs) su rijetke, ali potencijalno životno ugrožavajuće komplikacije. Incidenca je približno 1 slučaj na 20000 endotrahealnih intubacija. Znaci karakteristični za leziju traheje su subkutani ili medijastinalni emfizem, pneumotoraks, dispneja i hemoptizije, i zavise od lokalizacije i veličine laceracije.

**Metode:** Predstavljamo 73-godišnju pacijentkinju na elektivnom hirurškom zahvatu UVATS gornja desna lobektomija zbog citološki potvrđenog Adenocarcinoma, klinički stadijum cT1cN0 i trahealnom laceracijom nakon dvolumenske endotrahealne intubacije. Intraoperativno, u toku eksploracije pleuralne duplje sa teleskopom uočen je masivni medijastinalni emfizem. Nakon gornje desne lobektomije i paratrahealne disekcije, prikazana je lezija membranoznog zida traheje u nivou gornje torakalne aperture, u dužini od 7mm. Lezija je zbrinuta endoskopskom tehnikom, direktnim suturama sa Vicryl 4/0 i ojačana parijetalnom pleurom.

**Rezultati:** Naša odluka za hirurškim tretmanom lezije je bazirana na činjenici da smo već u operativnom polju, i da bi spriječili potencijalne komplikacije kao što su produženi air-leak, empijem, medijastinitis, respiratorna insuficijencija i produžena hospitalizacija. Nakon zbrinjavanja lezije, air-leak test na kraju operacije pokaže da nema vazdušnog gubitka. Ekstubacija odmah nakon operacije, bez vazdušnog gubitka u narednim danima i šestog postoperativnog dana bronhoskopski nalaz je bio uredan.

**Zaključak:** Ovaj slučaj je pokazao da i male lezije traheje mogu prouzrokovati masivan pneumomedijastinum, i mogu se komplikovati potencijalno životno ugrožavajućim komplikacijama. Tretman postintubacionih lezija traheje može biti konzervativan, za lezije manje od 3cm, i hirurški u zavisnosti od veličine i lokacije laceracije.

**Gljučne riječi:** postintubaciona lezija traheje, uniportal VATS, zbrinjavanje lezije membranoznog zida traheje

### UVOD

Postintubacione traheobronhalne lezije (PITLs) su rijetke, ali potencijalno životno ugrožavajuće komplikacije. Ukupna prijavljena incidenca je 1 slučaj na 20 000 endotrahealnih intubacija, iako određene postmortem studije ukazuju na incidencu do 15% slučajeva nakon hitne intubacije [1]. U faktore rizika se ubraja dvolumenska intubacija, hitna intubacija, nedostatak iskustva anesteziologa, neadekvatna upotreba vodilje, starija dob, ženski pol i udružena patološka stanja traheje kao što su traheomalacija ili trahealna stenoza [1–4].

Većina postintubacionih traheobronhalnih lezija se javlja u pars membranacea cervikotorakalne traheje, dok se povrede traheje uzrokovane

ventilacijom visokog pritiska ili zapremine javljaju u pars membranacea i pars cartilaginea trahealne bifurkacije i traheobronhijalne regije [5–7]. Znaci lezije traheje uključuju emfizem mekog tkiva ili medijastinuma, pneumotoraks, dispneju i hemoptizije. Dijagnoza se postavlja traheobronhoskopijom, koja otkriva mjesto i veličinu lezije.

Liječenje može biti konzervativno, za lezije ispod 3cm i hirurško u zavisnosti od veličine i lokalizacije lezije. Preporuke za konzervativno liječenje su male lezije traheje bez ikakvih kliničkih ili radioloških znakova zahvatanja medijastinuma. Ali ovaj način zahtijeva pažljivo praćenje bronhoskopijom i CT-om [8,9]. Ukoliko je moguće postaviti kaf endotrahealnog tubusa ispod lezije, ili spontano disanje nije praćeno respiratornim

distresom i nema znakova infektivnog sindroma - opravdano je i konzervativno liječenje [10,11]. U slučaju konzervativnog liječenja, sumnja na povredu ezofagusa, uvijek treba da se isključi endoskopski [12]. Drugi razlog za preporuku konzervativnog tretmana je neprihvatljivo visok anesteziološki i/ili hirurški rizik [13].

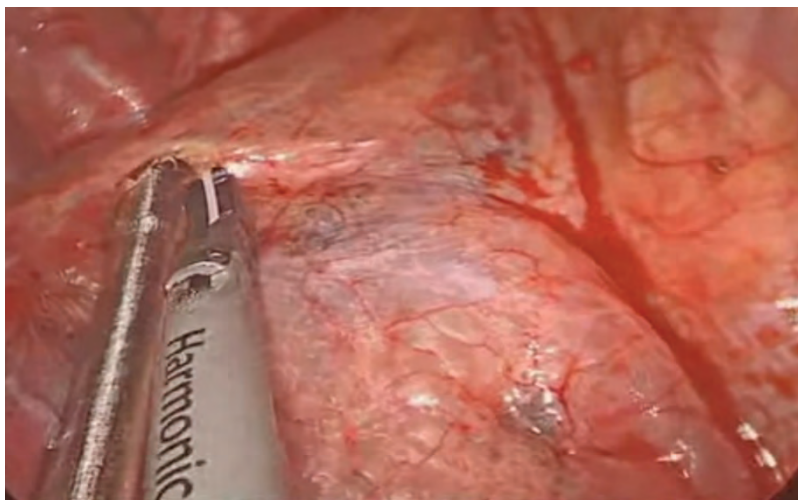
Na osnovu literature, hirurška intervencija se savjetuje kod potpune rupture zida traheje, problema sa ventilacijom ili je neophodna hirurška drenaža medijastinuma [14,15]. Mora se uzeti u obzir da je objavljena stopa mortaliteta kod konzervativno liječenih pacijenata veća, a čim dođe do kliničkog pogoršanja, uslovi za hiruršku sanaciju su takođe teži [15–17].

### METODE

U julu 2022.godine, 73-godišnja pacijentkinja je hospitalizovana u Klinici za torakalnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske radi elektivnog hirurškog zahvata Uniportal VATS gornje desne lobektomije zbog CT-om verifikovanog i citološki potvrđenog *Adenocarcinoma*, klinički stadij *cT1cN0*. CT

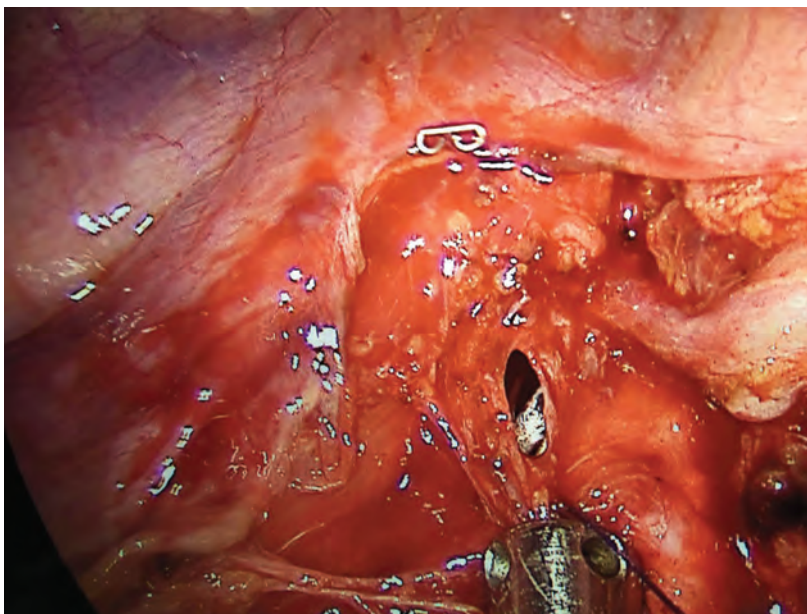
thoraxa: u S3 segmentu desnog pluća, nalazi se lobularna tumorska infiltracija dijametra 22x16x17mm sa vidljivim marginalnim infiltracijama. FEV1 126%; stair-climbing test >22m; ECOG 0; RCRI 1.

Nakon uvoda u opštu endotrahealnu anesteziju sa dvolumenskim tubusom, pacijentkinja se postavlja u lijevi bočni položaj, - uniportal VATS pristup: odmah po ulasku teleskopom u pleuralnu duplju evidentira se masivan pneumomedijastinum i postavi se sumnja na postojanje lezije traheje. Nakon gornje desne lobektomije, odvoji se donji plućni ligament, a zatim se uradi disekcija medijastinalnih i hilarnih limfatika. Nakon paratrahealne disekcije, uoči se lezija membranoznog zida traheje u nivou gornje torakalne aperture, u dužini od 7 mm. Nakon rotacije cervikotorakalne traheje endoskopskim tehnikama - direktnim suturama sa Vicryl 4/0 se zbrine lezija pojedinačnim šavima, i dodatno ojača parijetalnom pleurom.

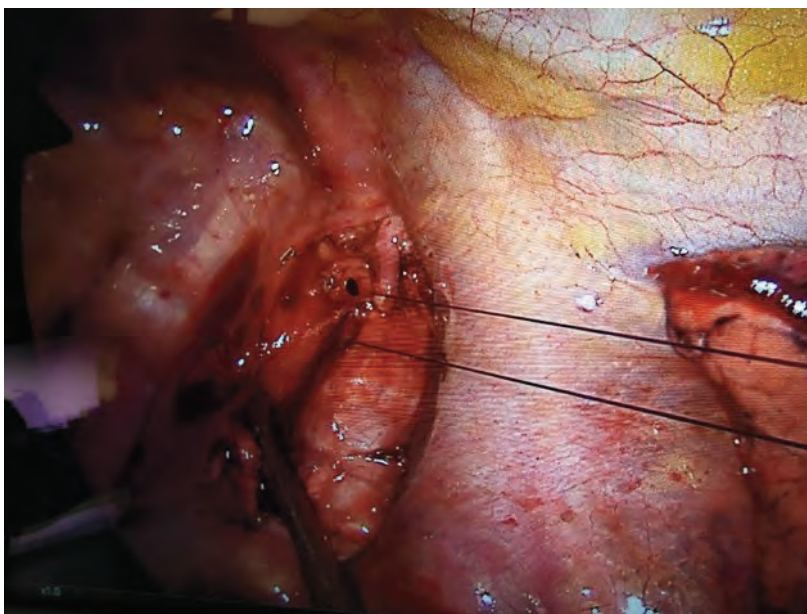


Slika 1. Medijastinalni emfizem





**Slika 2.** Lezija traheje(u dubini lezije endotrahealni tubus)



**Slika 3.** Direktne suture lezije sa Vicryl 4/0

## REZULTATI

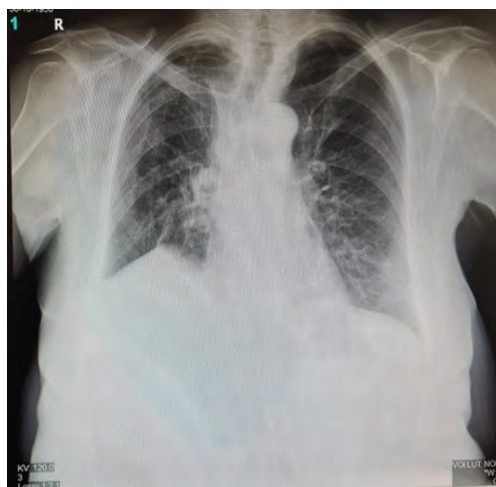
Naša odluka za hirurško liječenje je zasnovana na činjenici da smo već bili u operativnom polju, a i da bi smo spriječili potencijalne komplikacije kao što su produženi vazdušni gubitak, empijem, respiratorna insuficijencija, mediјastinitis i produženi boravak u

bolnici. Nakon zbrinjavanja lezije na membranoznom zidu traheje, air-leak test na kraju operacije je bez znakova vazdušnog gubitka. Ekstubacija odmah po završenoj operaciji, bez vazdušnog gubitka u narednim danima hospitalizacije i šestog postoperativnog dana urađena kontrolna bronhoskopija koja pokaže uredan nalaz.



Slika 3. Bronhoskopski nalaz šestog postoperativnog dana

Bronhološki nalaz: na membranoznom zidu srednje trećine traheje, postoji sanirana povreda, bez znakova fistulizacije.



Slika 4. Kontrolna radiografija osmog postoperativnog dana



## ZAKLJUČAK

Ovaj slučaj je pokazao da i male lezije traheje mogu prouzrokovati masivan pneumomediastinum, i može se komplikovati potencijalno životno ugrožavajućim komplikacijama. Tretman postintubacionih lezija traheje može biti konzervativan za lezije manje od 3cm i hirurški u zavisnosti od veličine i lokacije lezije.

Pokazali smo da i trahealne lezije u nivou gornje torakalne aperture se mogu zbrinuti minimalno invazivnom tehnikom kao što je uniportal VATS sa ciljem prevencije potencijalno ugrožavajućih komplikacija.

## LITERATURA

[1]Maxeiner H. Weichteilverletzungen an Kehlkopf bei Notfallmaessiger Intubation, *Anaesth Intensivmed*, 1988, vol. 29 (pg. 42-49) [in German]

[2]Borasio P., Ardisson F., Chiampo G.. Post-intubation tracheal rupture. A report on ten cases, *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, vol. 12(pg. 98-100)

[3]Personne C., Kleinmann P., Bisson A., Toty L.. Tracheobronchial tears caused by Carlens' tube, *Ann Chir*, 1987, vol. 41(pg. 494-497) [in French]

[4]Spaggiari L., Rusca M., Carbognani P., Solli P.. Tracheobronchial laceration after double-lumen intubation for thoracic procedures, *Ann Thorac Surg*, 1998, vol. 65(pg. 1837-1839)

[5]Massard G., Rougé C., Dabbagh A., Kessler R., Hentz J.G., Roeslin N., Wihlm J.M., Morand G.. Tracheobronchial lacerations after intubation and tracheostomy, *Ann Thorac Surg*, 1996, vol. 61(pg. 1483-1487)

[6]Marty-Ané C.H., Picard E., Jonquet O., Mary H.. Membranous tracheal rupture after endotracheal

intubation, *Ann Thorac Surg*, 1995, vol. 60(pg. 1367-1371)

[7]Jougon J., Ballester M., Choukroun E., Dubrez J., Reboul G., Velly J.-F.. Conservative treatment for postintubation tracheobronchial rupture, *Ann Thorac Surg*, 2000, vol. 69(pg. 216-220)

[8]Dienemann H, Hoffmann H. Tracheobronchial injuries and fistulas, *Chirurg*, 2001, vol. 72(pg. 1130-1136)

[9]Tsunezuka Y, Sato H, Hiranuma C, Ishikawa N, Oda M, Watanabe G. Spontaneous tracheal rupture associated with acquired tracheobronchomalacia, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, vol. 9(pg. 394-396)

[10]Carbognani P, Bobbio A, Cattalani I, Internullo E, Caporale D, Rusca M. Management of postintubation membranous tracheal rupture, *Ann Thorac Surg*, 2004, vol. 77(pg. 406-409)

[11]Gabor S, Renner H, Pinter H, Sankin O, Maier A, Tomaselli F, Smolle-Jüttner FM. Indications for surgery in tracheobronchial ruptures, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, vol. 20(pg. 399-404)

[12]D'Odemont JP, Pringot J, Goncette L, Goenen M, Rodenstein DO. Spontaneous favorable outcome of tracheal intubation, *Chest*, 1995, vol. 99(pg. 1290-1291)

[13]Brosario P, Ardisson F, Chiampo G. Post-intubation tracheal rupture. A case report on ten cases, *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, vol. 12(pg. 98-100)

[14]Spaggiari L, Rusca M, Carbognani NP, Solli P. Tracheobronchial laceration after double-lumen intubation for thoracic procedures, *Ann Thorac Surg*, 1998, vol. 65(pg. 1837-1839)

[15]Ross HM, Grant FJ, Wilson RS, Burt ME. Nonoperative management of tracheal laceration during endotracheal intubation, *Ann Thorac Surg*, 1997, vol. 63(pg. 240-242)

[16]Kiser AC, O'Brien SM, Detterbeck FC. Blunt tracheobronchial injuries: treatment and outcomes, *Ann Thorac Surg*, 2001, vol. 71(pg. 2059-2065)

[17]Leinung S, Ott R, Eichfeld U. Tracheobronchial ruptures: classification and management, *Chirurg*, 2005, vol. 76(pg. 783-788)



---

**Summary: Objective:** Postintubation tracheobronchial lacerations (PITLs) are rare but potentially life-threatening complications. The incidence is approximately 1 per 20000 endotracheal intubations. Symptoms of tracheal injuries include subcutaneous or mediastinal emphysema, pneumothorax, dyspnoea and haemoptysis, and depends of location and size of laceration.

**Method:** We present a 73 years-old female patient in an elective surgical procedure of UVATS right upper lobectomy due to citology confirmed Adenocarcinoma, clinical stage cT1cN0 and tracheal laceration after double-lumen endotracheal intubation. Intraoperatively, during the exploration of the pleural cavity with a telescope, massive mediastinal emphysema was recorded. After right upper lobectomy and paratracheal mediastinal dissection, a lesion of the membranous wall of the trachea is visualised in the level of thoracic inlet, in a length of about 6mm. Direct sutures Vicryl 4/0 are made using the endoscopic technique, followed by sealing with the parietal pleura.

**Results:** Our decision for surgical treatment is based on the fact that we were already in operative field, and to prevent potentially complications as prolonged air-leak, empyema, respiratory failure and prolonged hospital stay. After the closure of membraneous wall tear, the air-leak test at the end of the operation shows no air loss. Immediate extubation at the end of the operation, no air-leak in following days and on the sixth postoperative day the bronchoscopic findings were normal.

**Conclusion:** This case showed that even a small laceration of the trachea can cause massive pneumomediastinum, and could be complicated by potentially life threatening complications. Treatment of PITLs can be conservative, namely for lacerations below 3 cm, and surgical according to size and location of the laceration.

We showed that tracheal lacerations in thoracic inlet could be repaired even by minimally-invasive approach such as uniportal VATS.

**Key words:** postintubation tracheal laceration, uniportal VATS, tracheal membranous wall repair.

---

## PERTUSIS U NEONATALNOM PERIODU (PRIKAZ SLUČAJA)

Ljilja Solomun<sup>1</sup>, Mariana Sofrenović Vuković<sup>2</sup>, Dragica Jojić<sup>1</sup>, Jadranka Stanisavić-Šimić<sup>3</sup>, Jovan Solomun<sup>3</sup>

**Sažetak:** Pertusis ili veliki kašalj je izrazito zarazna, akutna infektivna bolest izazvana Gram negativnom bakterijom *Bordetella pertussis*. Pertusis u neonatalnom i dojenačkom periodu jeste veliki i ozbiljan problem. To je danas bolest koja se najčešće javlja a da pri tome može biti spriječena vakcinacijom. Postoji velika potreba za izmjenom režima vakcinacije te uvođenjem novih doza za adolescentete i posebno za trudnice jer oni, iako sami obično imaju blaži pa često i asimptomatski oblik bolesti, je nepresušan izvor infekcije za novorođenčad i dojenčad.

Novorođenčad i dojenčad su najranjivija grupa pacijenata, sa najnespecifičnijom kliničkom slikom te zbog toga kod djece u ovom uzrastu sa produženim kašljem i razvojem bilo kog stadijuma respiratorne insuficijencije treba uvijek misliti na pertusis- „never forget pertussis“. Ova grupa pacijenata ima najteže oblike bolesti i čak 90% umrlih pripada ovoj dobnoj grupi.

Takođe je potrebno skratiti vrijeme do postavljanja dijagnoze i samim tim blagovremeno započeti terapiju pertusisa što bi imalo pozitivan efekat na ishod bolesti i bitno bi smanjilo mortalitet.

**ključne riječi:** neonatus, pertusis, dijagnoza, liječenje, prikaz slučaja

### UVOD

Pertusis ili veliki kašalj je izrazito zarazna, akutna infektivna bolest izazvana Gram negativnom bakterijom *Bordetella pertussis*. Bolest se najčešće javlja u uzrastu od 1 do 5 godina i manifestuje se karakterističnim suvim kašljem praćenim zacjenjivanjem.

Uvođenjem obavezne vakcinacije broj oboljelih je drastično smanjen ali je zapažen porast oboljelih u neonatalnom periodu.

Bolest prolazi kroz tri faze: 1. kataralna faza, 2. paroksizmalna ili faza zacjenjivanja i 3. faza rekonvalescencije. U neonatalnom periodu kataralna faza vrlo često ne postoji a dok su simpromi paroksizmalne faze krajnje nespecifični.

Novorođenčad su najranjivija grupa oboljelih, često sa teškom kliničkom slikom praćenom razvojem respiratorne insuficijencije i smrtnim ishodom.

### EPIDEMIOLOGIJA

Pertusis je veoma kontagiozna bolest koja se češće javlja ljeti nego zimi. Izvor infekcije je

bolesnik u inkubaciji koja traje 7-14 dana. S obzirom da se radi o relativno dugom periodu inkubacije, boravak u kolektivu i česti kontakti pogoduju širenju bolesti. Smatra se da jedna inficirana osoba može da zarazi 5-6 nezaštićenih osoba. Ne postoji dugotrajno kliconoštvo kao niti rezervoar u životinjskom svijetu.

Bolest zahvata sve uzraste ali najčešće dojenčad i djecu predškolskog uzrasta. Zabilježeni su slučajevi pojave velikog kašlja i kod novorođenčadi kod kojih je smrtnost i najveća.

Uvođenjem obavezne vakcinacije morbiditet i mortalitet pertusisa su značajno opali naročito kod djece uzrasta 1-5 godina, ali je primječan porast oboljelih u novorođenačkom i adultnom uzrastu. Porast incidence obolijevanja u neonatalnom periodu objašnjen je odsustvom pasivnog imuniteta prenešenog sa majke na dijete. Prema nekim autorima ova pojava se objašnjava niskim titrom antitijela kod majke, jer je utvrđeno da imunitet stečen nakon acelularne vakcine koje se koristi od 90-ih godina XX vijeka ima ograničeno trajanje. Zbog toga je utvrđeno da je potrebno vakcinisati trudnice u svakoj trudnoći između 27. i 36. gestacijske nedjelje da bi se postigao maksimalni imunski odgovor majke i da bi se obezbijedio adekvatan transplacentarni prenos antitijela. U našoj



zemlji ova dopunska „booster“ doza vakcine još uvijek nije uvedena u rutinsku upotrebu.

Imunski odgovor nastao nakon cijeloćelijskih vakcina koje su se koristile u prošlosti je bio mnogo jači a antitijela su imala znatno duži životni vijek ali su neželjena dejstva vakcine bila mnogo ozbiljnija te je zbog toga cjeloćelijska vakcina povučena iz upotrebe.

## PATOGENEZA

Pertusis je izazvan Gram negativnim bacilom *Bordetella pertussis* koji je neotporan na spoljašnjoj temperaturi. Prenosi se kapljичnim putem. Slične tegobe, kod čovjeka mogu da izazovu i *B. parapertussis* te *B. holmesii* ali je klinička slika dosta blaža.

Nakon što *B. pertussis* dospije u respiratorni trakt, uz pomoć površnih komponenti ( filamentozni hemaglutinin-FHA, pertaktin i fimbren) adherira na trepljasti epitel traheje i bronha. Potom dolazi do stvaranja pertusisnog toksina koji se smatra najvažnijim faktorom virulencije *B. pertussis*. Toksin dovodi do povećanja nivoa cAMP koji suprimira imunski odgovor. Takođe dovodi do limfocitoze te djeluje inhibitory na zaštitne antiinflamatorne funkcije alveolarnih makrofaga. *B. pertussis* stvara i trahelni citotoksin koji inhibira pokrete cilija i onemogućuje fagocitozu. Pod dejstvom faktora virulencije koji mijenjaju imuni odgovor domaćina dolazi do oštećenja strukture i funkcije tkiva što za posljedicu ima ili trajno oštećenje ili ozdravljenje.

Smatra se da karakteristični napadi kašlja nastaju uslijed oštećenja respiratornog epitela što stvara iritaciju. Postoje teze koje zagovaraju stav da se kašalj javlja uslijed nagomilavanja bradikininu u disajnim putevima. Bradikinin pokreće imuni odgovor koji za posljedicu ima stvaranja edema i bronhoopstrukcije kao i podražaj bronhopulmonalnih C vlakana iz jugularnih ganglionu N. vagusa.

Iako dolazi do brojnih promjena na respiratornom epitelu, mikroorganizmi uvijek ostaju lokalizovani i nikada ne prodiru u krv te bolest obično nije praćena porastom tjelesne temperature.

## KLINIČKA SLIKA

Bolest protiče kroz tri faze: 1. kataralna faza  
2. paroksizmalna ili faza zacjenjivanja  
3. rekonvalescentna faza

### 1. Kataralna faza (1-2 sedmice)

Početak bolesti je postepen. U ovoj fazi bolest liči na nespecifičnu virusnu infekciju. Praćena je opštom slabošću, rinorejom, kihanjem i nepurulentnim konjunktivitisom. Pacijenti su obično afebrilni ili se javlja diskretan porast tjelesne temperature. Pred kraj ovog stadijuma javlja se nespecifičan suv kašalj koji postepeno postaje sve izraženiji. U ovoj fazi bolesti izuzetno rijetko se posumnja da se radi o pertusisu ukoliko se nema podatak o kontaktu sa oboljelom osobom.

U novorođenačkom periodu ova faza je jako kratka ili u potpunosti nedostaje

### 2. Paroksizmalna ili faza zacjenjivanja (2 sedmice)

U ovoj fazi bolesti kašalj postaje najizraženiji simptom. Obično se javlja noću i praćen je zacjenjivanjem. Serije paroksizmalnog kašlja od 5 do 10 puta a u najtežim slučajevima do čak 30 puta u toku jednog udaha obično su praćeni otežanim disanjem i inspiratornim stridorom. Kod težih oblika javlja se cijanoza ili crvenilo. Nakon epizode kašlja veća djeca izbace žilav, staklast sekret dok se kod manje djece javi povraćanje. Ovakvi napadi kašlja mogu biti provocirani hladnoćom, pregledom ždrijela špatulom ili glasnim zvucima.

Dijete je tokom ovog stadijuma malaksalo, razdražljivo i odbija hranu. Razvija se i tzv. „facies pertussica“ koja karakteriše dijete crveno u licu sa otečenim kapcima i subkonjunktivalnim efuzijama i petehijalnim krvarenjem lica i vrata kao posljedica naprezanja.

Klinička slika pertusisa u novorođenačkom periodu je nespecifična. Javlja se odbijanje hrane, zagrcavanje, tahipneja i nespecifičan kašalj praćen krizama cijanoze i apneama. U toku ovakvih napada moguć je i smrtni ishod. Čak 90% smrtnih ishoda je u novorođenačkom i dojenačkom uzrastu. Ponekad se bolest manifestuje i kao SIDS, bez ikakvih tegoba koje bi prethodile.

Kod prethodno imunizovanih adolescenata klinička slika je dosta blaža i karakteriše se

prolongiranim kašljem i do 2 mjeseca. Ovakva prezentacija bolesti jako otežava blagovremeno postavljanje prave dijagnoze te samim tim i liječenje. Ova grupa pacijenta predstavlja glavni rezervoar infekcije za novorođenčad i dojenčad.

### 3. Rekonvalescentna faza (1-6 sedmica)

U ovoj fazi kašalj postaje sve slabiji a zacijenjivanje sve rjeđe te se dijete postepeno oporavlja. Kod djece koja su prebolovala pertusis može doći do paroksizmalnih napada kašlja pri novim virusnim infekcijama

## KOMPLIKACIJE

### 1. Pneumonija

Može nastati kao posljedica infekcije *B. pertussis* ali i kao bakterijska ili virusna superinfekcija.

### 2. Mehaničke komplikacije

Nastaju kao posljedica povećanog pritiska u lobanji, grudnom košu i abdomenu (moždana krvarenja, umbilikalne ili ingvinalne hernije, prolaps rektuma, ruptura dijafragme...)

### 3. Pertusisna encefalopatija

Odlikuje se pojavom konvulzija, paralize kranijalnih nerava, gluhoćom i prolaznim kortikalnim slijepilom.

## DIJAGNOZA

Prema kriterijumima SZO da bi se postavila dijagnoza pertusisa potrebno je da kašalj traje najmanje dvije nedjelje, da se javljaju paroksizmalni napadi kašlja te da su praćeni inspiratornim stridorom ili povraćanjem. Uz ove kliničke karakteristike neophodno je da se dokaze *Bordetella pertussis* izolacijom iz kulture ili PCR metodom

Za postavljanje pravilne dijagnoze najvažnije je na osnovu kliničke slike postaviti sumnju na ovu bolest. Potom je potrebno utvrditi epidemiološku vezu sa oboljelim što je moguće utvrditi kod malog broja oboljelih.

Fizikalnim pregledom se može naći auskultatorni nalaz bronhoopstrukcije dok se na radiografiji vide trakasto-mrljaste sijenke koje se pružaju od hilusa ka dijafragmi te daju srcu kazrakterističan izgled, tzv. „vatasto srce“

U laboratorijskim nalazima u paroksizmalnoj fazi karakteristična je leukocitoza koja se kreće od  $20-50 \times 10^9/L$  sa izraženom predominacijom limfocita. Kod blažih oblika

leukocitoza ne mora biti prisutna dok kod najtežih slučajeva iznosi čak i do  $100 \times 10^9/L$ . Ovakav nalaz ukazuje na veću mogućnost komplikacija i nepovoljnog ishoda bolesti.

Zlatni standard za etiološko postavljanje dijagnoze predstavlja kultura na podlozi zato što ima 100% specifičnost za izolaciju uzročnika i omogućuje ispitivanje rezistencije na antibiotike. Kao uzorak se koristi aspirat ili bris nazofarinksa koji se odmah zasijava. Nedostatak ove metode je što sam proces dugo traje jer se porast bakterija na podlozi može očekivati tek za 7-10 dana.

Lañana reakcija polimeraze (PCR) je najsenzitivniji metod za detekciju *B. pertussis*, jer je za detekciju dovoljan i mali broj uzročnika. Test je daje brze rezultate i čekanje nije duze od dan-dva. Mana ove pretrage je što je prilično skupa i mnogima nije dostupna.

Serološka dijagnoza bolesti postavlja se na osnovu prisustva IgM i IgG antitijela u krvi ili IgA antitijela u respiratornim sekretima. Porast titra antitijela je spor i slab, najviši je od druge do osme nedjelje od početka kašlja.

## LIJEČENJE

Liječenje pertusisa najbolje je provoditi u bolničkim uslovima, pogotovo kod naovorođenčadi i dojenčadi zbog mogućnosti brzog razvoja teške kliničke slike i komplikacija.

Liječenje obuhvata tretiranje bakterijske infekcije i liječenje simptoma. Ishod bolesti zavisi od blagovremenog započinjanja antibiotske terapije što često u praksi nije moguće zbog otežanog i dugotrajnog dijagnostifikovanja. Ponekad se antibiotska terapija uvodi ex juvantibus, pri samoj sumnji na pertusis.

Terapija izbora su makrolidi, daje se eritromicin, 35-50mg/kg tokom 14 dana. Zbog manjeg broja nuspojava i lakšeg podnošenja u posljednje vrijeme češće se koristi azitromicin, 10mg/kg u jednoj dnevnoj dozi tokom tri do pet dana. Antibiotska terapija eliminiše *B. pertussis* iz nazofarinksa za 3-4 dana i bitno skraćuje trajanje bolesti

Simptomatska terapija obuhvata adekvatnu toaletu disajnih puteva, primjenu antitusika, bronhodilatatora, kortikosteroida i oksigenoterapije. U najtežim slučajevima koriste se pertusisni imunoglobulini i eksangvinotransfuzija.



Kod novorođenčadi i dojenčadi se u najtežim slučajevima javlja potreba za mehaničkom ventilacijom koja sa sobom nosi povećan rizik od razvoja atelektaza, pneumonija i pneumotoraksa. Oko 10% hospitalizovanih pacijenata ovog uzrasta ima potrebu za liječenjem u jedinicama intenzivne njege.

### PREVENCIJA

Vakcinacija predstavlja najbolji metod prevencije velikog kašlja. Vakcina koja se danas koristi je acelularna i daje se u kombinovanim vakcinama (DTa+IPV+Hib, DTPa+IPV+Hib+HBV). Vakcinacija ne iskorijenjuje bakteriju u stanovništvu ali štiti od njenih faktora virulencije. Imunitet koji se stiče vakcinacijom gubi se oko dvanaeste godine te se u nekim zemljama preporučuje „booster“ doza za adolescente i odrasle.

### ZAKLJUČAK

Pertusis u neonatalnom i dojenačkom periodu jeste veliki i ozbiljan problem. To je danas bolest koja se najčešće javlja a da pri tome može biti spriječena vakcinacijom. Postoji velika potreba za izmjenom režima vakcinacije te uvođenjem novih doza za adolescentete i posebno za trudnice jer oni, iako sami obično imaju blaži pa često i asimptomatski oblik bolesti, je nepresušan izvor infekcije za novorođenčad i dojenčad.

Novorođenčad i dojenčad su najranjivija grupa pacijenata, sa najnespecifičnijom kliničkom slikom te zbog toga kod djece u ovom uzrastu sa produženim kašljem i razvojem bilo kog stadijuma respiratorne insuficijencije treba uvijek misliti na pertusis- „never forget pertussis“. Ova grupa pacijenata ima najteže oblike bolesti i čak 90% umrlih pripada ovoj dobnoj grupi.

Takođe je potrebno skratiti vrijeme do postavljanja dijagnoze i samim tim blagovremeno započeti terapiju pertusisa što bi imalo pozitivan efekat na ishod bolesti i bitno bi smanjilo mortalitet.

### PRIKAZ SLUČAJA

Novorođenče je djevojčica rođena kao drugo dijete iz druge uredne i redovne kontrolisane trudnoće. Porod je bio u terminu, prirodnim putem,

PTM 3700gr, AS 9/10 GS: 39NG. Otpušteno je iz porodilišta kao zdravo novorođenče.

Dvadesetog dana života novorođenče počinje da kašlje, naročito izraženo nakon podoja. Kašalj je suv, dugotrajan a dojenče tokom napada kašlja na kratko prestane da diše uz pojavu cijanoze. Nije bilo povišene temperature.

Dva dana po pojavi tegoba novorođenče je hospitalizovano. Na prijemu je bilo dispnoično ali je održavalo uredne saturacije hemoglobina kiseonikom na sobnom vazduhu. Auskultatorno na plućima zapažao se produžen ekspirijum uz masu polifonih zvižduka te rijetke inspirijumske pukote. Odmah po prijemu započeta je kombinovana inhalatorna bronhodilatatorna terapija (Salbutamol i Ipratropijum bromid) uz oksigenoterapiju.

Laboratorijski nalazi: KKS: Er 4.53 Hgb 144 Tr 280 Le10,05; CRP 2,5mg/L

PCR test na SARS CoV2: negativan RSV antigenski test: negativan

Radiografija pluća je pokazala naglašen bronhovaskularni rasplet desno.

Ultrazvučni pregled srca i CNS-a su bili uredni.

S obzirom da se nalaz na plućima održavao uz napade kašlja koji su ličili na one koji se javljaju kod pertusisa, uzme se serologija na B. pertussis i uvede se antibiotska terapija (Azitromicin) uz koktel aminofilina i sistemskog kortikosteroida te nastavak oksigeno i terapije inhalatornim bronhodilatatorima.

Na primjenjene terapijske mjere došlo je do poboljšanja opšteg stanja, normalizacije nalaza na plućima te prestanka tegoba. Novorođenče je osmog dana hospitalizacije otpušteno kući bez terapije uz preporuku za dalje praćenje.

Četiri dana po otpustu nalaz serologije na B. pertussis je pristigao POZITIVAN

Anti Bordetella IgG: pozitivan 240.0 IU/ml ( > 120.0 IU/ml)

### LITERATURA

1. Mardešić D i saradnici. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Minić P, Sovtić A, Rodić M. Pertusis-novi izazovi. U Đorđević Milošević M. Problemi u pedijatriji 2016. Beograd: Zavod za udžbenike; 2017.
3. Lauria AM. Zabbo CP. Pertusis. <http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/books/NBK519008/>





4. Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS, de Brito CA. Neonatal Immunity to *Bordetella pertussis* Infection and Current Prevention

Strategies. J Immunol Res. 2019;2019:7134168. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

- 1. UKC, Dječija klinika Banja Luka**  
**2. Dom zdravlja, Šamac**  
**3. UKC, Odjeljenje za kontrolu sredine i prevenciju intrahospitalnih infekcija Banja Luka**



## IZAZOVI I ZAMKE U DIJAGNOSTICI SOLITARNOG PLUĆNOG NODUSA – prikaz slučaja

Kristina Jović\*, Marija Marinković, Marija Topalović, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović

**Sažetak:** *Pojedinačni plućni čvor definiše se kao diskretna lezija plućnog parenhima, okružena normalnim plućnim tkivom, bez udružene limfadenopatije, atelektaze i/ili pleuralnog izliva. Široka upotreba imidžing metoda je dovela do eksponencijalnog porasta detekcije pojedinačnog plućnog čvora. Veliki broj ovih promena su benigne, ali se često otkrije i karcinom pluća, kao rana bolest sa boljom prognozom. Cilj rada je da se kroz slučaj iz kliničke prakse prikažu izazovi i dileme u proceni etiologije pojedinačne promene plućnog parenhima. Pouzdana procena etiologije asimptomatskog i slučajno otkrivenog pojedinačnog plućnog čvora i dalje predstavlja značajnu diferencijalno dijagnostičku dilemu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.*

*Ključne reči: pojedinačni plućni čvor, radiografija, kompjuterizovana tomografija.*

### UVOD

Solitarni plućni nodus (pojedinačni plućni čvor) definiše se kao pojedinačna, jasno ograničena, diskretna radiološka "svetlina" u plućnom parenhimu, veličine  $\leq 3$  cm, okružena normalnim plućnim tkivom, bez udružene hilarne limfadenopatije, atelektaze i/ili pleuralne efuzije.

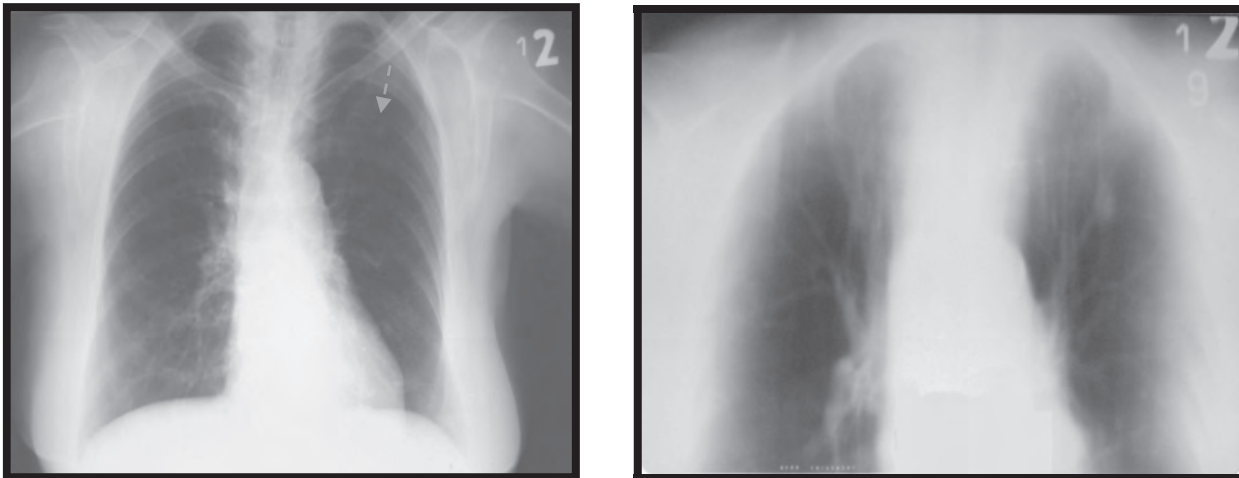
Učestalost otkrivanja pojedinačnog plućnog čvora raste sa porastom interesovanja o skriningu karcinoma pluća i porastom popularnosti imidžing metoda, kao što su kompjuterizovana tomografija (MSCT), pozitronska emisiona tomografija (PET), magnetna rezonanca (MRI), ultrazvuk,. Procena prirode pojedinačnog plućnog čvora predstavlja veliki dijagnostički izazov za lekare, posebno kada se on otkrije slučajno tokom radiografije grudnog koša, kod relativno asimptomatskih pacijenata.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 72 godine, bez štetnih navika, pregledana je u našoj ustanovi sa tegobama u vidu učestalijih epizoda dispneje, uznemirenosti, glavobolje i povišenog krvnog pritiska, a pod sumnjom na akutizaciju hronične opstruktivne bolesti pluća, od koje boluje i leči se

unazad 35 godina. Pri pregledu pacijentkinja eupnoična u mirovanju, bez cijanoze, a auskultatorno nad plućima se obostrano difuzno registruje oslabljen disajni šum, produžen ekspirijum i diskretni niskotonski i visokotonski polifoni zvižduci, respiratorne frekvence od 22/min, saturacije oksihemoglobina kiseonikom (SatO<sub>2</sub>) od 98%, povišenim arterijskim pritiskom od 180/90 mmHg, i srčanom frekvencom od 78/min. Spirometrijski je verifikovan lak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije i negativan bronhodilatantni test (tabela 1.).

Na standardnom postero-anteriornom radiogramu pluća i srca se u gornjem režnju levog plućnog krila, registruje ovalna mekotkivna formacija, veličine do 1,5 cm u najvećem prečniku, sa centralnom kalcifikacijom, jasno ograničena od okolnog plućnog tkiva (slika 1.). Pacijentkinja je hospitalizovana radi sprovođenja dopunskih dijagnostičkih procedura. U laboratorijskim analizama seruma se ne registruju značajniji ispadi (C-reaktivni protein: 4,2 mg/l, fibrinogen: 3,5 g/l, alkalna fosfataza: 87,3 U/l, laktat dehidrogenaza: 358,3 U/l, Ca: 2,49 mmol/l). U biogramu sputuma registrovana je normalna flora, uz ćelije respiratornog epitela u citološkom pregledu. Direktnom mikroskopijom razmaza sputum u serijama M negativan, kao i naknadno na kulturi.

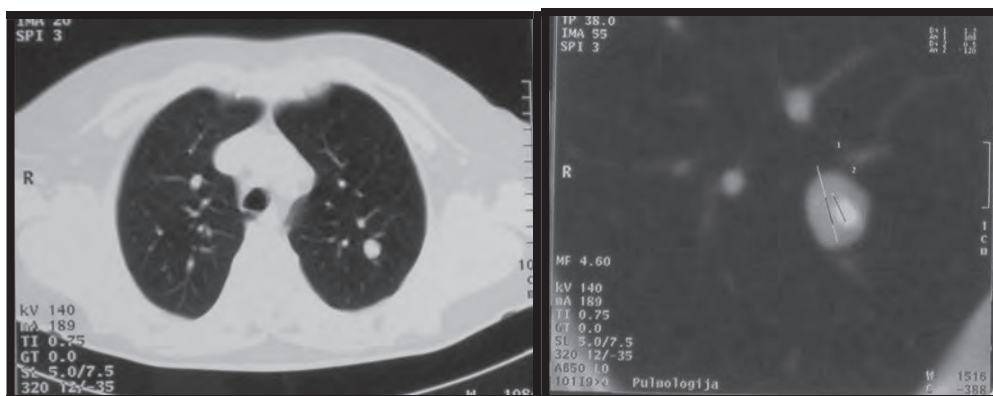


Slika 1. Radiografija pluća (PA projekcija) i tomografija obe gornje 2/3 pluća na 9 cm.

U cilju procene prirode uočene promene načinjena je kompjuterizovana tomografija pluća visoke rezolucije (HRCT – high resolution CT), gde se u posteriorom segmentu gornjeg levog plućnog lobusa, kaudalno, registruje promena ovalnog oblika promera 12mm, denziteta masnog tkiva, sa centralno lociranim kalcifikatom promera 6 mm. Traheja i bronhije su obostrano kalcifikovanih zidova, kao i traheobronhijalne limfoglandule. U zaključku

interpretacije MSCT skena radiolog se izjašnjava u prilog hamartoma (slika 2.).

Nakon pregleda torakalnog hirurga i onkologa, procenjeno da je promena najverovatnije benigne prirode, te je pacijentkinja otpuštena na kućno lečenje, sa savetom za periodične radiološke i spirometrijske kontrole na 6 meseci, koje i nakon 12 meseci verifikuju stacionarnost opisane promene (slika 3. i tabela 1.).



Slika 2. MSCT sken pluća pacijentkinje.

Tabela 1. Vrednosti parametara plućne funkcije pacijentkinje od inicijalnog pregleda do završne kontrole.

	Predviđene vrednosti	Ostvarene vrednosti	Ostvarene post BD vrednosti	Ostvarene vrednosti (12 m.)
VC IN (l)	2.37	2.48	2.37	2.51
FVC (l)	2.39			
FEV1 (l)	1.97	2.23	2.19	2.32
FEV1%FVC	-	64.18	66.47	66.90
PEF (l/s)	5.61	3.80	3.71	4.42
MEF <sub>50</sub> (l/s)	3.30	0.73	0.87	0.95
MEF <sub>25</sub> (l/s)	0.99	0.26	0.26	0.26



Slika 3. Kontrolna standardna radiografija pluća u PA projekciji nakon 12 meseci.

## DISKUSIJA

Pojedinačni plućni čvor koji se na standardnom radiogramu pluća registruje kao novootkriveni, predstavlja mogućnost maligniteta i zahteva dalje dijagnostičko ispitivanje. Benigni plućni nodusi mogu biti infektivne, inflamatorne etiologije ili kongenitalni. Primer su granulomatozne infekcije, i to tuberkulozni, gljivični, parazitarne granulomi, neinfektivni granulomi, koji se javljaju kod sarkoidoze, inflamatornih bolesti, kao što je reumatoidni artritis, kongenitalne bronhogene ciste ili arteriovenske malformacije. Benigni tumori poput hamartoma, fibroma, hondroma i drugih, se javljaju u manje od 10% novootkrivenih benignih pojedinačnih

plućnih čvorova. Sa druge strane, kao plućni čvor se mogu prezentovati i sitnoćelijski i nesitnoćelijski karcinom pluća, metastatski karcinom, karcinoid, limfom, sarkom.

Prvi korak u proceni prirode pojedinačnog plućnog čvora je procena kliničkih parametara, detaljan fizikalni pregled, starost pacijenta, pušački status i staž, postojanje drugih plućnih bolesti i maligniteta u ličnoj i porodičnoj anamnezi. Drugi korak je evaluacija promene i to veličine, rasta i vremena udvostručavanja, koji su ključni faktori u proceni malignog potencijala nodula. Verovatnoća maligniteta je u pozitivnoj korelaciji sa prečnikom čvora, kako se prečnik povećava, povećava se i verovatnoća maligniteta. Malignost, međutim, nije

isključena u malim čvorovima. Druge karakteristike malignosti su spikularne ivice (sunburst, corona radiata), uvećanje promene nakon aplikovanja kontrasta, visoka stopa rasta.

Radiološka dijagnostika je suverena i pouzdana metoda u otkrivanju solitarnog plućnog čvora. Radiografija grudnog koša, upotpunjena nalazima MSCT-a pluća, bilo standardnih, bilo onih visoke rezolucije (HRCT), su naročito značajne u opisivanju onih nodusa manjih od 3 cm. HRCT značajno bolje određuje granice samog nodusa, kao i njegove odnose sa okolnim strukturama, kao što su krvni sudovi i pleura. Senzitivnija je metoda i u otkrivanju i opisivanju vrste kalcifikacija unutar promena, kao i masnog tkiva oko samog nodusa, što u visokom procentu pozitivno sugeriše na benignu prirodu lezije, kao na primer, kod hamartoma. Kod naše pacijentkinje dijagnoza benignog pojedinačnog plućnog čvora je pouzdano postavljena na osnovu MSCT-a pluća visoke rezolucije. Iako MRI nije metoda izbora, ukoliko je nodus cističan ili intenziteta mlečnog stakla, može biti od koristi. Ispitivanje metabolizma čvorova pomoću pozitronske emisione tomografije (PET) može imati dodatnu vrednost, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću većom od 90%, ali treba imati na umu da mali noduli (< 8 mm), adenokarcinomi i karcinoidi mogu pokazati nisku ili odsutnu apsorpciju. Krajnji korak u proceni je biopsija, i to aspiraciona biopsija tankom iglom, liquid biopsija ili ekscizionna, u zavisnosti od lokalizacije promene, a zatim se vrši patohistološko ispitivanje uzorka.

Periodično praćenje rasta nodusa na radiografijama pluća je veoma značajno. Benigni nodusi se dupliraju ili na manje od 20 dana, kada je najčešće reč o infektivnom nodusu ili na više od 400 dana. Takvi nodusi, ako su manji od 3 cm ne zahtevaju biopsiju i patohistološku verifikaciju, već se mogu radiološki pratiti u intervalima od 6 meseci, kao i slučaju prikazane pacijentkinje.

## ZAKLJUČAK

Pouzdana procena etiologije slučajno otkrivenog, asimptomatskog pojedinačnog plućnog čvora i dalje predstavlja značajan izazov i diferencijalno dijagnostičku dilemu u svakodnevnoj kliničkoj praksi, i za kliničare i radiologe. Detaljni anamnestički podaci i fizikalni pregled pacijenta, uz adekvatnu procenu veličine, oblika i lokalizacije pojedinačnog plućnog čvora su značajan deo dijagnostičke slagalice, koji ne treba podceniti.

## LITERATURA

1. Cruickshank A., Stieler G., Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Internal Medicine Journal*. 2019;49(3):306–315. doi: 10.1111/imj.14219.
2. Kadir T, Gleeson F. Lung cancer prediction using machine learning and advanced imaging techniques. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:304–312.
3. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology*. 1993;186:405–413. doi: 10.1148/radiology.186.2.8421743.
4. Khan T, Usman Y, Abdo T, Chaudry F, Keddissi JI, Youness HA. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):348.
5. Supić O, Stojanović M. Hamartroma pulmonum-prikaz slučaja. *Pneumon*, 2002/2003;40:101-103.
6. Simon M, Zukotynski K, Naeger DM. Pulmonary nodules as incidental findings. *CMAJ*. 2018 Feb 12;190(6):E167.
7. Brooks S J, Lippnicott W. Disorders of soft tissue. In: Sternberg S (ed), *Diagnostic surgical pathology*, 3<sup>rd</sup> edition, Wilkins, Philadelphia, USA, 1999:133-142.
8. Ito M, Miyata Y, Okada M. Management pathways for solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis*. 2018 Apr;10(Suppl 7):S860-S866.

Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš



## HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT) IN A PATIENT WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM (PTE) AND MULTIPLE MYELOMA: EVER-CHANGING, CASE REPORT

Radmila Dmitrović\*, Biljana Lazović\*, Ivan Životić†, Kristina Nedović\*, Zorica Gataric\*, Snežana Dubajić\*, Veljko Barać\*, Miodrag Vukčević\*

**Sažetak:Uvod:** Heparinom indukovana trombocitopenija je životno ugrožavajuća imunska reakcija koja nastaje stvaranjem antitela na primenjeni heparin, posebno na nefrakcionisani heparin. U SAD-u, učestalost pojavljivanja HIT-a iznosi oko 0,76% kod pacijenata koji venskim putem primaju nefrakcionisani heparin, a manje od 0,1% kod onih koji ga dobijaju potkožno. Postoje dva tipa HIT-a, drugi tip je najčešće zastupljen, javlja se od 4-10 dana nakon primene heparina. **Prikaz slučaja:** prezentovali smo razvoj HIT tipa 2 kod žene sa plućnom tromboembolijom i multiplim mijelomom. Naša bolesnica se javila sa simptomima u vidu kratkog daha, neproduktivnog kašlja, malaksalosti i oticanja donjih ekstremiteta. MDCT-om je postavljena dijagnoza plućne tromboembolije, započeto je lečenje niskomolekularnim heparinom. Tokom hospitalizacije broj trombocita je značajno opadao, a HIT antitela su bila pozitivna sedam dana nakon isključivanja LMWH. Bolesnica je lečena fondaparinom. **Zaključak:** Pojava HIT veoma često ostaje nezapažena među kliničarima. Neophodno je obratiti pažnju na pojedine znake koji bi mogli sugerisati na pojavu ovog stanja, u našem slučaju to su bili trombocitopenija i plućna tromboembolija, a u literaturi se opisuju dodatno i duboka venska tromboza, hemoragijski sindrom i arterijske tromboze kao znaci na osnovu kojih bi moglo da se posumnja na razvoj HIT-a. Pravovremeno prepoznavanje i odgovarajući terapijski tretman smanjuju stopu mortaliteta koja je ionako visoka, a u svetu se kreće oko 20%.

**Ključne reči:** HIT, antitela na heparin, plućna tromboembolija, multipli mijelom, antikoagulantna terapija

### INTRODUCTION

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) presents presumably life-threatening immune complications that happen after exposure to unfractionated heparin (UFH) or less commonly to low-molecular-weight heparin (LMWH). According to data from the literature, the development of this reaction occurs due to the formation of antibodies that are directed against the complex formed by platelet factor 4 (PF4), platelet proteins, and heparin (H). Circulating immune complexes containing IgG and PF4/H complexes bind to platelet and monocyte Fc receptors and promote cellular activation, leading to procoagulant microparticle release and thrombin generation<sup>[1]</sup>. Two types of HIT have been described in the literature. Type 1 manifests in the first two days after exposure to heparin, and the platelet count normalizes with continued heparin therapy. Type 1 HIT is a non-immune disturbance that results from the direct effect of heparin on platelet activation. In

medical practice, HIT most often refers to type 2. Type 2 is an immune-mediated disturbance that often occurs in 4-10 days after exposure to heparin and has life and limb-threatening thrombotic complications<sup>[2]</sup>. According to some authors from the United States of America (USA), a third of hospitalized patients have some heparin exposure. The frequency of HIT is approximately 0,76% in patients receiving a therapeutic dose of intravenous UFH and less than 0,1% in patients receiving subcutaneous UFH. HIT most commonly develops in surgical patients receiving prolonged postoperative thromboprophylaxis (10-14 days after first exposure), following orthopedic surgery and coronary artery bypass and valve replacement surgery<sup>[3,4]</sup>. Searching the literature related to the development of HIT in patients with thrombosis (venous/arterial), we found about 130 research papers in the period from 1970s to the present. In this article, we will describe a rare case of HIT developed in an elderly woman who was initially



hospitalized because of pulmonary thromboembolism.

### CASE REPORT

A 68-year-old woman checked in to the emergency admission of our clinic with symptoms such as shortness of breath, unproductive cough, fatigue, malaise, and swelling of the lower extremities. The patient stated she had a feeling of lack of air for 2-3 months, and more intensely in the last few weeks, with malaise, fatigue during exertion, and unproductive cough that occurs occasionally. Four to five months ago she noticed swelling on her legs, especially her feet. She has been treated for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for eight years. For the last 25 years, she has been treated for multiple myeloma with various modalities. She knew she was anemic, often received blood transfusions. The last hemoglobin (Hgb) was 61g/l. Due to low Hgb values, the patient underwent a digital rectal examination, which was negative. The patient was admitted to the pulmonology department for further diagnostics and treatment. During the detailed physical examination the woman was afebrile, BP 130/80 mmHg, dehydrated and cachectic. A weakened breathing sound with prolonged expiration was heard at the auscultation of the lungs. Laboratory findings showed high values of leucocytes, around 15000 cells/ mcL, low values of red blood cells (1.95 million cells/mcL), Hgb 68g/l, thrombocytes 77000/ mcL, C-reactive protein (CRP) was slightly higher, 21,5 mg/ml, D dimer was 14000 ng/ml. From gas analyses of arterial blood hypoxemia (52 mmHg, reference values are from 70-100 mmHg) and saturation of 89% were noted. On chest radiography, signs of emphysema and bilateral pleural effusion were present. Multidetector-row computed tomography (MDCT) of the chest showed massive thromboembolism of the right pulmonary artery, consolidation of the lung parenchyma in the upper left lobe, probably inflammatory etiology, and emphysematous and fibrous changes of lung parenchyma. The hearth ultrasound revealed, in the right branch of the pulmonary artery, a hyperechoic mass that completely obstructed the lumen, most closely corresponding to a thrombus. Doppler of blood vessels of the lower extremities was within physiological limits. A diagnosis of pulmonary thromboembolism (PTE) was established.

Treatment with low molecular weight heparin (LMWH) had been started, seven days later oral anticoagulant apixaban therapy was administrated. During hospitalization, the due values of hemoglobin, red blood cells, and platelets were monitored, as part of concomitant disease, multiple myeloma. Three weeks after admission to the hospital, and one week after discontinuation of LMWH, the value of platel counts declined. A hematologist was consulted and further monitoring of platelet counts and re-control was advised. The values were lower every day, first 77000/mcL, then 43000/mcL, the last was 38000/mcL, without the hemorrhagic syndrome. We consulted a hematologist again who advised on making antibodies to HIT. The antibodies were positive, fondaparinux was administrated. The patient was discharged from the hospital, improved to the best of her ability, with a proposal to continue apixaban and control blood counts and antibodies for HIT. Seven days after discharge, the platelet value on the control blood count was significantly higher than the value at discharge, 78,000/mcL. Control antibodies to HIT were still maintained.

### DISCUSSION

Some authors noted that HIT antibodies may develop in up to 8% of heparinized patients, and around 1-5% of them will have thrombocytopenia. Thrombocytopenia precedes the development of thrombosis in 25% of patients who develop HIT<sup>[5]</sup>. This assumption corresponds to our anamnestic data, considering that our patient stated she had been treated for multiple myeloma for 25 years, which is characterized by anemia, thrombocytopenia, or leukopenia<sup>[6]</sup>, and then listed symptoms that could indicate pulmonary embolism. Signs of emphysema were described on chest radiography. In gas analyses of arterial blood, hypoxemia was discovered. Does HIT occur in COPD patients? Searching the literature, we found only one research in which a patient with exacerbation of COPD and hypoxemia, developed thrombocytopenia during hospitalization, and the appearance of antibodies for HIT was positive. Heparin was given for deep venous thrombosis (DVT) prophylaxis<sup>[7]</sup>. Chest MDCT showed massive thromboembolism of the right pulmonary artery and consolidation of the lung parenchyma in the upper left lobe, probably inflammatory etiology. Since the



introduction of MDCT, CT pulmonary angiography has become the method of choice with sensitivities of 53%–100% and specificities of 83%–100% in the diagnosis of pulmonary embolism<sup>[8,9]</sup>. Heart ultrasound, for a quick orientation, has proven to be a good option for massive pulmonary embolism, especially in patients with hypotension, but it is still not reliable enough. In one study, a patient with symptoms that would indicate pulmonary thromboembolism underwent an ultrasound of the heart before CT pulmonary angiography, which showed a thrombus in the right ventricle (RV) and inferior vena cava (IVC). Although the diagnosis is still unreliable, it can be very helpful at times<sup>[10]</sup>. In our patient, an ultrasound of the heart was performed after MDCT and confirmed thrombus in the right pulmonary artery. Venous ultrasound duplex, in our patient, was within physiological limits but it is important to emphasize that negative ultrasound of deep venous of lower extremities does not rule out the possibility of PTE<sup>[11]</sup>. We started to treat our patients with LMWH. Some authors noted that early empiric anticoagulation therapy has been associated with decreased morbidity and mortality of patients with acute PTE. The therapy of choice would be UFH, initially given in a bolus and then as an infusion, and LMWH, such as enoxaparin. Studies have shown that there is no difference between these two substances, but LMWH is preferred for easier monitoring<sup>[11]</sup>. Seven days after LMWH, therapy was continued with apixaban 2,5mg twice daily. In one randomized study, 104 patients with multiple myeloma who were on immunomodulatory therapy (thalidomide or lenalidomide-dexamethasone) assessed the risk of DVT, PE, and the risk of bleeding using apixaban prophylactically. The following data were obtained: venous thromboembolism 2/104; major epistaxis 1/104; slight epistaxis 2/104; gastrointestinal bleeding 4/104; bleeding from the genitourinary tract 3/104 and the appearance of hematoma 1/104. These data indicate that apixaban is very beneficial in thromboprophylaxis of patients with multiple myeloma who are on listed, immunomodulatory therapy<sup>[12]</sup>. One week after discontinuation of LMWH, the value of platelet counts was in decline, HIT antibodies were positive, fondaparinux 2,5mg s.c. daily was administrated. Hit type 2 mostly occurs 4-10 days after heparin exposure<sup>[2]</sup> but according to some researchers, it may occur between 5-14 days or even 9-45 days after heparin

had been discontinued<sup>[13]</sup>. Other authors noted the administration of fondaparinux in the same dose as our study did<sup>[14]</sup>. Our patient recovered to the best of her abilities and was discharged for home treatment. In control laboratory analyzes, platelet counts were about 78,000/mcL, and antibodies to HIT were maintained. It should be noted that morbidity and mortality rates are high in HIT. Thus, more than 35 years ago, the morbidity rate was 61%, and the mortality rate was about 23%, while today the mortality rate is around 20%, and 10% of patients require amputation or suffer other major morbidities<sup>[2,15]</sup>. We requested that a control blood count and antibodies to HIT be performed in outpatient settings. Searching the literature, we were unable to find data on the monitoring of the control blood count or data on the maintenance of antibodies in outpatient settings.

## CONCLUSION

Our study showed one of the rare complications after heparin administration in a patient with PTE and concomitant multiple myeloma. There is not much research done on the topic of HIT, but it is necessary to point out that such a condition can often be overlooked and attributed to some other diseases, such as in our case - multiple myeloma. Due to the high mortality rate, it is necessary to draw attention to clinical signs that could indicate the development of HIT, such as thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, skin lesions at the site of heparin application, the occurrence of deep vein thrombosis, PTE, or arterial thrombosis which can also lead to myocardial infarction.

## REFERENCES

1. Lee GM, Arepallay GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:668-74
2. Sancer Eke. Heparin-induced thrombocytopenia. Updated, dec 12, 2019. [Cited 2020, november 9] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1357846-overview#a1>
3. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care





- teaching hospital. *Chest*. 2007;131(6):1644-9
4. Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT? *Chest*. 2007;131(6):1620-2
  5. Bircan HA, Alanoglu EG. Massive pulmonary embolism in a patient with heparin-induced thrombocytopenia: successful treatment with dabigatran. *Eurasian J Med*. 2016;48(1):65-68
  6. Shah Dahval. Multiple myeloma workup. Updated: Aug 18, 2020. [Cited 2020, november 9] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/204369-workup#c6>
  7. Thomas ER. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis, treatment, and follow-up of heparin-induced thrombocytopenia in a 46-year-old woman. *ACP Hospitalist*. 2017.
  8. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227–232.
  9. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017; 15:1251-1261
  10. Chung-Esaki H, Knight R, Nobble J, Wang R, et Coralic Z. Detection of acute pulmonary embolism by bedside ultrasound in a patient presenting in PEA arrest: a case report. *Case Rep Emerg Med*. 2012;2012:794019
  11. Essien EO, Rali P, et Mathai SC. Pulmonary embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549-64
  12. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of the thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxt, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. 2019;94(6):635-40
  13. Kumar M, Mae Abrina V, Chittimireddy S. Pulmonary embolism caused by delayed heparin-induced thrombocytopenia in a patient who received prophylactic LMWH. *Am J Case Rep*. 2012;13: 118-21
  14. Majdák P, Kubík Jr J, et Harmátová L. [A case of flapping infected thrombus in the internal jugular vein, septic pneumonia and heparin-induced thrombocytopenia]. *Vnitr Lek*. 2011;57(1):117-21
  15. Almeida JJ, Coats R, Liem TK, et Silver D. Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Vasc Surg*. 1998;27(2): 309-316



---

**Summary:Introduction:** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening immune response that results in the production of antibodies from administered heparin, especially from unfractionated heparin (UFH). The frequency of HIT in the USA is approximately 0,76% in patients receiving therapeutic doses of intravenous UFH and less than 0,1% in patients receiving subcutaneous UFH. There are two types, the second type is the most common and it occurs approximately between 4-10 days after administration of heparin. **Case report:** In this case report, we describe the development of HIT type 2 in a woman with PTE and multiple myeloma. Our patient reported symptoms in the form of shortness of breath, unproductive cough, malaise, swelling of the lower extremities. MDCT was used to diagnose PTE and LMWH treatment was started. During hospitalization, platelet count decreased significantly, and HIT antibodies were positive seven days after LMWH exclusion. The patient was treated with fondaparinux. **Conclusion:** The occurrence of HIT often goes unnoticed among clinicians. It is necessary to draw attention to certain signs that could suggest the appearance of this condition, in our case thrombocytopenia and PTE, literature also described hemorrhagic syndrome, deep venous thrombosis and arterial thrombosis signs on the basis of which HIT could be suspected. Timely recognition and appropriate treatment would reduce the mortality rate, which is already high, and in the rest of the world, it is around 20%.

**Keywords:** HIT, heparin antibodies, PTE, multiple myeloma, anticoagulant therapy

---

\* Zemun Clinical Hospital Centre, Department of Pulmonology, Belgrade, Serbia

†Vinca Institute

\*Correspondence to: Biljana Lazovic

University Clinical Hospital Centre Zemun, Vukova 9, 11080 Belgrade, Serbia

E mail: lazovic.biljana@gmail.com



## PLUĆNA EMBOLIJA U BOLESNIKA S LEIDENOVOM TROMBOFILIJOM FAKTORA V I PSORIJAZOM: PRIKAZ SLUČAJA

PULMONARY EMBOLISM IN A PATIENT WITH FACTOR V LEIDEN THROMBOPHILIA AND PSORIASIS: A CASE REPORT

Marjan Baloski<sup>12</sup>, Daniela Buklioska Ilievska<sup>12</sup>, Jane Bushev<sup>1</sup>, Vesna Brishkoska-Boshkovski<sup>12</sup>,  
Taner Hasan<sup>12</sup>, Natasa Nedeska Minova<sup>1</sup>, Ivana Mickovski,<sup>12</sup> (Author):

**Sažetak:** *Cilj:* Genetski faktori rizika povećavaju rizik venske tromboembolije. Poremećaji u sintezi ili aktivnosti faktora koagulacije. Faktor V Leiden, protrombin (20210-A), antitrombinski deficit, deficit proteina C i proteina S i hiperhomocisteinemija najčešće su mutacije gena povezanih sa venskim tromboembolijom. **Uvod:** Psorijaza i prisutvo mutacije trombofilnih gena povećava rizik venske tromboembolije. Prethodna venska tromboembolija je jedan od najjačih faktora rizika, čak i kod pacijenata koji su aktivno lečeni antikoagulantima. Psorijaza je kompleksna imuno posredovana bolest, povezana sa kardiovaskularnim rizikom, markerima hiperkoagulabilnosti i povišenim homocisteinom. Mnogo izvještaja o opservacijama sugerira povećanu učestalost venskih tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa psorijazom. **Nalazi:** Prikazujemo bolesnika s nasljednom trombofilijom i kroničnom difuznom psorijazom kompliciranom plućnom embolijom. Analiza DNK ukazuje na prisutnost homozigote za mutaciju faktora V Leidena. Dermatološka anamneza je pozitivna na psorijazu. **Zaključak:** Prikaz ovog slučaja ukazuje na povezanost venske tromboembolije i psorijaze. Pacijenti sa nasljednom trombofilijom, psorijazom i plućnim tromboembolizmom, imaju visoki rizik od razvoj venske tromboembolije. **Cljučne reči:** plućna embolija, trombofilija, psorijaza

### UVOD

Venska tromboembolija (VTE) koja uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) čest je medicinski problem koji može biti predisponiran zbog nekoliko medicinskih stanja kao što su trauma, operacija, imobilizacija ili rak (1). Nedavno je sve više studija o sistemske hronične inflamacije kao potencijalnom faktoru rizika za VTE (2). Odnosi proizlaze iz utjecaja hronične upale na agregaciju trombocita, aktivaciju koagulacijske kaskade, te stimulaciju prokoagulantne aktivnosti upalnih citokina i smanjenje aktivnosti antikoagulantnog i fibrinolitičkog sustava. Stoga neka istraživanja pokazuju da pacijenti s povišenim upalnim markerima (C reaktivni protein (CRP) i drugi upalni citokini IL-6, IL-8 i TNF) imaju povećan rizik od VTE(3). Ova pozitivna povezanost između uzročnika upale i VTE vrlo je sugestivna, ali nije jasno jesu li upala i njezini upalni citokini odgovorni i uzročni faktori za stvaranje događaja VTE. Nekoliko sistemskih upalnih bolesti povezano je s povećanim rizikom od VTE, u velikim epidemiološkim studijama, kao što su

reumatoidni artritis (RA), psorijaza, upalna bolest crijeva, sistemski lupus erythematosus (4). Psorijaza je složena imunološki posredovana bolest, povezana s nizom komorbiditeta. Svjetski pregled pokazao je da se prevalencija psorijaze kreće od 0,5 -11,4 % u odraslih i 0-1,4 % u djece (5). Psorijaza je hronična imunološki posredovana upalna bolest koja aktivira i Th1 i Th17 upalne putove koji pogađaju ne samo kožu i zglobove, već uključuju i endotel i rezultiraju povećanjem IL6 i TNF citokina tako da pacijenti često imaju povišen CRP (6). Povezan je s kardiovaskularnim rizikom, markerima hiperkoagulabilnosti i povišenim homocisteinom (Hcy) (7). Kohortna studija koju su proveli Ahlehoff i suradnici u Danskoj pokazala je povećanje rizika od kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika s psorijazom ovisno o dobi i težini. Postoje ograničeni podaci o povezanosti psorijaze i VTE. U ovom izvješću prikazujemo bolesnika s nasljednom trombofilijom i hroničnom difuznom psorijazom kompliciranom DVT. Kombinacija sistavne upale s nasljednim genetskim čimbenicima rizika u ovog



bolesnika dodatno povećava rizik od ponovne DVT i PE.

### PRIKAZ SLUCAJA

Prikaz slučaja mladog 30 godišnjeg pacijenta koji se javio u pulmolosku ambulantu zbog teškog disanja, nedostatak daha, bolova u grudima pri udisanju i krvavog iskašljaja u nekoliko navrata. Posle izvršenim pregledom i uradenih gasnih analiza koji su bili sa hipoksemijom, hiposaturacijom i hipokapnijom pacijent je hospitalizovan na odeljenju pulmologije za daljnji tretman i analiza. Anamnestički nekoliko dana ima bol u grudima, otežano disanje a od pre jednog dana i hemoptiza. Analiza pokazuje povećanje D-dimera  $9000\mu\text{g/L}$ ,  $\text{cO}_2$  -80%. Leukocitoza  $14 \times 10^9/\text{L}$ , SE 55, CRP  $90\text{mg/L}$ , Hemostaza TT 14,2; INR 1. Zbog teškog općeg stanja i kliničke sumnje na PE, izračunat je Wellsov i Geneva skor za rizik od PE i DVT, s ocjenama 7 i 12. Zbog visokog rizika za PE urađen je CT angiografija plućnih arterija. Nalaz je opsežni defekti punjenja u desnu glavnu plućnu arteriju a levo u segmentnoj arteriji za donji režanj. Osim defekta punjenja u glavnoj desnoj arteriji postoji i defekt segmentalnih arterija za donji režanj i gornji režanj.

Venski doppler oba donjih ekstermiteta uredan, duboke vene kompresibilne sa urednim kolor doppler signalom. Komorbiditeti: HTA, pretilost, psorijaza. Lična anamneza dugogodišnji pušac, puši kutiju cigareta dnevno. Porodična anamneza: pacijent je imao pozitivnu familjarnu istoriju tromboze. Njegova majka je imala rekurentnu DVT te je postavljena na redovitu oralnu antikoagulantnu terapiju. Opći status: Pacijent je bio svestan, orijentiran, sufebrilan, dispnoičan, hemodinamski kompenziran, pretio sa BMI  $35\text{ kg/m}^2$ , koža i vidljive sluznice blede boje. Pluća: vezikularno disanje. Srce: ritmična akcija, tahikardičan sa HR 110/min, tonovi jasni, TA 160/100 Ekstremiteti: sa očuvanom obojenošću i pulsom a.dorsalis pedis. Dermatološka anamneza pozitivna na psorijazu sa opsežnim, difuznim, psorijatičnim

lezijama na predilekcijskim mjestima koje zahvaćaju više od 50% površine tijela

Ehokardiografija: LVs 52 mm, LVd 33 mm, RV 29 mm, LA 38 mm, Ao 22/33 mm IVS 9 mm; PW 9 mm; EF 60%. Blaga trikuspidalna regurgitacija, bez plućne hipertenzije (SPAP 29 mmHg).

Tretman: Nakon 36 sati intravenske primjene heparina prebačen na apixaban. Antibiotici su primijenjeni parenteralno. Ispisan posle dve nedelje sa sljedećom preporukom za kućnu terapiju: Tbl Apixaban 5mg 2x1 Tbl Atorvastatin a 10mg 1x1; te redovita terapija za HTA tbl Valsakor 80 mg 2x1 i tbl Lerkandipin 10mg, tbl Indapamid 1,5mg kao i liječenje psorijaze kod dermatologom. Realizirana genetička istraživanja trombofilnih gena prikazana su u Tabeli 1.

Testovi kod ovog pacijenta ukazuju na homozigotnost za faktor V Leiden mutaciju. Kontrolna CT angiografija nakon 6 mjeseci s punom rezolucijom. Kontrolni doppler vena nakon 3 mjeseca - duboke vene uredne, kompresibilne sa spontanom protokom. Antikoagulantna terapija u ovih bolesnika zbog povećanog rizika je proizvedena na 12 meseci uz redovite kontrole svih provokativnih čimbenika i psorijaze.

### ZAKLJUČAK

Prikaz ovog slučaja ukazuje na povezanost venske tromboembolije i psorijaze. Pacijenti sa naslednom trombofilijom, psorijazom i plućnim tromboembolizmom, imaju visoki rizik od razvoj venske tromboembolije.

### DISKUSIJA

Faktor V Leiden je najčešći nasledni poremećaj zgrušavanja krvi s incidencijom u populaciji bijele rase 2-3%. Genetski profil koji pacijenta predisponira za tromboemboliju



: mutacija faktora V Leiden Pojedinci homozigoti za mutaciju faktora V Leiden imaju blago povećan rizik od venske tromboze (12). (8). Najčešće su mutacije gena Factor V Leiden i Prothrombin, s procijenjenom prevalencijom od 4-5%, odnosno 2-4% (9). Pojedinci koji su homozigoti za faktor V Leiden još su skloniji VTE s gotovo 40 puta većim rizikom u usporedbi s 2-7 puta većim rizikom kod heterozigotnih pojedinaca (10). Ovaj slučaj je zanimljiv jer nastaje kao posljedica provokativnih čimbenika rizika ovog bolesnika: BMI = 35 kg/m<sup>2</sup>, pušenje i psorijaza kao hronično upalno stanje. Na razini koagulacije faktor V Leiden deaktivira se oko 10 puta sporije od normalnog faktora V i dulje ostaje u cirkulaciji, što rezultira povećanim stvaranjem trombina i stanjem hiperkoagulacije (11). Pacijent je imao dugu povijest psorijaze, pušač, obezan sa hipertenzijom i sa trombofilnom mutacijom. Postavlja se pitanje o povezanost s psorijazom, trombofilijom i PE(12). Ovu povezanost u dermatološkoj literaturi prvi put je pomenio Bunch (13). Nakon toga pojavilo se mnogo izvješća i sve više dokaza o događajima VTE kod pacijenta sa psorijazom. Nacionalna kohortna studija provedena u Danskoj od 1997. do 2006. godine je ukazala na povećani rizik od VTE kod bolesnika s psorijazom. Veći rizik su imali mlad bolesnici sa teškom psorijazom. Velika prospektivna populacijska studija na gotovo 40.000 pacijenata otkrila je - da je psorijaza povezana s 40% povećanim rizikom od pojave VTE (14). Još uvijek je patogeneza nepoznata. Veruje se da hronični upalni proces proizvodi upalne proteine. Povišene razine upalnih medijatora poput CRP-a i citokina u bolesnika s psorijazom povezane su s koagulacijskom kaskadom i posljedično mogu dovesti do agregacije trombocita i stvaranja ugrušaka (15). Također eozinofili u psorijazi djeluju kao trombogeni čimbenici regulirani upalom koji dovode do hiperkoagulabilnog ili protrombotičnog stanja. Drugi protrombotički mehanizam povezan je sa smanjenom ekspresijom trombomodulina koji je bitan za aktivaciju antikoagulantnog proteina C

## LITERATURA

- (1) Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(1):17.
- (2) Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler ThrombVasc Biol.* 2010; 30:1672–78.
- (3) Fox EA, Kahn SR: The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005; 94(2):362-5.
- (4) Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(39):3608-14.
- (5) Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 31:205-212.
- (6) Karabudak O, Ulusoy RE, Eriksi AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88:337–40.
- (7) Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, Charlott MG, Jorgensen CH, et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: A danish nationwide cohort study. *PLoS one.* 2011; 6(3):1-5.
- (8) Trégouët DA, Delluc A, Roche A, Derbois C, Olasso R, Germain M, et al. Is there still room for additional common susceptibility alleles for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.* 2016; 14(9):1798–802.
- (9) Heit J, Sobell J. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2):305–11.
- (10) Saemundsson Y, Sveinsdottir SV, Svantesson H, Svensson PJ. Homozygous Factor V Leiden and double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 36(3):324–31.
- (11) Appleby RD, Olds RJ. The inherited basis of venous thrombosis. *Pathology.* 1997; 29(4):341-7.
- (12) Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346:1133-4.



(13) Bunch JL. Psoriasis associated with Thrombosis of the Inferior Vena Cava. Proc R Soc Med. 1914 ;7:257–8.

(14) Lutsey P, Prizment A, Folsom A. Psoriasis is associated with a greater risk of incident venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. J Tromb Haemost. 2012; 10(4):708-11.

(15) Gisondi, P., Malerba, M., Malara, G., Puglisi Guerra, A., Sala, R., Radaeli, A. Girolomoni, G. C-Reactive Protein and Markers for Thrombophilia in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2010; 23(4):1195-202.

**PRILOZI**



Slika 1. psorijatične lezije donjih ekstremiteta

Tabela 1. Mutacije trombofilnih gena

Gen (according to HGNC)	Referent sequence	Mutation		Genotype according to HGVS of the investigated mutations
		Standard nomenclature (according to HGVS)	Traditional nomenclature	
F5	NM_00013 0.4	c.1601G>A	Factor V Leiden	c.[1601G>A];[1601G>A]
		c.3980A>G	Factor V H1299R	[=];[=]



**Summary: Objective:** Genetic risk factors that increase venous thromboembolism risk are disorders in the synthesis or activity of coagulation factors. Factor V Leiden, prothrombin (20210-A), antithrombin deficiency, protein C and protein S deficiency, and hyperhomocysteinaemia are the most common venous thromboembolism-related gene mutations. When genetic factors are combined with psoriasis, is increased venous thromboembolism . Psoriasis is a complex immune-mediated disease, associated with cardiovascular risk, hypercoagulability markers and elevated homocysteine. Lots of observational reports suggests increased incidence of venous thromboembolic events in patient with psoriasis. **Findings:** We present patient with inherited thrombophilia and chronic diffuse psoriasis complicated with pulmonary embolism. DNA analysis indicates the presence of homozygosis for Factor V Leiden mutation . Dermatological anamnesis is positive for plaque psoriasis . **Conclusion:** The presentation of this case indicates an association between venous thromboembolism and chronic psoriasis. All patients with thromboembolism, hereditary thrombophilia, and moderate to severe psoriasis should be considered to be at higher risk for venous thromboembolism . **Key words:** thrombophilia, psoriasis, pulmonary embolism.

#### AFFILIATION:

1. City General Hospital „8mi Septemvri“ – Skopje, Macedonia
2. Goce Delchev University in Shtip, Macedonia
3. Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty

List of abbreviation:

DVT – deep venous thrombosis

PE – pulmonary embolism

VTE – venous thromboembolism

\* Corresponding author: Marjan Baloski MD, PhD, specialist of internal medicine and subspecialist of pulmonology and allergology

e-mail: [mbaloski@yahoo.com](mailto:mbaloski@yahoo.com)

tel. number: +389 71 302 987

Address: bul Asnom 80/2/13 Skopje, Macedonia

I declare no conflict of interest



## ZNAČAJ PREVENTIVNIH PREGLEDA U TIMU PORODIČNE MEDICINE-PRIKAZ SLUČAJA RANO OTKRIVENOG RAKA DOJKE

THE IMPORTANCE OF PREVENTIVE EXAMINATIONS IN THE FAMILY MEDICINE TEAM - A  
CASE REPORT OF EARLY DETECTED BREAST CANCER

Prof. dr Kosana Stanetić<sup>1,2</sup>  
Dr Borjana Jugović Ilić<sup>3</sup>

**Sažetak:** *Uvod: Jedan od najvažnijih zadataka porodičnog ljekara je promocija zdravlja i prevencija bolesti. Rad kroz sekundarnu prevenciju i rano otkrivanje nedijagnostikovanih bolesti je od izuzetne važnosti.*

**Cilj rada:** *Prikazati slučaj pacijentice kod koje je u toku preventivnog pregleda (sekundarna prevencija) rano otkriven karcinom dojke.*

**Prikaz slučaja:** *Pacijentkinja P.D., 52 godine, pozvana je na pregled od strane tima porodične medicine za obavljanje preventivnog pregleda. Na pregledu su izvršene slijedeće preventivne usluge: mjerenje krvnog pritiska, antropometrijska mjerenja, pušački status, konzumiranje alkohola i određen stepen fizičke aktivnosti, laboratorijske analize (glukoza i ukupni holesterol u serumu), ultrazvuk abdomena, ginekološki pregled, ultrazvuk male karlice, fizikalni pregled dojke, mamografija i ultrazvuk dojki. Pacijentkinja je gojazna, sa BMI (Body Mass Index) 32.02 kg/m<sup>2</sup>, nepušač, normotenzivna. Ginekološki pregled i fizikalni pregled dojki uredni. Nalaz ultrazvuka dojki: dojke su dominantno lipomatozne građe. Nema izdvajanja solidnih niti makrocističnih fokalnih lezija. U lijevoj dojci mikrocista u GLK. U aksilama nema suspektih limfonodusa.*

**Nalaz mamografije:** *U desnoj dojci se uočava hipohogena, nepravilna lezija spikuliranih margina, aproksimativnih dimenzija 18 x 20 x 18 mm (AP x LL x KK), koja pokazuje perifernu vaskularizaciju, sa intralezionim kalcifikatom. Pacijentica je pregledana u Centru za dojku UKC RS (DG: BI RADS 5). Daljom dijagnostikom je utvrđena dijagnoza raka dojke.*

**Zaključak:** *Redukovanjem rizičnih faktora i radom na primordijalnoj, primarnoj i sekundarnoj prevenciji svaki porodični ljekar može poboljšati zdravlje svojih pacijenata i spriječiti nastanak bolesti. Rak dojke, otkriven u ranom stadijumu bolesti, ima značajno bolju prognozu, a u mnogim slučajevima je i izlječiv.*

**Ključne riječi:** *prevencija, tim porodične medicine, mamografija, rak dojke*

### UVOD

Jedan od najvažnijih zadataka porodičnog ljekara je promocija zdravlja i prevencija bolesti. Rad kroz sekundarnu prevenciju i rano otkrivanje nedijagnostikovanih bolesti je od izuzetne važnosti.

Najbolji način da se smanji ili spriječi rizik od oboljevanja od malignih bolesti je primarna prevencija koja podrazumjeva uklanjanje štetnih djelovanja riziko faktora ili uvođenje pozitivnog ponašanja kod pojedinca. Pošto svi uzročnici maligniteta nisu još poznati i ne mogu se ukloniti, sekundarna prevencija tj. rano otkrivanje bolesti kod asimptomatskih pacijenata, u fazi kada se bolest može izliječiti, ima veliki značaj (1).

Velik broj zemalja krajem 20. vijeka sprovodi masovne preventivne programe, u cilju ranog

otkrivanja oboljelih od malignih bolesti. U okviru primarne prevencije obraća se pažnja na borbu protiv pušenja, promjenu načina ishrane i povećanje fizičke aktivnosti. U okviru sekundarne prevencije sprovodi se skrining (*eng. screening*) za rano otkrivanje malignih bolesti za koje postoje adekvatne skrining metode (2)

Ministarstvo zdravlja Republike Srpske u saradnji sa Institutom za javno zdravstvo RS donosi 2003. godine Program prevencije i kontrole masovnih nezaraznih bolesti u Republici Srpskoj. Porodični ljekari prema Stručnom uputstvu za otkrivanje i redukciju rizičnih faktora i rano otkrivanje oboljenja započinju i provode preventivne aktivnosti te na taj način čine okosnicu prevencije (3).

Kako timovi porodične medicine kroz dugi vremenski period pružaju njegu istim građanima



tj. registrovanoj populaciji, smatra se da je njihova uloga u ranom otkrivanju i redukciji rizičnih faktora nezaraznih bolesti dominantna. Rano otkrivanje raka dojke vrši se fizikalnim pregledom (palpacija dojki) i mamografijom. Svaki fizikalni pregled žene iznad 40 godina života treba da uključi i palpaciju dojki. Mamografija se vrši jednom u dvije godine kod žena od 50 do 70 godina života. Porodični ljekar treba da ukaže i na važnost redovnog mjesečnog samopregleda dojki u ranom otkrivanju promjena u dojka (4).

## EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA RAKA DOJKE

Rak dojke je najčešće dijagnostikovana maligna bolest. On čini 25% svih maligniteta ženske populacije, u najrazvijenijim zemljama i do 28%, sa mortalitetom oko 14-15% (5). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2020. godine kod 2.3 miliona žena je dijagnostikovano karcinom dojke sa smrtnošću od 685.600. Na kraju 2020. godine bilo je 7.8 miliona žena kojima je utvrđen karcinom unazad 5 godina. Cjeloživotni rizik oboljevanja od raka dojke iznosi 12,4%, zapravo jedna od 8 žena može očekivati da će tokom života oboljeti (6, 7).

Neki od faktora rizika za oboljevanje od raka dojke su: upotreba hormonske terapije kod postmenopauzalnih žena, izloženost jonizujućem zračenju, rana menarha (prije 12. godine), nerađanje ili rađanje prvog djeteta u kasnoj dobi poslije 30. godine života, kasna menopauza i porodična anamneza oboljevanja od raka dojke (7). Gojaznost i dobijanje na težini u odrasloj dobi su takođe povezani sa povećanjem rizika kod postmenopauzalnih žena (8).

Upotreba alkohola te fizička neaktivnost predstavljaju značajan faktor rizika za oboljevanje. Umjerena fizička aktivnost smanjuje rizik za oboljevanje od raka dojke kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena za oko 25% u odnosu na neaktivne žene (9).

Ranija istraživanja pokazala su da ishrana bazirana na voću, povrću, živini, ribi, mliječnim proizvodima smanjuje rizik od raka dojke. Uzimanje više od 5.5 serviranja voća smanjuje rizik za rak dojke za 11% od onih koji jedu 2.5 ili manje serviranja dnevno (10). Međutim, isti autori u novijim radovima pokazuju da nema povezanosti unosa voća i povrća na ukupni rizik od oboljevanja

od raka dojke (11,12). Druge studije opet pokazuju da unos žutonarandžastog povrća može smanjiti rizik od raka dojke (13).

Prema studiji koja je pratila žene kojim je dijagnostikovano rak dojke u periodu od 1991-1992. godine u Finskoj, specifično 15-godišnje preživljavanje raka dojke bilo je 86% za pacijente kojima je rak dojke otkriven skrining mamografijom i 66% za pacijente kojima je dijagnostikovano drugim metodama. Žene sa rakom dojke otkrivenim u toku skrining mamografije, imale su povoljniju stopu preživljavanja od onih dijagnostikovanih van programa (12).

Rak dojke otkriven preventivnom mamografijom je nezavisan prognostički faktor raka dojke i povezan je sa povoljnijom stopom preživljavanja kao i u dugotrajnom praćenju (14).

## CILJ RADA

Prikazati slučaj pacijentice kod koje je u toku preventivnog pregleda (sekundarna prevencija) rano otkriven rak dojke.

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja P.D., 52 godine, pozvana je od strane tima porodične medicine za obavljanje preventivnog pregleda. Na pregledu su izvršene slijedeće preventivne usluge: mjerenje krvnog pritiska, antropometrijska mjerenja, pušački status, konzumiranje alkohola i određen stepen fizičke aktivnosti, laboratorijske analize (glukoza i ukupni holesterol u serumu), ultrazvuk abdomena, ginekološki pregled, ultrazvuk male karlice, fizikalni pregled dojke, mamografija i ultrazvuk dojki. Pacijentkinja je gojazna, sa BMI (*Body Mass Index*) 32.02 kg/m<sup>2</sup>, nepušač, normotenzivna, fizički neaktivna, ne konzumira alkohol. Porodična anamneza je negativna na rak dojke, ali pozitivna na druge malignitete (materice i jetre). Do sada je imala dva poroda, došla, 2005. godine ovariektomija lijevog jajnika. U ishrani koristi više meso i mesne prerađevine, te proizvode od žitarica, rijetko konzumira svježe voće i povrće. Ginekološki pregled uredan. Fizikalni pregled dojki: dojke simetrične, jednake, bez promjena na koži i bradavicama, palpatorno bez izdvajanja palpabilnih tvorevina, aksilarne jame, supra i infraklavikularne bez uvećanih limfonoda. Nalaz ultrazvuka dojki: dojke su dominantno lipomatozne građe. Nema



izdvajanja solidnih niti makrocističnih fokalnih lezija. U lijevoj dojci mikrocista u GLK. U aksilama nema suspektih limfonodusa.

**Nalaz mamografije :** U desnoj dojci, u gornje lijevom kvadrantu se uočava hipoehogena, nepravilna lezija spikuliranih margina, aproksimativnih dimenzija 18 x 20 x 18 mm (AP x LL x KK), koja pokazuje perifernu vaskularizaciju, sa intralezionim kalcifikatom. Pacijentica je pregledana u Centru za dojku od strane hirurga I upućena na Onkološki konzilijum na kom je predloženo operativno liječenje. Nakon adekvatne preoperativne pripreme, u opštoj endotrahealnoj anesteziji učini se segmentektomija gornjeg medijalnog kvadranta desne dojke i sentinel biopsija odgovarajućeg limfnog čvora. Patohistološki nalaz promjene: Carcinoma invasivum glandulae mammae NST, histološkog gradusa II. Tumorsko tkivo se ne nalazi na rubovima resekcije, invazija u limfne vodove nije uočena, vaskularna invazija nije uočena, perineuralna invazija prisutna. Hirurško liječenje je završeno.

Nakon postavljanja dijagnoze raka dojke, pacijentici je urađena parcijalna resekcija ("poštedna operacija"), a ne totalna mastektomija. S obzirom da je maligna bolest otkrivena u ranoj fazi Onkološki konzilij nije preporučio hemioterapiju niti druge metode liječenja (npr. radioterapija), već samo kontrole i praćenje zdravstvenog stanja pacijentice. Otkrivanjem raka dojke u ranoj fazi, ovoj pacijentici je bolest u potpunosti izliječena, kvalitet života je na nivou zdrave osobe, a značajno su smanjena finansijska sredstva za liječenje ove pacijentice.

## ZAKLJUČAK

Redukovanjem rizičnih faktora i radom na primordijalnoj, primarnoj i sekundarnoj prevenciji svaki porodični ljekar može poboljšati zdravlje svojih pacijenata i spriječiti nastanak bolesti. U slučaju ranog otkrivanja maligne bolesti, postoji mogućnost potpunog izlječenja ili bolje prognoze bolesti, što je od izuzetne koristi sa samog pacijenta ali i zdravstveni sistem u cjelini.

Naša pacijentkinja je gojazna, fizički neaktivna, sa malim udjelom svježeg voća i povrća u ishrani. Pravilnim savjetovanjem tim porodične medicine može promijeniti navike u ishrani, povećati fizičku

aktivnost te smanjiti BMI pacijentice. Uklanjanje štetne faktore rizika smanjio bi se i rizik od oboljevanja od raka dojke prema dosadašnjim podacima.

Preventivna mamografija na koju je pacijentkinja upućena od strane tima porodične medicine u ovom slučaju je poslužila kao metod otkrivanja raka u ranom stadijumu.

## LITERATURA

1. Stanetić K. Prevencija u radu porodičnog ljekara-monografija. Univerzitet u Banjoj luci, Medicinski fakultet. Banjaluka 2015; 86-103.
2. Breast Cancer Screening, 2021. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/screening> (assessed Mart 15h 2023.)
3. Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, Institut za javno zdravlje Republike Srpske. Stručno upustvo za otkrivanje i redukciju rizičnih faktora i rano otkrivanje oboljenja masovnih nezaraznih bolesti u Republici Srpskoj. Banja Luka; 2003.
4. Metodološko upustvo za praćenje i evaluaciju programa prevencije i kontrole nezaraznih bolesti u Republici Srpskoj. Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske. Banja Luka; 2008.
5. Džodić R,ur. Prevencija malignih bolesti. Nacionalni vodič za ljekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Radna grupa za izradu vodiča. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd; 2005; 5-25.
6. Milašinović G,ur. Rak dojke. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Radna grupa za izradu vodiča. Ministrastvo zdravlja Republike Srbije. Beograd; 2013.
7. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis, update 2022. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines> (assessed Mart 16h 2023.)
8. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiological evidence and biological mechanism. Recent Results Cancer Res 2011; 125-39.
9. Boggs D, Palmer J,Wise L, Spiegelman D. Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in Black Womens Health Study. Am J Epidemiol. 2010; 1268-79.
10. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs D, van den Brandt PA at al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in the Black Womens Health Study. Am J Epidemiol 2013; 219-236.



11. Farvid M, Chen W, Rosner B, et al. Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of Follow-up. *Int J Cancer*. 2019; 1496-1510.
12. Lehtimäki T, Lundin M, Linder N, Sihto H, et al. Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *National Library of Medicine. Breast Cancer Res*. 2011.
13. American Cancer Society Breast Cancer Screening, update 2022. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html> (assessed Mart 16h 2023.)

---

**Summary:Introduction:** *One of the most important tasks of a family doctor is health promotion and disease prevention. Work through secondary prevention and early detection of undiagnosed diseases is extremely important.*

**The aim of the study:** *To present the case of a patient in whom breast cancer was detected early during a preventive examination (secondary prevention).*

**Case report:** *Patient P.D., 52 years old, was called for an examination by the family medicine team for a preventive examination. The following preventive services were performed during the examination: blood pressure measurement, anthropometric measurements, smoking status, alcohol consumption and a certain degree of physical activity, laboratory analyzes (glucose and total cholesterol in the serum), abdominal ultrasound, gynecological examination, pelvic ultrasound, breast physical examination, mammography and breast ultrasound. The patient is obese, with BMI (Body Mass Index) 32.02 kg/m<sup>2</sup>, non-smoker, normotensive. Gynecological examination and physical examination of the breasts was in order. Breast ultrasound findings: the breasts are predominantly lipomatous in structure. There is no separation of solid strands of macrocystic focal lesions. In the left breast, microcysts in upper left quadrant. There are no suspicious lymph nodes in the axilla.*

*Mammography findings: A hypoechoic, irregular lesion with spiculated margins, approximately 18 x 20 x 18 mm, showing peripheral vascularization, with intralesional calcification is observed in the right breast. The patient was examined at the Breast Center of the University Clinical Center of the Republic of Srpska (DG: BI RADS 5). Further diagnostics confirmed the diagnosis of breast cancer.*

**Conclusion:** *By reducing risk factors and working on primordial, primary and secondary prevention, every family doctor can improve the health of their patients and prevent the onset of disease. Breast cancer, detected in the early stages of the disease, has a significantly better prognosis, and in many cases it is curable.*

**Key words:** *prevention, family medicine team, mammography, breast cancer*

---

<sup>1</sup> Dom zdravlja Banjaluka,

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

<sup>3</sup> Dom zdravlja Laktaši

**Corresponding author:**

Kosana Stanetić, associate professor of family medicine

Department of Family medicine, School of Medicine University in Banja Luka

Sime Matavulja 4, 78 000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

E-mail: kosana.stanetic@med.unibl.org

Phone: +387 65 535 790



## ŽIVOTNO UGROŽAVAJUĆE KOMPLIKACIJE NOVOOTKRIVENOG TUMORA PLUĆA KOD PACIJENTA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA – PRIKAZ SLUČAJA

LIFE-THREATENING COMPLICATIONS OF NEWLY DIAGNOSED LUNG TUMOR IN PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – CASE REPORT

Nikola Rančev<sup>1</sup>, Aleksandra Stojanović<sup>2</sup>, Stefan Šajnović<sup>1</sup>, Kristina Jović<sup>1</sup>, Bojan Ljubenić<sup>1</sup>, Marija Topalović<sup>1</sup>, Marko Bjelaković<sup>1</sup>, Marija Marinković<sup>1</sup>, Borislav Božanić<sup>1</sup>

**Sažetak: Uvod:** Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i karcinom pluća su rastući zdravstveni problemi u svetu, sa zajedničkim ključnim preventabilnim i modifikujućim faktorima rizika – pušenjem i zagađenjem vazduha u radnoj i/ili životnoj sredini. Češća pojava karcinoma pluća kod obolelih od HOBP-a u odnosu na opštu populaciju ukazuje na zajedničke patogenetske mehanizme, a koji u osnovi imaju oksidativni stres prouzrokovan dejstvom pomenutih faktora rizika.

**Prikaz slučaja:** Pacijent starosti 67 godina primljen je na Kliniku za plućne bolesti UKC Niš zbog pogoršanja osnovne bolesti, sa osećajem gušenja, izraženim zamaranjem i otežanim iskašljavanjem gustog belog ispljuvka. Inicijalnom obradom spirometrijski je verifikovan veoma težak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije, a radiološki je viđena tumorska senka parahilarno levo sa istostranom pleuralnom efuzijom. U daljem toku lečenja, po stabilizaciji opšteg stanja pacijenta, planirano je dopunsko dijagnostičko ispitivanje, te je urađen MSCT grudnog koša i abdomena, na kome je opisan multicentrični bilateralni tumor pluća sa obostranom efuzijom i tumorskom trombozom leve pretkomore. Po indikaciji kardiologa urađen je orijentacioni EHO srca, na kome je verifikovana velika mekotkivna masa koja ispunjava lumen leve pretkomore, kao i dilatirana desna komora. S obzirom na pogoršanje opšteg stanja pacijenta, dalja dijagnostička ispitivanja nisu mogla biti sprovedena. U daljem toku dolazi do hemodinamske destabilizacije sa pogoršanjem gasne razmene, a ubrzo i do smrtnog ishoda, te je zatražena kliničko-patološka obdukcija.

**Zaključak:** S obzirom na to da se HOBP i karcinom pluća karakterišu visokim mortalitetom i ekonomskim opterećenjem u celom svetu, rano otkrivanje ovih bolesti je od izuzetnog značaja. Prognoza kod obolelih od karcinoma pluća, koji kao komorbiditet imaju HOBP, je nepovoljnija nego kod onih koji ne boluju od HOBP-a, s obzirom na oslabljenu plućnu funkciju i smanjen kvalitet života.

**Ključne reči:** hronična opstruktivna bolest pluća; tumor pluća; tumorska venska tromboza.

### UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i karcinom pluća su rastući zdravstveni problemi u svetu [1,2]. Prevalenca HOBP-a u opštoj populaciji iznosi oko 1%, dok se kod starijih od 40 godina ona kreće u rasponu od 8 do 10%, a Svetska zdravstvena organizacija predviđa da će ova bolest do 2030. godine postati treći vodeći uzrok smrti u svetu [1]. Karcinom pluća zaslužan je za skoro petinu svih smrtnih slučajeva od maligniteta u svetu, a procenjuje se da će do 2030. godine taj broj imati trend rasta čak za po 10 miliona smrtnih slučajeva godišnje [1,3].

Za HOBP i karcinom pluća zajednički su ključni preventabilni i modifikujući faktori rizika – pušenje i zagađenje vazduha u radnoj i/ili životnoj sredini, ali je takođe pokazano da je HOBP faktor rizika za pojavu karcinoma pluća nezavisno od pušačkog statusa [2]. Nekoliko istraživanja pokazalo je da je prevalenca HOBP-a kod obolelih od karcinoma pluća od 8 do 50%, a incidenca karcinoma koji se razvija kod obolelih od HOBP-a iznosi 0,8-1,2% [2].

Cešća pojava karcinoma pluća kod obolelih od HOBP-a u odnosu na opštu populaciju upućuje na zajedničke patogenetske mehanizme kod ovih bolesti – hronična inflamacija, epigenetske promene i narušen proces reparacije DNK molekula, a sve to



kao rezultat oksidativnog stresa [3]. Oksidativni stres uzrokovan egzogenim i endogenim faktorima, aktivnošću proteaza i sekrecijom proinflamatornih citokina je dobro poznati uzrok destrukcije disajnih puteva, hiperinflacije i drugih oštećenja pluća, a što u daljem toku doprinosi smanjenoj eliminaciji inhaliranih toksičnih čestica i povećanoj ekspoziciji respiratornog epitela štetnim noksama, uz prateće imunosupresivno dejstvo. Medijatori zapaljenja koji se sekretuju u takvoj mikrookolini stimulišu bronhioalveolarne stem-ćelije, što je praćeno njihovom proliferacijom, rezistencijom na apoptozu, angiogenezom, invazijom i sekrecijom imunosupresivnih faktora [2,3,4,5].

Pušači oboleli od HOBP-a imaju veći rizik za razvoj specifičnog histološkog podtipa nesitnoćelijskog karcinoma pluća – skvamocelularnog karcinoma, dok je adenokarcinom sve učestaliji histološki tip kod pasivnih pušača i žena. Pokazano je da karcinom pluća koji se razvija kod obolelih od HOBP-a najčešće visokog histološkog gradusa, uz ređu pojavu dobro diferentovanih karcinoma [2,6].

Prognoza kod obolelih od karcinoma pluća, koji kao komorbiditet imaju HOBP, je nepovoljnija nego kod onih koji ne boluju od HOBP-a, s obzirom na oslabljenu plućnu funkciju i smanjen kvalitet života [2,7,8].

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent D.K., starosti 67 godina, primljen je na Kliniku za plućne bolesti UKC Niš radi daljeg lečenja, a zbog pogoršanja svoje osnovne bolesti – HOBP-a. Od tegoba na prijemu navodi osećaj gušenja, izraženo zamaranje pri naporu i otežano iskašljavanje gustog belog ispljuvka.



Slika 1 i 2. PA i LP grafija pluća i srca

Tegobe su prisutne mesec dana unazad pre prijema, sa progresivnim intenziviranjem poslednjih 5 dana, te je od strane izabranog lekara upućen pulmologu na dalje sagledavanje. U prijemnoj ambulanti Klinike sproveden je dijagnostički postupak – spirometrija (verifikovan veoma težak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije sa FEV1 23.7% tj. 560ml, FEV1/FVC 38.24%) i načinjena radiografija pluća i srca (u srednjem i gornjem radiološkom polju, parahilarno levo prisutna je mekotkivna senka dimenzija do 80mm, u donjem i srednjem polju sa iste strane prisutna je homogena senka koja bi mogla odgovarati pleuralnom izlivu; manja ovalna mekotkivna promena u gornjem radiološkom polju desno, Slika 1 i 2). U jedinici internističke opservacije Urgentnog centra ordinirana je inicijalna dezopstruktivna terapija, međutim kako nije došlo do poboljšanja opšteg stanja, indikovano je prijem na bolničko lečenje radi daljeg sagledavanja i terapije.

Radi se o pacijentu koji se unazad 10 godina leči od HOBP-a, aktuelno na terapiji LABA/IKS, a pored toga veoma često ima potrebu da uzima SABA, gotovo svakodnevno po više puta. Druge hronične bolesti od značaja negira, otac mu je preminuo od tumora. Radio je u livnici, kamenolomu, kalionici, fabrici plastike, ima dugogodišnji pušački staž.

Pacijent je na prijemu bio svestan, orijentisan u svim modalitetima, afebrilan, dispnoičan u miru, bez vidljive cijanoze, slabije uhranjenosti, aktivno pokretan, odavao je utisak teškog bolesnika. Auskultatorno nad plućima produžen ekspirijum, masa niskotonskih zvižduka difuzno. Ostali nalaz po sistemima bio je uredan. Vitalni parametri na prijemu: TA 110/75 mmHg, SF 97/min, SatO2 96%.



Nakon prijema urađene su laboratorijske analize, u kojima su bile blago povišene vrednosti markera inflamacije (broj leukocita i vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP)) i D-dimera, ali uz značajno povišenje nivoa laktat-dehidrogenaze (LDH). U daljem toku lečenja održavaju se povišene

vrednosti LDH, uz pad vrednosti markera zapaljenja.

U kontrolnim gasnim analizama i acido-baznom statusu dolazi do poboljšanja gasne razmene (Tabela 1).

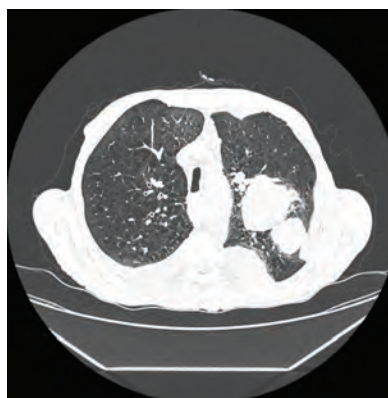
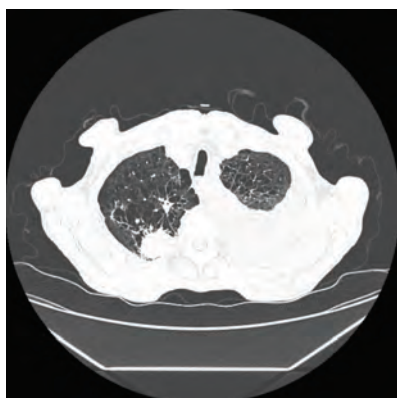
Tabela 1. Gasne analize i acido-bazni status tokom hospitalizacije

Parametri acidobaznog statusa	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	BE	SatO <sub>2</sub>
I dan	7,29	59	61	28,4	1,8	78%
II dan	7,40	52	115	32,2	7,4	99%
III dan	7,39	49	135	27,8	3,7	98,7%

Od strane ordinirijusa procenjeno je da nema elemenata za sprovođenje evakuacione dekompresione torakocenteze, te da je indikovano bronhološko ispitivanje u cilju PH verifikacije promena u plućima.

Na MSCT-u pluća (Slika 3 i 4) opisana je mufirajuća tumorska promena na levoj hilarnoj poziciji, koja obuhvata levi glavni bronh i njegovu lobarnu bifurkaciju šireći se spikularno ka plućnom parenhimu. Nadalje se nastavlja dobro definisanom nekrotičnom masom koja dopire na 1 cm od visceralne pleure. Merljiv parenhimski aspekt lezije do 67 mm. Još jedna tumorska masa slične CT prezentacije vidljiva u desnom apeksu, dimenzija 34 mm. Na vidljivom parenhi

mu oba pluća slika intersticijalne fibroze, superponirane konfluentnim bulama u plućnim vrhovima. Kao posledica infiltracije medijastinalnih struktura vidljiva je masivna tumorska tromboza gornje leve plućne vene sa propagacijom u levu pretkomoru, ispunjavajući 7/8 njenog lumena. Obostrana pleuralna efuzija, levostrano sa inkapsulatima. Na svim pozicijama u medijastinumu vide se uvećani limfni nodusi, najveći dijametra do 14 mm. Na prikazanim delovima organa abdomena nema patoloških promena.



Slika 3 i 4. MSCT grudnog koša

Pacijent je pregledan od strane kardiologa u cilju dobijanja saglasnosti za bronhološko ispitivanje, u momentu pregleda je bio izrazito dispnoičan do te mere da nije mogao da odgovori na postavljena pitanja. Indikovano je uraditi EHO srca, što je i sprovedeno – pregled je rađen u sedećem položaju zbog izražene dispneje, viđena je velika mekotkivna masa koja ispunjava levu pretkomoru, leva komora je dobre kontraktilnosti, desna komora dilatirana.

S obzirom na teško opšte stanje pacijenta, dalja dijagnostička ispitivanja nisu mogla biti sprovedena.

U daljem toku lečenja dolazi do progresivnog pogoršanja opšteg stanja, pacijent hemodinamski nestabilan sa vrednostima arterijskog krvnog pritiska 90/60 mmHg, srčanom frekvencom 100/min, saturacijom 34-90%, od strane kardiologa ordinirana vazopresorna potpora i dalja terapija. Uprkos svim preduzetim merama, dolazi do smrtnog ishoda, zatražena je kliničko-patološka obdukcija (Tabela 2).

Tabela 2. Nalaz kliničko-patološke obdukcije

Patološko-anatomska dijagnoza promena na plućima	Large cell neuroendocrine carcinoma invasivum pulmonis sinistri. Invasio et permeatio carcinomatosa venae pulmonalis sinistreae superioris cum thrombosis massiva et subocclusio lumenis artii sinistri. Metastasis carcinomatosa pulmonis contralateralis. Metastases carcinomatosae lymphonodorum hili pulmonis sinistri et mediastinales. Effusio pleurae bilateralis. Atelectasis subtotalis pulmonis sinistri.
Epikriza	Radi se o pacijentu sa dugogodišnjom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i hipertenzivnom bolešću srca kod koga se razvio maligni tumor pluća. U levom plućnom krilu nađen je agresivni tip karcinoma pluća (krupnoćelijski neuroendokrini karcinom) u odmaklom stadijumu, koji se proširio i na desno plućno krilo i zahvatio plućne i limfne čvorove sredogruda. Tumorsko tkivo je urastalo u gornju levu plućnu venu i putem njenog lumena dospelo do leve pretkomore srca, gde se formirala velika nekrotična tumorska masa koja je skoro u potpunosti ispunjavala šupljinu pretkomore i remetila srčani rad. Nastanak obostranog izliva u plućnu maramicu i kolaps levog plućnog krila otežali su već poremećenu funkciju disanja, te je došlo do popuštanja srčane funkcije i srčanog zastoja. Nesporedni uzrok smrti je kardio-respiratorna insuficijencija.

## DISKUSIJA

Izloženost duvanskom dimu je glavni faktor rizika za razvoj HOBP-a i karcinoma pluća, a njegovom modifikacijom može se značajno doprineti prevenciji ovih oboljenja [2].

Iako tačni mehanizam koji je odgovoran za rastuću incidencu karcinoma pluća kod obolelih od HOBP-a nije definisan, dosadašnja istraživanja su pokazala da je u tome od velikog značaja disfunkcija imunog sistema, poremećaj mikrobioma

pluća, epigenetska regulacija i uticaj faktora sredine [1,5]. Inflamatorni procesi u plućima izazvani pušenjem leže u osnovi patogeneze HOBP-a, a karakterišu se povećanjem nivoa faktora rasta, matrkisnih metaloproteinaza i imunosupresivnih faktora [4,9]. U ovakvim uslovima mikrookoline moguća je pojava premaligne transformacije epitela disajnih puteva, što bi mogao biti povezujući patogenetski faktor između HOBP-a i karcinoma pluća.



Karcinom pluća je jedan od najčešćih malignih tumora u svetu kod oba pola, uprkos tome što je glavni faktor rizika za njegovu pojavu preventabilan. Takođe je jedan od maligniteta sa najlošijom prognozom, i zbog kasnog otkrivanja bolesti i zbog nedostatka efikasnih tretmana [2,5]. S obzirom na to da su istraživanja pokazala da postoji etiopatogenetska povezanost između HOBP-a i karcinoma pluća, kao i da je sama HOBP faktor rizika za pojavu karcinoma nezavistan od pušačkog statusa, pravovremena dijagnoza ove bolesti i adekvatno praćenje bolesnika može biti od velike važnosti u procesu skrininga i ranog otkrivanja karcinoma pluća. Studije su pokazale da sprovođenje skrininga niskodoznim CT-om kod visokorizičnih pacijenata, a naročito onih sa emfizemom pluća, omogućava otkrivanje karcinoma u ranom stadijumu, kada je moguća hiruška intervencija, a time se značajno može uticati na preživljavanje i ishod lečenja [2,4,7].

U slučaju našeg pacijenta, bili su prisutni svi značajni faktori rizika za razvoj karcinoma pluća – dugogodišnji pušački staž, izloženost toksičnim materijama i prašini na radnom mestu, pozitivna porodična anamneza na malignitete, prisustvo HOBP-a, te bi zato bio pogodan kandidat za sprovođenje skrininga za karcinom pluća.

### ZAKLJUČAK

S obzirom na to da se HOBP i karcinom pluća karakterišu visokim mortalitetom i ekonomskim opterećenjem širom sveta, rano otkrivanje ovih bolesti je od izuzetnog značaja.

Osobe sa visokim rizikom od oboljevanja od karcinoma pluća su potencijalni kandidati za skrining programe i prevenciju. Procena plućne funkcije kod bivših i aktivnih pušača može doprineti ranom otkrivanju HOBP-a i na taj način pomoći u selektovanju najadekvatnijih kandidata za uključivanje u skrining programe za karcinom pluća.

Potrebna su dodatna istraživanja u budućnosti kako bi se detaljnije ispitala povezanost između ključnih molekularnih mehanizama koji leže u osnovi pojave HOBP-a i karcinoma pluća, i na taj način obezbedio razvoj novih dijagnostičkih i prognostičkih procedura za ranu intervenciju i personalizovane terapijske strategije.

### LITERATURA

1. Parris B, O'Farrell H, Fong K, Yand I. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis* 2019; 11(17):2155-2172.
2. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012; 39:1230-1240.
3. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 90:121-127.
4. Qi C, Sun SW, Xiong XZ. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment and prognosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17:2603-2621.
5. Perrotta F, D'Agnano V, Scialo F, Komici K, Allocca V, Nucera F, et al. Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review. *Minerva Med* 2022; 113(3):436-448.
6. Forder A, Zhuang R, Souza V, Brockley L, Pewarchuk M, Telkar N, et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3):2859-2878.
7. Dai J, Yang P, Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: from a clinical perspective. *Oncotarget* 2017; 8(11):18513-18524.
8. Gao YH, Guan WJ, Liu Q, Wang HQ, Zhu YN, Chen RC, et al. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Respirology* 2016; 21(2):269-279.
9. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(4):375-383.





**Summary: Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are increasing health problems in the world, with common preventable and modifying risk factors – smoking and air pollution in the working and/or living environment. More frequent occurrence of lung cancer in patients with COPD, compared with general population, indicates common pathogenetic mechanisms, which basis is oxidative stress caused by mentioned risk factors.

**Case report:** Patient, 67 years old, was hospitalized at Clinic for Pulmonology because of worsening of underlying disease, with dyspnea, fatigue and difficult expectoration of thick white sputum. Initial spirometry verified very severe obstructive disorder of ventilation, and radiological examination found parahilar tumor shadow of left lung, with ipsilateral pleural effusion. In the further course, after stabilization of patient's general condition, diagnostic examination was planned, and MSCT of chest and abdomen was performed, which described multicentric bilateral lung tumor with bilateral pleural effusion and tumor thrombosis of the left atrium. By the indication of the cardiologist, echocardiography was performed and it showed large soft tissue mass which fills the lumen of left atrium, and dilated right ventricle. Because of general condition worsening, further diagnostic procedures couldn't be done. In the further course of treatment, hemodynamic destabilization occurs, followed by gas exchange disorders, and it leads to fatal outcome. A clinical-pathological autopsy was requested.

**Conclusion:** Considering that COPD and lung cancer are characterized by high mortality and economic burden worldwide, early diagnosis of these diseases is very important. The prognosis in patients with lung cancer, who have COPD as comorbidity, is worse than in patients without COPD, because of weakened respiratory function and reduced quality of life.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Lung Tumor; Tumor Venous Thrombosis.

<sup>1</sup> Univerzitetski Klinički centar Niš, Klinika za pulmologiju, Niš, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitetski Klinički centar Niš, Klinika za hematologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Niš, Srbija

Nikola Rančev  
[nikolarancev96@gmail.com](mailto:nikolarancev96@gmail.com)  
+381616185955



## LIJEČENJE AKUTNE RESPIRATORNE INSUFICIJENCIJE NASTALE U SKLOPU MIJASTENIČNE KRIZE U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY DUE TO MYASTHENIC CRISIS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

<sup>1</sup>Ivana Jovanović, <sup>1</sup>Grozdana Klječanin, Milka Jandrić<sup>1</sup>, Biljana Zlojutro<sup>1</sup>,  
Danica Momčičević<sup>1,2</sup>, Saša Dragić<sup>1,2</sup>, Jovana Malic<sup>1</sup>, Peđa Kovačević<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** Mijastenija gravis je autoimuna bolest koja nastaje kao posljedica produkcije antitijela na acetilholinske receptore na nivou neuromišićne spojnice. Mijastenična kriza javlja se u 20% oboljelih od mijastenije i podrazumijeva životno ugrožavajuće stanje okarakterisano pogoršanjem mišićne slabosti koja rezultuje razvojem akutne respiratorne insuficijencije i potrebom za mehaničkom ventilacijom. Terapijski pristup pacijentu sa mijasteničnom krizom i akutnom respiratornom insuficijencijom zahtijeva liječenje pacijenta u jedinici intenzivne njega, intubaciju i mehaničku ventilaciju, i.v. primjenu imunoglobulina ili terapijsku izmjenu plazme, kortikosteroidnu terapiju, uklanjanje drugih precipitirajućih faktora, te ostala suportivna njega. U radu je prikazan slučaj 49 – ogorodnjeg pacijenta liječenog u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane zbog klinički i laboratorijski potvrđenog teškog oblika mijastenične krize sa respiratornom insuficijencijom. Terapijski algoritam koji je podrazumijevao primjenu i.v. imunoglobulina, kortikosteroida, profilaktičku antibiotsku terapiju, te suportivnu njegu u vidu mehaničke ventilacije doveo je do poboljšanja stanja pacijenta. Uloženi naponi doveli su do pozitivnog ishoda bolesti, te je pacijent potpuno funkcionalno oporavljen i otpušten kući.

**Ključne riječi:** akutna respiratorna insuficijencija, mijastenična kriza, imunoglobulini, invazivna mehanička ventilacija

### UVOD

Mijastenija gravis je autoimuna bolest koja nastaje kao posljedica produkcije antitijela na postsinaptičke acetilholinske receptore na nivou neuromišićne spojnice. (1) To je hronična, progresivna bolest sa fazama remisije i egzacerbacije, a koja se karakteriše slabošću skeletnih mišića a koja se pogoršava u naporu i smanjuje pri odmoru. (2) Mijastenična kriza javlja se u 20% oboljelih od mijastenije i podrazumijeva životno ugrožavajuće stanje okarakterisano pogoršanjem mišićne slabosti koja rezultuje razvojem akutne respiratorne insuficijencije i potrebom za mehaničkom ventilacijom. Mijastenična kriza rezultuje slabošću mišića gornjih disajnih puteva što može dovesti do opstrukcije disajnog puta ili aspiracije, slabošću respiratornih mišića čime uzrokuje smanjen tidal volumen ili slabošću obje mišićne grupe. Česti precipitirajući faktori za pojavu mijastenične krize uključuju sistemsku infekciju, anesteziju, elektrolitni disbalans, tireotoksikoza, hipotireoza, lijekovima indukovana mijastenična kriza, trudnoća i stres.

Mijastenična kriza sa akutnom respiratornom insuficijencijom može da se javi kao komplikacija u odmakloj fazi bolesti, ali i isto tako može biti i prva manifestacija bolesti. (3)

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka, neurološkog pregleda, laboratorijskih nalaza, toksikoloških ispitivanja, metaboličkog skrininga, mišićne biopsije, genetske analize, prostigminskog testa, dokazivanjem postojanja timoma, elektromioneurografijom, imunološkim analizama i neuroradiološkom dijagnostikom. (4)

Terapija podrazumijeva primjenu terapijsko-suportivnih mjera ukoliko to stanje zahtijeva: nazotrahealna aspiracija, plasiranje nazogastrične sonde uz ishranu i pojenje, intubacija i kontrolisana mehanička ventilacija, uklanjanje precipitirajućih faktora, profilaktička primjena antibiotika, ulkus- i tromboprofilaksu. Specifična terapija obuhvata terapijsku izmjenu plazme, intravensku upotrebu imunoglobulina, kortikosteroidnu terapiju i primjenu imunosupresiva. U fazama oporavka bitna je rana i adekvatno započeta fizikalna terapija. (4,5)

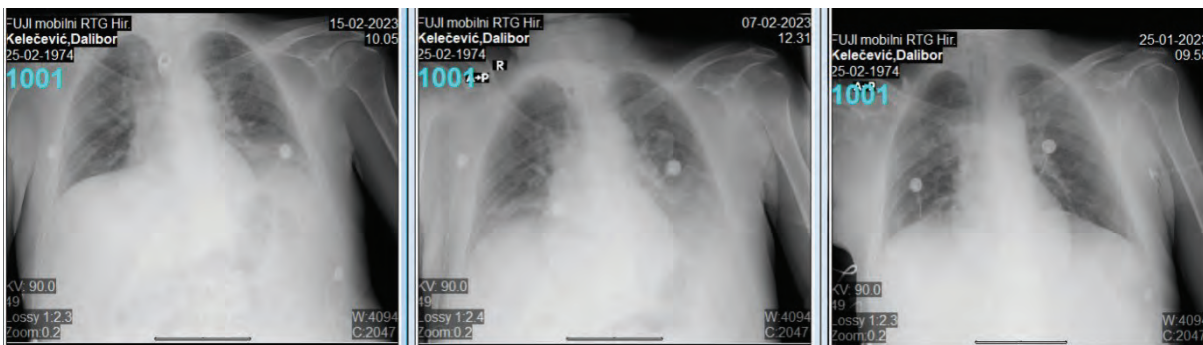
### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 49 godina primarno hospitalizovan u Kliniku za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog pogoršanja simptoma osnovne bolesti - mijastenije gravis. Tegobe su počele mjesec dana pred prijem simptomima u vidu otežanog govora, gutanja, žvakanja, držanja glave, teške slabosti ekstremiteta. Od 2014. godine je pod kontrolom neurologa zbog mijastenije gravis, liječi reumatoidni artritis i dijabetes melitus. Operisao je timus, kuk i mrenu.

Po prijemu u Kliniku za neurologiju pacijent je bio svjestan, adekvatan, eupnoičan. U neurološkom pregledu prisutna blaga slabost mimične muskulature, na testu brojanja zamara se nakon brojanja do 15, prisutna umjerena slabost muskulature gornjih i donjih ekstremiteta, izraženije desno. Tokom hospitalizacije u Klinici za neurologiju započeta je terapija intravenskim imunoglobulinom u dnevnoj dozi 22.5g (0.4g/kg/tt) i povećana mu je doza kortikosteroidne terapije, ali nije došlo do poboljšanja. Trećeg dana hospitalizacije dolazi do razvoja akutne respiratorne insuficijencije i poremećaja stanja svijesti, te je pacijent premješten u Kliniku intenzivne medicine za nehirurškegrane.

Po prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane pacijent je odmah spojen na kompletan neinvazivni respiratorni i hemodinamski monitoring pri čemu je bio bez svijesti, tahidispnoičan, disao uz kiseoničnu suplementaciju

preko kiseonične maske, maksimalni protoci, niske periferne saturacije. Hemodinamski hipertenzivan, tahikardan. U gasnoj analizi, arterijskog uzorka krvi, nađe se respiratorna acidoza (pH 7.05; pCO<sub>2</sub> 14.9 kPa). Obzirom na poremećaj stanja svijesti i nemogućnost protekcije disajnog puta odmah po prijemu pacijent je morao biti kontinuirano analgosediran, intubiran i nadalje kontrolisano mehanički ventiliran. Urađena je kompletna laboratorijska, mikrobiološka i radiološka dijagnostika. U laboratorijskim nalazima nađe se leukocitoza (26.90 x 10<sup>9</sup> mg/L), hiperglikemija (21.7 mmol/L) i porast kardiospecifičnih enzima (CK 161 U/L; CK-MB 41 U/L; troponin 3077.30pg/ml). Radiološki nalaz na plućnom parenhimu uredan. U EKG zapisu: sinus ritam, fr.oko 120/min, ST elevacija u V1 i V2, diskretna ST depresija u DI, D II, V4-V6, uzbifazne T talase. Zbog sumnje na akutno koronarno zbivanje konzilijarno se konsultuje kardiolog uradi se koronarografija koja pokaže epikardne koronarne arterije glatkih ivica, bez suženja. Uradi se i ultrazvučni pregled srca na kome se opiše EF do 20%, registruje se akinezija apikalne 2/3 septuma, prednjeg, donjeg, zadnjeg i lateralnog zida lijeve komore. U terapijskom protokolu nastavljeno je sa primjenom intravenskih imunoglobulina (do ukupno 5 dana), uključene su infuzione otopine kristaloida i koloida, dvojna antibiotska terapija, ulkus- i tromboprofilaksa, insulin, kortikosteroidna terapija, elektrolitno korigovan.



Slika 1.

U nastavku liječenja pacijent kontinuirano sediran, intubiran, kontrolisano mehanički ventiliran, parametri respiratorne podrške podešavani su u skladu sa kliničkim statusom pacijenta i rezultatima gasnih analiza. Drugog dana

hospitalizacije u našoj klinici, isključi se sedacija, radi procjene stanja svijesti i neurološkog statusa, pacijent se razbudi, pri čemu je bio svjestan, adekvatan, prevede se na spontani mod mehaničke ventilacije, ali bez mogućnosti odvajanja od



respiratora. Zbog potrebe za produženom mehaničkom ventilacijom i nemogućnosti odvajanja od respiratora, desetog dana hospitalizacije uradi se perkutana traheotomija, te se u nastavku odvoji od respiratora i diše spontano, preko traheostomske kanile, uz suplementaciju malim dozama kiseonika. Svakodnevno laboratorijski praćen, redovno radiološki i mikrobiološki kontrolisan. Redovno konzilijarno kontrolisan od strane kardiologa, pulmologa i neurologa. Evidentira se poboljšanje respiratornog, kardiološkog i neurološkog statusa. Osamnaestog dana hospitalizacije u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane još u jednom navratu dolazi do respiratornog pogoršanja, pacijent je zahtijevao kontrolisanu mehaničku ventilaciju, što se shvati kao mijastenična kriza, te se ordinira i druga kura intravenskih imunoglobulina (u trajanju od 5 dana) uz povećanje doze kortikosteroida. Na primjenjenu terapiju dolazi do poboljšanja stanja, pacijent se ponovo odvoji od respiratora, diše samostalno preko traheostomske kanile, bez kiseonične suplementacije. U više navrata u toku hospitalizacije urađena je bronhoskopija sa detaljnom toaletom traheobronhalnog stabla. Nastavljeno sa započetom terapijskom šemom uz deeskalaciju doze kortikosteroida. Hranjen i pojen per sondam, a kasnije per os. Očuvane diureze. Redovno sproveden fizikalni tretman shodno stanju pacijenta. Vrijednosti glikemije praćene i korigovane prema nalazu. Dvadesetpetog dana hospitalizacije, a po stabilizaciji respiratornog statusa, učini se dekanilman, nadalje diše spontano bez potrebe za kiseoničnom suplementacijom. Hemodinamski zadovoljavajući, afebrilan. Dvadesetšestog dana hospitalizacije svjestan, adekvatan, respiratorno i hemodinamski stabilan, pacijent se radi nastavka liječenja premješta u Kliniku za neurologiju.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Tretman akutne respiratorne insuficijencije nastale u sklopu mijastenične krize u jedinicama intenzivne njege zahtijeva multidisciplinarni pristup, što podrazumijeva suportivne i specifične terapijske mjere. (5) U prvom redu neophodan je kontinuiran respiratorni i hemodinamski monitoring, a ukoliko to stanje pacijenta zahtijeva i intubaciju, te dalju kontrolisanu mehaničku ventilaciju. (6) Dalje suportivne mjere podrazumijevaju redovnu toaletu traheobronhalnog stabla, ulkusprofilaksu, kao i

profilaksu duboke venske tromboze i ostale terapijsko – suportivne mjere. Savjetuje se prekid antiholinesteraznih lijekova jer mogu dovesti do holinergičke krize koja se manifestuje pojačanom sekrecijom u gastrointestinalnom traktu i respiratornom sistemu. Ukoliko postoji neki precipitirajući faktor (infekcija, primjena lijeka koji indukuje krizu i sl), treba ih eliminisati. Kod mijastenije gravis, a posebno kod teških oblika koji se komplikuju mijasteničnom krizom, treba obratiti pažnju na nivo elektrolita u serumu. Korekcija hipomagnezijemije, hiperkalijemije i hipofosfatemije mogu izazvati dodatne slabosti mišića i arefleksiju, te tako pogoršati neuromišićnu slabost. (7)

Specifični tretman mijastenije gravis podrazumijeva upotrebu intravenskih imunoglobulina, kortikosteroida, imunosupresiva, terapijsku izmjenu plazme i timektomiju. Kada je u pitanju tretman terapijske izmjene plazme radi se izmjena od 50ml/kg/dan, tokom 3 do 7 dana, a uz to je neophodna istovremena primjena dugodjelujuće imunosupresivne i imunomodulirajuće terapije. Postupak se izvodi svaki drugi dan, a terapijski odgovor se očekuje za 48-72h. Ovaj metod se ne preporučuje kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom, sepsom, hipotenzijom i kod trudnica. Kod upotrebe intravenskih imunoglobulina, preporučena doza je 0.4g/kg/ttnadan, tokom pet dana. Odgovor na primijenjenu terapiju očekuje se kroz 7 do 10 dana. Ne preporučuje se kod pacijenta sa deficitom IgA, kod bubrežnih bolesnika, dijabetičara, hipertoničara, kod nepokretnih pacijenta, kao ni kod pacijenta starije životne dobi. Upotreba kortikosteroida je neophodna, a preporučena doza je 1mg/kg dnevno metilprednizolona. Terapija kortikosteroidima se mora nastaviti oralnim oblicima dugo vremena nakon izlaska iz mijastenične krize, dok druga imunosupresivna terapija ne ostvari svoj efekat. (7,8)

Nakon ekstubacije neophodno je najmanje još 72 sata pratiti pacijenta u jedinicama intenzivne njege. Kod određenog broja pacijenta odvajanje od respiratora je teško i postoji velika mogućnost od aspiracije, posljedične pneumonije i sepse, a što u krajnjoj mjeri produžava boravak u jedinicama intenzivne njege, povećava mogućnost nastanka komplikacija kao i smrtnog ishoda. Kod ovakvih pacijenata neophodna je traheotomija bilo perkutna ili hirurška. (9)

Svakako bitno za napomenuti da je kod pacijenta sa mijasteničnom krizom vrlo važan i fizikalni tretman, ali tek u fazi oporavka. Jako je bitno da fizikalni tretman bude započet na vrijeme i sproveden adekvatno shodno stanju i mogućnostima pacijenta. (10)

Ovaj prikaz slučaja odnosi se na teški oblik mijastenične krize sa akutnom respiratornom insuficijencijom koji je doveo do hospitalizacije bolesnika u jedinicu intenzivne njege. Klinički, laboratorijski i radiološki nalazi su ukazali da se radi o respiratornom distresu nastalom na terenu mijastenične krize koji zahtijeva podršku invazivne mehaničke ventilacije. Tretman koji je obuhvatao intenzivan monitoring, ranu intervenciju (intubacija i invazivna mehanička ventilacija), primjenu intravenskih imunoglobulina, kortikosteroida, antibiotsku terapiju, ulkus- i trombopofilaksu bio je u skladu sa preporukama za tretman mijastenične krize sa akutnom respiratornom insuficijencijom. Multidisciplinarni pristup, prepoznavanje ugroženosti vitalnih funkcija, te brzi transfer u jedinicu intenzivne medicine, doveli su do ranog postavljanja dijagnoze i primjene odgovarajuće terapije, redovno biohumoralno, radiološko i mikrobiološko praćenje dovelo je do toga da su sve komplikacije bile pravovremeno verifikovane i liječene, što je na kraju rezultovalo pozitivnim ishodom.

## LITERATURA

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ (2015) Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14(10):1023–1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3) - DOI - PubMed
2. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG (2015) The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *J Neuromuscul Dis* 2(1):73–85 - DOI - PubMed
3. Lavrnjic D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Peric S, Nikolic A, Marjanovic I, Pekmezovic T (2013) Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979–2008. *Neuroepidemiology* 40(3):190–194. <https://doi.org/10.1159/000342777> - DOI - PubMed
4. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 55(1):16–23. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.16> - DOI - PubMed
5. Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, Márquez-Infante C, Pardo J, Coll-Cantí J, Jericó I, Illa I, Myasthenia NMD-ES Study Group (2015) Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. *Eur J Neurol* 22(7):1056–1061. <https://doi.org/10.1111/ene.12703> - DOI - PubMed
6. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005;3:189–194. [Google Scholar]
7. Godoy D.A., Mello L.J., Masotti L., Napoli M.D. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in neurointensive care unit. *ArqNeuropsiquiatr*. 2013;71:627–639. [Google Scholar]
8. Juel V.C. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol*. 2004;24:75–81. [Google Scholar]
9. Putman M.R., Wise R.A. Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest*. 1996;109:400–404. [Google Scholar]
10. Wendell L.C., Levine J.M. Myasthenic crisis. *Neurohospital*. 2011;1:16–22. [PMC free article] [Google Scholar]



---

**Summary:** Myasthenia gravis is an autoimmune disease that occurs as a result of the production of antibodies against acetylcholine receptors at the level of the neuromuscular junction. Myasthenic crisis occurs in 20% of patients with myasthenia gravis and implies a life-threatening condition characterized by worsening muscle weakness resulting in the development of acute respiratory insufficiency and the need for mechanical ventilation. The therapeutic approach to a patient with myasthenic crisis and acute respiratory failure requires treatment of the patient in the intensive care unit, intubation and mechanical ventilation, IV administration of immunoglobulin or therapeutic plasma exchange, corticosteroid therapy, removal of other precipitating factors, and other necessary supportive care. The paper presents the case of a 49-year-old patient treated in the Clinic of Intensive Medicine for non-surgical branches due to a clinically and laboratory confirmed severe form of myasthenic crisis with respiratory insufficiency. The therapeutic algorithm included the application of i.v. immunoglobulin, corticosteroids, prophylactic antibiotic therapy, and supportive care in the form of mechanical ventilation led to an improvement in the patient's condition. The efforts made led to a positive outcome, and the patient was fully functionally recovered and discharged home.

**Key words:** acute respiratory failure, myasthenic crisis, immunoglobulins, invasive mechanical ventilation

---

<sup>1</sup>Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane,

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

**Kontakt osoba:** dr Grozdana Klječanin

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, UKC RS

**Kontakt telefon:** +387 65 758 110

**E-mail:** kljecaningrozdana@gmail.com

## TRETMAN TROMBOTIČNE TROMBOCITOPENIČNE PURPURE I COVID 19 INFEKCIJE U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE – PRIKAZ SLUČAJA

TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND COVID 19 INFECTION IN INTENSIVE CARE UNIT – CASE REPORT

<sup>1</sup>Sanja Davogić, <sup>1</sup>Ognjen Đaković, Biljana Zlojutro<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>1,2</sup>,  
Danica Momčičević<sup>1,2</sup>, Milka Jandrić<sup>1</sup>, Jovana Malić<sup>1</sup>, Peđa Kovačević<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je teško akutno oboljenje koje se ispoljava temperaturom, trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i renalnom insuficijencijom na koje se nadovezuju neurološki ispadi i poremećaj stanja svijesti. Prvi slučaj ove bolesti je opisan 1924. godine. U patogenezi ove bolesti, primarnu ulogu imaju promjene koje nastaju na malim krvnim sudovima sa depozitima fibrina i trombocita. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične pentade: povišena tjelesna temperatura, trombocitopenija, intravaskularna hemolitička anemija sa prisustvom fragmentisanih eritrocita (shizocita), neurološki ispadi i bubrežna insuficijencija. Terapijski pristup pacijentu sa stečenim IgG antiproteaznim antitijelima najčešće zahtijeva liječenje u jedinici intenzivne njege radi kontinuiranog monitoringa vitalnih parametara, terapijske izmjene plazme uz imunosupresivnu i ostalu simptomatsku terapiju. U radu je prikazan slučaj 49 – ogorodnija pacijentkinje koja je imala COVID 19 infekciju koja je mogla biti precipitirajući faktor za nastanak TTP kod pacijentkinje. Terapijski algoritam koji je podrazumjevao multidisciplinarni pristup, primjenu terapijske izmjene plazme, kortikosteroida, profilaktičku antibiotsku terapiju, te suportivnu njegu doveo je do poboljšanja stanja pacijentkinje ali je nastupila egzacerbacija oboljenja te je pacijentkinja respiratorno i hemodinamski stabilna, transportovana u referentni centar specijalizovan za liječenje teških hematoloških stanja.

**Gljučne riječi:** TTP, COVID 19, TIP, ICU

### UVOD

Trombotična trombocitopenična purpura ili Moschcowitzov sindrom je mikroangiopatska hemolitička anemija koja se karakteriše pojavom temperature, hemolitičke anemije, trombocitopenije, renalne i neurološke disfunkcije. Nastaje kao rezultat urođenog ili stečenog nedostatka metaloproteinaze ADAMTS13 koja se sintetiše u hepatocitima, megakariocitima i endotelnim ćelijama. Posljedično dolazi do gomilanja Von Willebrandovog faktora na endotel, agregacije trombocita i stvaranja mikrotromboza. Kao rezultat mikrotromboza nastaje ishemija i oštećenje ograna, prvenstveno bubrega i centralnog nervnog sistema. Zbog stvaranja tromboza širom kardiovaskularnog sistema, dolazi do trombocitopenije, a zbog destrukcije eritrocita prilikom prolaska kroz parcijalno okludirane krvne sudove, nastaje anemija.

### PRIKAZ SLUČAJA

Četrdesetdevetogodišnja pacijentkinja, višegodišnji pušač, bez komorbiditeta, javila se u opštu bolnicu “dr Mladen Stojanović” Prijedor, zbog tegoba u vidu bolova u mišićima i zglobovima, opšte slabosti i malaksalosti, drhtavice i kašlja sa iskašljajem bjeličastog sekreta. Navedene tegobe traju unazad deset dana, a unazad dva dana je primijetila pojavu dvije spontano nastale modrice na podlakticama. Nakon pregleda u bolnici u Prijedoru i urađenog brzog antigenskog testa na COVID-19 koji pristigne pozitivan, pacijentkinja je upućena u Univerzitetni klinički centar Republike Srpske. Nakon inicijalne obrade i pregleda infektologa i interniste koji odmah preporučili da se uradi razmah periferne krvi, pacijentkinja je hospitalizovana u Kliniku za infektivne bolesti. Nakon urađenih laboratorijskih nalaza verifikuje se teška trombocitopenija i anemija i na osnovu nalaza razmaza periferne krvi, postavi se sumnja na postojanje trombotične trombocitopenične purpure



te je pacijentkinja narednog dana premještena u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane.

Na prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane, pacijentkinja je bila svjesna i adekvatna, kardiorespiratorno kompenzovana, zadovoljavajuće periferne saturacije, afebrilna. Auskultatorno nad plućnim parenhimom čujan normalan disajni šum. Srčana akcija ritmična, tonovi jasno čujni. Abdomen u nivou grudnog koša, palpatorno mekan, bezbolan na površinsku i duboku palpaciju, bez organomegalije. Po koži trupa, potkoljenica i podlaktica vidljivi znakovi krvarenja. Retromoralno desno prisutan hematoma. Po prijemu je urađena kompletna mikrobiološka i laboratorijska dijagnostika pri čemu je u laboratorijskim nalazima verifikovana teška trombocitopenija i anemija (Tr 4, Hb 82, LDH 1665, Le 5.23, Er 2.66, ukupni bilirubin 62, konjugovani bilirubin 13), a u nalazu sedimenta urina je potvrđeno prisutvo proteina, bakterija i eritrocita. PCR test na COVID-19 pristigao pozitivan. Radiološki verifikovan uredan intratorakalni status. U terapijski protokol je inicijalno uključena dvojnja antibiotska terapija (Meropenem i Vancomycin) uz ulkusprofilaksu, kortikosteroidnu terapiju i folnu kiselinu.

Konzilijarno je konsultovan nefrolog koji nakon telefonske konsultacije dežurnog transfuziologa i transfuziologa Zavoda za TFS Srbije, indikuje svakodnevnu terapijsku izmjenu plazme supstitucijom 2900ml svježe smrznute plazme bez krioprecipitata. Konsultovan je hematolog koji očita nalaz razmaza periferne krvi u prilog trombotične trombocitopenične pupure (Sy. Moscowitz), Coombsov test negativan.

Prvog dana hospitalizacije je započet tretman terapijske izmjene plazme po šemi preporučenoj od strane nefrologa. Tokom hospitalizacije je urađeno ukupno sedam tretmana uz svakodnevnu konsultaciju hematologa, laboratorijsko praćenje krvne slike i koagulacionog statusa i ordiniranje kortikosteroidne terapije prije svakog tretmana (Metilprednizolon 500mg i.v). Po završetku prvog tretmana dolazi do pojave generalizovane utrikarije zbog čega je ordiniran antihistaminik. Nakon drugog tretmana dolazi do laganog oporavka broja trombocita (Tr 16). Od četvrtog tretmana, terapijska izmjena plazme je rađena plazmom sa krioprecipitatom. U cilju korekcije anemijskog sindroma, trebovani su i ordinirani krvni derivati.

Nakon sedam dana liječenja u Klinici intenzivne medicine dolazi do stabilizacije stanja pacijentkinje

te je pacijentkinja radi nastavka liječenja premještena u Kliniku za unutrašnje bolesti, odjeljenje hematologije. U kontrolnim laboratorijskim nalazima se bilježi porast broja Tr (211). Pacijentkinja je narednih jednaest dana liječena na odjeljenju hematologije gdje je redovno laboratorijski praćena pri čemu je svakodnevno bilježen pad broja trombocita. Jedanaestog dana liječenja dolazi do egzacerbacije osnovne bolesti, pogoršanja stanja pacijenta i naglog pada broja trombocita (Tr 27). Zbog potrebe za terapijskom izmjenom plazme i kontinuiranim monitoringom vitalnih funkcija, pacijentkinja je premještena u Kliniku intenzivne medicine gdje je odmah po prijemu započet tretman terapijske izmjene plazme uz pulsnu dozu kortikosterioda po preporuci hematologa uz preostalu simptomatsku i suportivnu terapiju.

Zbog iscrpljenosti svih modaliteta liječenja, pacijentkinja se trinaestog dana liječenja helikopterskim servisom Republike Srpske uz medicinsku pratnju upućuje u Urgentni centar KC Srbije.

## DISKUSIJA

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) je jedan od osnovnih tipova sindroma trombotičke mikroangiopatije koje karakterišu mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija i stvaranje malih ugušaka (mikrotrombi) koji dovode do ishemije zahvaćenih organa. Stečena trombotička trombocitopenična purpura je najčešći oblik ove bolesti i zastupljena je u oko 90% slučajeva bolesti. Karakteriše je stvaranje inhibitornih antitijela na protein ADAMTS 13. Opisano je više virusnih izazivača koji bi mogli biti okidači nastanka ovog oboljenja, među njima su Influenca, HIV, Chikungunya infekcija (1). COVID19 infekcija je praćena i endotelopatijom i povećanim rizikom od venske tromboembolije. Sve je više dokaza koji upućuju na da bi ova infekcija mogla biti trigger za TTP. (2) Tačna etiologija za TTP udružene sa COVID 19 je nejasna a brojne studije su opisale oštećenja endotelijalnih markera poput antigena vWF (vWF Ag), same aktivnosti vWF i nivoa faktora VIII u COVID 19 infekciji. (3) Moguće je da usljed značajne infekcije povezane sa COVID19 ovi makreri zapaljenja koji su proizvedeni od strane



neutrofila dovode do oštećenja endotela i ogoljavanja ADAMTS13 antigena i pospješivanja stvaranja antitijela naročito kod pacijenata sa precipitirajućim faktorima rizika. (4) Najvjerovatnije je da kombinacija povišene aktivnosti i broja vWF Ag i smanjenog nivoa ADAMTS 13 usljed izražene sistemske upale uzrokuje kumulativno nastanak TTP. (5) Ovaj prikaz slučaja odnosi se na tešku egzacerbaciju TTP kod COVID 19 pozitivne pacijentkinje sa blažom kliničkom slikom COVID infekcije. Bolesnica je prije tridesetak godina imala blaži oblik TTP koji je tretiran kortikosteroidima uz simptomatsku potporu. Sada dolazi do pojave blažih nespecifičnih simptoma bolesti koji progrediraju i dovode pacijentkinju u bolnicu gdje se napravi laboratorijska obrada i uoči teška trombocitopenija sa anemijom. Nakon inicijalne hematološke obrade, očitavanja perifernog razmaza, Coombs negativnog testa, postavi se sumnja na TTP i bolesnica se uputi u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane radi terapijske izmjene plazme i kontinuiranog praćenja vitalnih parametara. Prema preporuci transfuziologa Zavoda za TFS Srbije indikuje se svakodnevna terapijska izmjena plazme uz kortikosteroidnu i ostalu suportivnu terapiju i svakodnevno praćenja od strane hematologa. Nakon sedam dana liječenja u Klinici intenzivne medicine dolazi do stabilizacije stanja pacijentkinje, te je pacijentkinja radi nastavka liječenja premještena u Kliniku za unutrašnje bolesti, Odjeljenje hematologije. Pacijentkinja je dalje liječena u Klinici za unutrašnje bolesti gdje je jedanaestog dana liječenja došlo do egzacerbacije osnovne bolesti, pogoršanja stanja pacijenta i naglog pada broja trombocita te je ponovo premještena u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane. Zbog iscrpljenosti svih modaliteta liječenja, pacijentkinja se trinaestog dana liječenja helikopterskim servisom Republike Srpske uz medicinsku pratnju upućuje u Urgentni centar KC Srbije.

## ZAKLJUČAK

Primjena terapijske izmjene plazme uz kortikosteroide je dovela do dobrog kliničkog odgovora kod ove pacijentkinje. Zabilježeni su slučajevi udružene TTP sa respiratornom

insuficijencijom kada je tretman bio prolongiran, te zahtijevao četrnaest izmjena plazme u periodu od osamnaest dana do potpunog oporavka pacijenta. (6) Sve više je studija koje ukazuju da bi COVID 19 mogao biti okidač za nastanak TTP. Ovaj slučaj pokazuje da TTP može nastati u blagim i umjerenim formama COVID 19 infekcije. Kliničari bi trebali biti svjesni ove povezanosti i brzo prepoznati takve slučajeve kako bi se što ranije krenulo sa tretmanom što je u direktnoj vezi sa prognozom bolesti.

## LITERATURA

1 Bitzan M., Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *PediaNephrol.* 2018;33(11):2009–2025.

2 - Marco Capecchi C., Cristina Mocellin, Chiara Abbruzzese, Ilaria Mancini, Daniele Prati, Flora Peyvandi Dramatic presentation of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID19; 2020 Oct 1; 105(10): e540–e541

3- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–e582.

4 - Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):513-521. doi: 10.1111/jth.15191. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33230904; PMCID: PMC7753796.

5- Fuchs T.A., Kremer Hovinga J.A., Schatzberg D., Wagner D.D., Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood.* 2012;120(6):1157–1164.

6 - Nicolotti D, Bignami EG, Rossi S, Vezzani A. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Aug;52(2):468-470. doi: 10.1007/s11239-020-02362-7. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389519; PMCID: PMC7778714.



---

**Summary:** Thrombotic thrombocytopenic purpura is a severe acute disease manifested by fever, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and renal failure, accompanied by neurological symptoms and impaired consciousness. The first case of this disease was described in 1924. The histopathology of thrombotic thrombocytopenic purpura is characterized by small vessel changes with fibrin and thrombocyte deposition. The diagnosis is based on the typical pentad: fever, thrombocytopenia, intravascular hemolytic anemia with the presence of fragmented erythrocytes (schizocytes), neurological manifestations and renal failure. The therapeutic approach to a patient with acquired IgG antiprotease antibodies most often requires treatment in an intensive care unit for continuous monitoring of vital parameters, therapeutic plasma exchange with immunosuppressive and other symptomatic therapy. The paper presents the case of a 49-year-old female patient who had a COVID 19 infection, which could have been a precipitating factor for the onset of TTP in the patient. A therapeutic algorithm that included a multidisciplinary approach, the use of therapeutic plasma exchange, corticosteroids, prophylactic antibiotic therapy, and supportive care led to an improvement in the patient's condition, but an exacerbation of the disease occurred, and the patient was respiratory and hemodynamically stable and transported to a reference center specialized in the treatment of severe hematological conditions.

**Key words:** COVID 19, TTP, TPE, ICU

---

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Kontakt osoba: dr Sanja Davović

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, UKC RS

E-mail: sanjadavovic24@gmail.com

Kontakt telefon: +387 65/033-996

## ULOGA VVECMO I HEMODIJALIZE SA HEMADSORBENSOM U TRETMANU SEPSE I TEŠKE FORME ARDS - PRIKAZ SLUČAJA

THE ROLE OF VVECMO AND HEMODIALYSIS WITH HEMADSORBENS IN THE TREATMENT OF SEPSIS AND SEVERE ARDS - CASE REPORT

Tanja Knežević<sup>1</sup>, Tomislav Buvač<sup>1</sup>, Danica Momčičević<sup>1,2</sup>, Biljana Zlojutro<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>1,2</sup>, Milka Jandrić<sup>1</sup>, Jovana Malić<sup>1</sup>, Peđa Kovačević<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** Prikazan je slučaj pacijenta starosti 34 godine sa razvojem akutnog respiratornog distres sindroma, septičnog stanja i akutne bubrežne insuficijencije. Pacijent je upućen iz OB Prijedor u Urgentni centar UKC RS Banjaluka, te nakon inicijalnog pregleda primljen u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane. Odmah po prijemu spojen je na neinvazivnu mehaničku ventilaciju (NIV) pri čemu je zahtijevao maksimalne protoke kiseonika, a zbog daljeg pogoršanja respiratornog statusa pacijent je intubiran i kontrolisano mehanički ventiliran. Primjena kontrolisane mehaničke ventilacije nije dovela do poboljšanja razmjene gasova, te se postavi indikacija za veno-vensku ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (vveCMO). Po postavljanju na vveCMO dolazi do oporavka plućne funkcije te je bolesnik nakon 8 dana uspješno odvojen od ECMO aparata. Tokom hospitalizacije je zbog sepse i oštećene bubrežne funkcije trebao podršku hemodijalize sa hemadsorbensom. **Ključne riječi:** ARDS, sepsa, ABI, VV ECMO, CVVHDF, hemadsorbens, ICU

### UVOD

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je klinički poremećaj koji karakteriše ozbiljno oštećenje razmjene gasova, a najčešći uzroci su pneumonija, sepsa i akutni pankreatitis. Progresija u ARDS može biti brza i često je povezana sa povećanim rizikom od bolničke smrtnosti (46%).<sup>1</sup> Uprkos značajnom napretku u razjašnjavanju mehanizama ARDS-a, malo je napretka u razvoju efikasnih tretmana i ne postoji poseban tretman osim suportivne terapije.<sup>2</sup> U ekstremnim slučajevima, ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) može da predstavlja spasonosan način liječenja ARDS-a i refraktorne hipoksemije, da stabilizuje razmenu gasova i da služi kao privremena zamjena plućne funkcije i most za oporavak.<sup>3</sup> Nedavno su razvijeni hemoadsorptivni filteri za liječenje sistemske hiperinflamacije povezane sa sepsom i ARDS-om, čiji su blagotvorni efekti prijavljeni u brojnim izvještajima.<sup>4,5,6</sup>

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent životne dobi 34 godine je primljen u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane iz Urgentnog centra UKC RS zbog septičnog stanja i akutne respiratorne insuficijencije nastale na terenu bilateralne pneumonije.

Radi se o pacijentu koji je inicijalno hospitalno liječen u OB Prijedor jedan dan, zbog tegoba u vidu povišene tjelesne temperature, slabosti, otežanog disanja, stezanja u grudima i kašlja sa primjesama svježe krvi u iskašljaju. Navedene tegobe su počele pet dana pred hospitalizaciju, zatim je sanitetskim vozilom u pratnji medicinske ekipe dovezen u Urgentni Centar UKC RS Banja Luka.

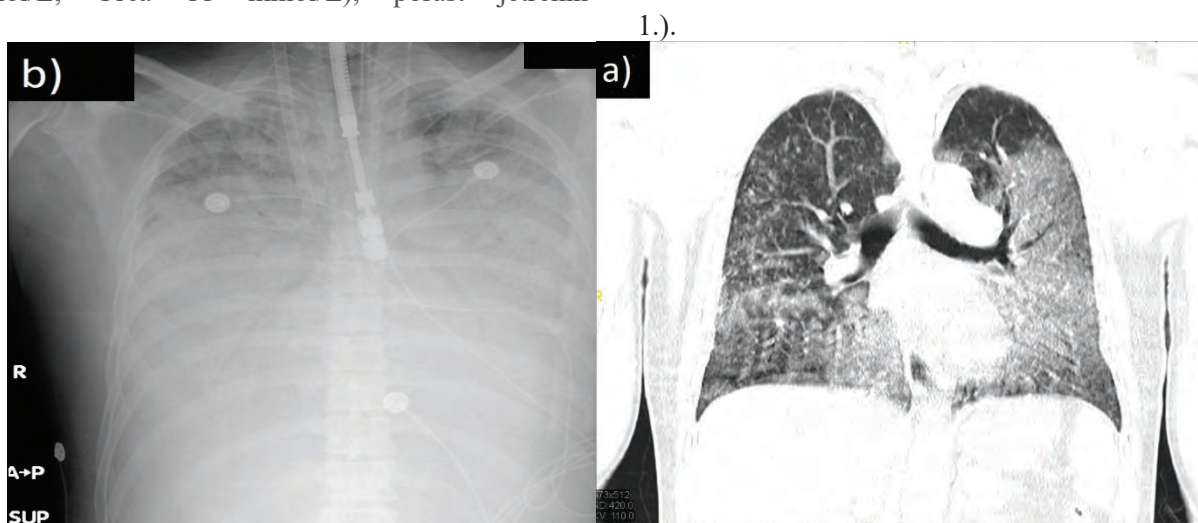
U sklopu dijagnostičke obrade u Urgentnom centru uradi se KT grudnog koša gdje se vide obostrano slivene "ground-glass" opacifikacije plućnog parenhima, uz zadebljale intersticijalne septe i mrljaste konsolidacije perihilarno hilobazalno obostrano. Zbog lošeg opšteg stanja i respiratorne insuficijencije istog dana konzilijarno konsultovan intenzivista koji indikuje prijem.



Po prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane pacijent se odmah spoji na kompletan respiratorni i hemodinamski monitoring pri čemu je bio svjestan, adekvatan, žuto prebojene kože, izrazito tahidispnoičan, diše uz kiseoničnu suplementaciju preko maske uz maksimalne protoke - saturacija na periferiji 86%, normotenzivan, tahikardan, afebrilan. Odmah se spoji na neinvazivnu mehaničku ventilaciju. Iz laboratorijskih nalaza nađu se visoke vrijednosti upalnih parametara (Le  $10.06 \times 10^9$ , CRP 322 mg/L, Prokalcitonin 33.860 ng/ml), niske vrijednosti u hemogramu (Er  $2.48 \times 10^{12}$ /L, Hb 78 g/L, Htc 0.22 L/L, PLT  $25 \times 10^9$ /L), azotemija (Kreatinin 402  $\mu$ mol/L, Urea 11 mmol/L), porast jetrenih

transaminaza (AST 164 U/L, ALT 83 U/L, GGT 109 U/L), porast bilirubina (BU 85  $\mu$ mol/L, BD 60  $\mu$ mol/L) i elektrolitni disbalans. U terapijski protokol ordinirane infuzione otopine, dvojna antibiotska terapija, kortikosteroidi i ulceroprofilaksa, te ostala suportivna terapija.

U nastavku uprkos neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji, dolazi do daljeg pogoršanja respiratornog distresa zbog čega je analgosediran, miorelaksiran, intubiran i kontrolisano mehanički ventiliran. Radiološki se verifikuje pogoršanje intratorakalnog statusa (Slika 1.).



Slika 1.: a) KT toraksa po prijemu; b) RTG srca i pluća drugi dan hospitalizacije

Drugog dana hospitalizacije pacijentu su uvedene inhalacije azot monoksida (NO). Obzirom da teška hipoksemija perzistira i pored maksimalnih parametara respiratorne podrške, pacijent je spojen na aparat za ekstrakorporalnu veno-vensku oskigenaciju krvi (vvECMO), intervencija protekla bez komplikacija. Nadalje se ventilira na poštudnom "rest lung" modu na respiratoru uz vvECMO. U cilju bolje ventilacije, te preraspodjele tečnosti u nekoliko navrata je okretan u potrbušni "prone" položaj.

Zbog razvoja septičnog šoka započne sa kontinuiranom metodom veno-venske hemodijafiltracije sa hemadsorbensom. Postojeća antibiotska terapijska šema se koriguje prema laboratorijskim i mikrobiološkim nalazima, a doze se prilagode prema ekstrakorporalnom krvotoku. Svakodnevno je biohumoralno, a redovno

laboratorijski, radiološki i mikrobiološki kontrolisan. Vodeno, elektrolitno i proteinski korigovan. Anemijski sindrom se koriguje transfuzijom derivata krvi.

Devetog dana hospitalizacije, u skladu sa zadovoljavajućom komplijansom pluća, respiratornim statusom i zadovoljavajućim gasnim analizama urađen je *weaning* od vvECMO-a. Zbog potrebe za produženom mehaničkom ventilacijom a sa ciljem lakšeg odvajanja od respiratora, dvadeset prvog dana hospitalizacije uradi se perkutana traheotomija, u OET anesteziji.

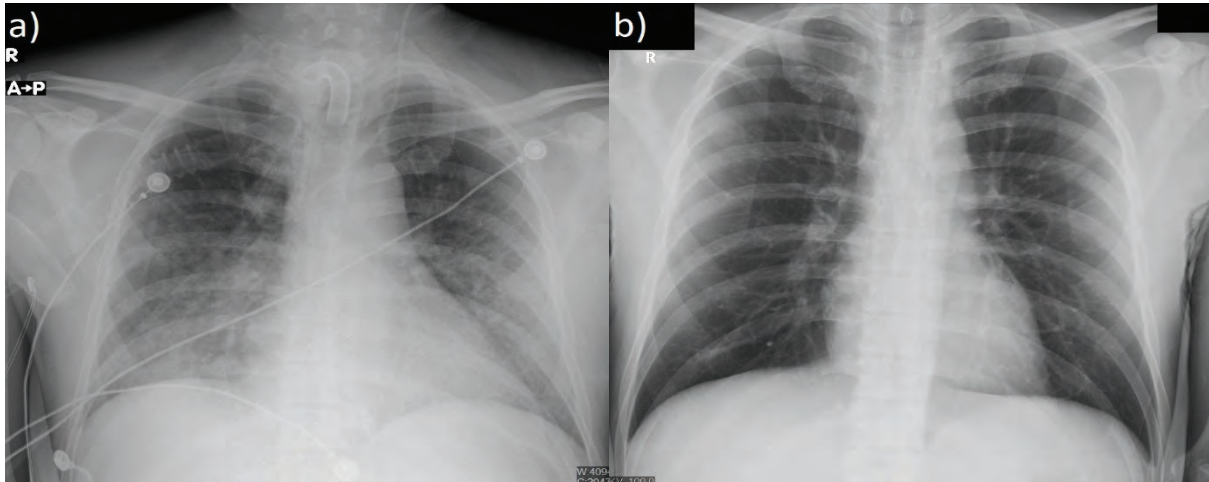
Obzirom na nejasnu etiologiju i dalje prisutne bubrežne insuficijencije pacijent je predstavljen interdisciplinarnom konzilijumu u sasatavu (reumatolog, hematolog, nefrolog),

preporuke ispoštovane, sprovedeno ukupno 5 ciklusa terapijske izmjene plazme, sa SSP.

Dvadeset šestog dana hospitalizacije dolazi do pojave epi napada te se uradi KT glave, na kom se verifikuju manje zone hemoragije okcipitalno obostrano uz manje zone edema, konziljarno konsultovan neurohirurg koji se izjasni u prilog nastavka konzervativnog tretmana. Zatim uvedena

antiepileptička terapija, dalje neurološki nalaz uredan.

Po prekidu sedacije pacijent se adekvatno razbudi, postepeno se prevede na spontani mod disanja sa sve dužim intervalima samostalnog disanja preko Y nastavka. Kako se postiže puna respiratorna stabilizacija uz očuvan refleks kašlja, a pacijent zahtijeva minimalnu kiseoničnu podršku, napravi se dekanilman.



Slika 2. RTG srca i pluća a) 26. dan hospitalizacije; b) 40. dan hospitalizacije

Tokom hospitalizacije dolazi do oporavka bubrežne funkcije, azotemije i proteinurije. Hrani se poji per os. Maksimalno se intenzivira fizikalni tretman sa uspješnom vertikalizacijom pacijenta.

Trideset četvrtog dana hospitalizacije pacijent se premjesti u Kliniku za plućne bolesti radi nastavka liječenja. Četrdesetog dana hospitalizacije otpušta se na kućno liječenje sa datim savjetima i preporukama

## DISKUSIJA

Prikazan je slučaj pacijenta sa teškom pneumonijom - ARDS, sepsom i akutnom bubrežnom lezijom koja je uspješno liječena u jedinici intenzivne njege (ICU), uključujući mehaničku ventilaciju, ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (vvECMO), hemodijafiltraciju sa hemadsorbensom.

Sepsa je vodeći nekardijalni uzrok smrti u jedinicama intenzivne njege, a definiše se kao zarazna bolest izazvana infekcijom koja na direktan način ugrožava život pacijenta. I pored svih savremenih modaliteta liječenja mortalitet je jako visok i prelazi 40%.<sup>7</sup> VV ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) je sve više korištena tehnologija koja spašava živote pacijenata sa ARDS-om i refraktornom hipoksemijom u kontekstu pneumonije i sepse. Sva ova stanja su sama po sebi povezana sa aktivacijom imunološkog sistema i mogu rezultovati ogromnom inflamatornom reakcijom koju karakterišu značajno povišeni nivoi pro- i antiinflamatornih citokina, što na kraju može dovesti do oštećenja i otkazivanja više organa i organskih sistema. Kontrolisanje ovih prekomjerno povišenih nivoa inflamatornih medijatora korištenjem specijalnih hemoadsorbensa može se smatrati spasonosnom opcijom liječenja.<sup>8,9</sup>



## ZAKLJUČAK

U ovom prikazu slučaja dokazano je da vvECMO i hemodijaliza sa adsorbensom citokina mogu biti „life saving procedure“, kada su sve ostale konvencionalne metode tretiranja teške upale pluća i sepsa neuspješne.

## LITERATURA

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
2. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers* 2016; 2016: 3501373.
3. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363.
4. Bruenger F, Kizner L, Weile J, et al. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs* 2015; 38: 113–116.
5. Träger K, Schütz C, Fischer G, et al. Cytokine reduction in the setting of an ARDS-associated inflammatory response with multiple organ failure. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016: 9852073.
6. Lees NJ, Rosenberg A, Hurtado-Doce AI, et al. Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1. *J Artif Organs* 2016; 19: 399–402.
7. Vincent J-L, Marshall J, Namendys-Silva S, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, Reinhart K, Antonelli M, Picketts P, Njimi H, Jimenez E, Sakr Y, Tomas E, Bibongue E, Charra B, Faroudy M, Doedens L, Farina Z, Adler D, Brealey D. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 doi: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
8. Friesecke S, Stecher SS, Gross S, et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs* 2017; 20: 252–259.
9. David S, Thamm K, Schmidt BMW, et al. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care* 2017; 5: 12.

**Summary:** The case of a 34-year-old patient with the development of acute respiratory distress syndrome, septic condition and acute renal failure is presented. The patient was referred from OB Prijedor to the Urgent Center of UCC of RS Banjaluka, and after the initial examination was admitted to the Intensive Care Medicine Clinic for non-surgical branches. Immediately after admission, he was connected to non-invasive mechanical ventilation (NIV), which required maximum oxygen flows, and due to further deterioration of the respiratory status, the patient was intubated and mechanically ventilated in a controlled manner. The use of controlled mechanical ventilation did not improve gas exchange, and an indication for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (vvECMO) was established. After being placed on vvECMO, lung function recovered and the patient was successfully weaned from the ECMO device after 8 days. During hospitalization, due to sepsis and impaired kidney function, he needed the support of hemodialysis with hemadsorbent. **Key words:** ARDS, sepsis, AKI, VV ECMO, CVVHDF, hemadsorbent, ICU

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Kontakt osoba: Tomislav Buvač  
Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, UKC RS  
E-mail: tomislav.buvac@kc-bl.com  
Kontakt telefon: +38765740044

## STST KAO ALTERNATIVA 6MWT U FUNKCIONALNOJ PROCJENI OBOLJELIH OD HOBP-A

STST AS AN ALTERNATIVE TO 6MWT IN THE FUNCTIONAL ASSESSMENT OF PATIENTS  
WITH COPD

**Biljana Saric\*, Snezana Kutlesic Stevic\*, Ljilja Novakovic\*, Drinka Stevandic\*,  
Jelka Vaskovic\*, Jelena Erak\***

*Sažetak: Smanjenje fizičke aktivnosti u svakodnevnom životu jedna je od najvažnih karakteristika pacijenata sa plućnim bolestima (prvenstveno HOBP). Nekoliko testova nam služi za procjenu funkcionalnog kapaciteta oboljelih. Jedan od najčešće korištenih testova je test 6 minuta hoda (6MWT). Kao alternativa, posljednjih godina je u upotrebi STST (sit to stand test). Nekoliko studija uporedilo je STST sa 6MWT kako bi se procijenila njegova relevantnost kao alata za procjenu funkcionalnog statusa kod pacijenata sa HOBP i zdravih osoba. Više studija pokazalo je snažnu korelaciju između rezultata dobijenih u STST-u i pređene udaljenosti tokom 6MWT. Kao ekonomičniji i jednostavniji test u pogledu vremena i potrebne opreme, STST se ističe kao dostojna zamjena 6MWT.*

**Ključne riječi:** HOBP, 6MWT, STST

### UVOD

Smanjenje fizičke aktivnosti u svakodnevnom životu jedna je od najvažnih karakteristika pacijenata sa plućnim bolestima (prvenstveno HOBP)(1,2). Fizička inaktivnosti neminovno vodi ka socijalnoj izolaciji bolesnika, lošem kvalitetu života i depresivnim smetnjama. Poboljšanje svakodnevnih fizičkih i društvenih aktivnosti danas je jedno od najvažnijih kliničkih pitanja u liječenju HOBP. Nekoliko testova nam služi za procjenu funkcionalnog kapaciteta oboljelih (3). Brojni protokoli testiranja koriste se širom svijeta u različitim zdravstvenim centrima, počevši od sofisticiranih alata, kao što je postojanje opremljene laboratorije za plućnu funkciju (4) do korištenja šire dostupnih, jednostavnijih testova (5). Jedan od najčešće korištenih testova je test 6 minuta hoda (6MWT). Godinama kasnije razvijeni su i drugi objektivni testovi kao što su sit to stand test (STST) i test snage hvata ruke (hand-grip strength test) koji mogu biti alternative najčešće korištenog 6MWT.

### RAZRADA TEME

STST procjenjuje mogućnost ustajanja iz sjedećeg položaja što predstavlja bitnu aktivnost u aktivnostima svakodnevnog života. Posljednjih godina ovaj test se koristi za indirektnu procjenu funkcionalne sposobnosti i snage mišićne donjih ekstremiteta (6). STST poznat je još od 1985. godine, ali je njegova upotreba u pulmologiji novijeg datuma. Komponenta je palete kratkih fizičkih performansi (SPPB) koja se koristi kao alat za praćenje funkcije kod starijih osoba i inicijalno je razvijen za određivanje funkcionalnog statusa starijih osoba sa ortopedskim oboljenjima (7). Iako je ovaj test široko prihvaćen kao indikator funkcionalnog statusa kod starijih osoba, malo je podataka o korištenju u populaciji sa HOBP. U studiji sprovedenoj među 409 pacijenata sa HOBP, Puhani i sar. prijavili su lošije vrijednosti tokom izvođenja 1min-STST kod pacijenata koji su umrli nakon 2 godine nego kod pacijenata koji su još bili živi (8). Pacijenti koji nisu bili u stanju da izvedu više od 12 ponavljanja u 1. minuti bili su u povećanom mortalitetnom riziku.

Nekoliko studija uporedilo je STST sa 6MWT kako bi se procijenila njegova relevantnost kao alata za



procjenu funkcionalnog statusa kod pacijenata sa HOBP i zdravih osoba (9,10,11,12). Rezultati do kojih su došli Ozalevi et al. kod HOBP-a pokazali su snažnu korelaciju između performansi u 1 min-STST i udaljenosti pređene u 6MWT. U toku izvođenja ova dva testa i njihovog poređenja, su, takođe, pronađene značajne korelacije između funkcionalnih performansi, dispneje (u mirovanju i pri vježbanju) i snage kvadricepsa. Na drugu stranu, dok su broj srčanih otkucaja, vrijednost sistolnog krvnog pritiska i periferna zasićenost krvi kiseonikom značajnije mijenjani tokom vežbanja u 6MWT, to nije bio slučaj u 1min-STST, što se može činiti da je sam STST hemodinamski sigurniji. Tokom godina razvijeno je nekoliko varijanti samog testa, zavisno od vremena trajanja samog testa. Postoje kratki testovi (5-10 ustajanja), srednje dugi (30 sek do 1minuta trajanja) te duži testovi trajanja 3 minute koji su nedavno predloženi od strane Aguilaniu i saradnika (13). Srednje duga varijanta testa je najviše korištena i ispitivana u studijama, takođe se najviše i koristi u pulmološkoj rehabilitaciji. Kraće verzije testa daju nam podatak o snazi donjih ekstremiteta, dok rezultati dobijeni izvođenjem dužih testova nam pružaju podatke o izdržljivosti i ukupnoj tjelesnoj sposobnosti bolesnika.

U ZFMR "Dr Miroslav Zotović" STST test se koristi u funkcionalnoj procjeni pulmoloških pacijenata od oktobra 2018. god. I dalje je u praksi najčešće korišten test 6MWT, ali se u našoj Ustanovi isključivo koristi STST kod pacijenata koji su na trajnoj terapiji kiseonikom.

Za samo izvođenje testa potrebna je jeftina i jednostavna oprema: stolica. Veličina naslona stolice je standardizovana i iznosi između 46-48cm (14). Pacijent treba da ustane i sjedne na stolicu, bez podrške ruku, ponavljajući proceduru što je više moguće puta u trajanju od 1 minute tempom koji je odredio pacijent. (15). Izvođenje testa demonstrira član osoblja, a potom ga izvodi i ispitanik. Tjelesna težina pacijenta koji izvodi test može da utiče na težinu izvođenja s obzirom da su sile koje koje se aktiviraju veće kod krupnijih pacijenata. Kontraindikacije za izvođenje testa su svjež infarkt miokarda u posljednjih mjesec dana i nestabilna angina pektoris. U relativne kontraindikacija spadaju tahikardija, hipertenzija i niska periferna saturacija krvi kiseonikom.

## ZAKLJUČAK

Prevalance HOBP je u porastu, kao i broj pacijenata koji se svake godine upute na rehabilitaciju. Za sada, 6MWT ostaje zlatni standard za testove dizajnirane za procjenu tolerancije vježbanja plućnih bolesnika. Najvažnija prepreka za izvođenje testa je to što zahtjeva iskusno, obučeno osoblje, prostor i opremu, što nije dostupno u svakom okruženju. Posljednjih godina urađena su mnoga istraživanja kako bi se istražila mogućnost izvođenja drugih, jednostavnijih testova u procjeni kapaciteta vježbanja. Kao ekonomičniji i jednostavniji test u pogledu u pogledu vremena i potrebne opreme, STST se ističe kao dostojna zamjena 6MWT. Rezultati dobijeni u mnogim studijama pokazuju 274da su distanca dobijena u testu 6 minuta hoda i broj ponavljanja tokom STST u korelaciji. Glavni interes u promociji STST ostaje ekonomski aspekt.

## LITERATURA

1. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
2. Kapella MC, Larson JL, Patel MK, Covey MK, Berry JK. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2006;55:10-7.
3. Pelligrino R, Viegi G, Brusasco V. et al. Series: ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing: interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-968
4. Palange P, Ward S.A, Carlsen K.H, Casaburi R, Gallagher C.G, Gosselink R. **Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice.** *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 185-209
5. Holland A.E, Spruit M.A, Troosters T, Puhan M.A, Pepin V, Saey D, McCormack M.C, Carlin B.W. **An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease.** *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1428-1446
6. Morita AA, Bisca GW, Machado FVC, Hernandez NA, Pitta F, Probst VS. Best Protocol for the Sit-to-Stand Test in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2018;63(8):1040-1049.
7. Millington PJ, Myklebust BM, Shambes GM. Biomechanical analysis of the sit-to-stand motion in elderly persons. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:609-17.





8. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013;42:956-63
9. Meriem M.Cherif J.Toujani S.Ouahchi Y.Hmida A.B. Beji M. **Sit-to-stand test and 6-min walking test correlation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann. Thorac. Med.* 2015; **10**: 269-273
10. Vaidya T.de Bisschop C.Beaumont M. Oukssel H.Jean V.Dessables F. Chambellan A.**Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD.** *Int. J. chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; **11**: 2609-2616
11. Canuto F.F.Rocco C.C. de Andrade D.V. Sampaio L.M. Oliveira C.S. Correa F.I. Stirbulov R. Correa J.C. **Neurophysiological comparison between the Sit-to-Stand test with the 6-Minute Walk test in individuals with COPD.** *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2010; **50**: 47-53
12. Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101(2):286–293.
13. Aguilaniu B.Roth H.Gonzalez-Bermejo J.Jondot M.Maitre J.Denis F.Similowski T.**A simple semipaced 3-minute chair rise test for routine exercise tolerance testing in COPD.***Int. J. chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014; **9**: 1009-1019
14. Lord S.R. Murray S.M. Chapman K. Munro B. Tiedemann A. **Sit-to-stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in addition to strength in older people.** *journals gerontology.* 2002; **57**: M539-M543
15. Kocks JW, Asijee GM, Tsiligianni IG, Kerstjens HA, van der Molen T. Functional status measurement in COPD: A review of available methods and their feasibility in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:269-75.

---

**Summary:** Decreased physical activity in everyday life is one of the most important characteristics of patients with lung diseases (primarily COPD). Several tests are used to assess the functional capacity of patients (3). One of the most commonly used tests is the 6-minute walk test (6MWT). As an alternative, STST (sit to stand test) has been used in the last few years. Several studies have compared the STST with the 6MWT to assess its relevance as a tool for assessing functional status in COPD patients and healthy individuals. Several studies have shown a strong correlation between the results obtained in the STST and the distance gained during the 6MWT. As a more economical and simpler test in terms of time and equipment required, the STST stands out as a worthy replacement for the 6MWT.

**Key words:** COPD, 6MWT, STST

---

\* *Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "dr M.Zotovic"*

*Autor: Biljana Šarić,  
Goluba Babića 59, Banja Luka  
+38765937511*



## POCUS ULTRAZVUK KAO POČETNA DIJAGNOSTIČKA PRETRAGA KOD BOLESNIKA SA AKUTNOM DISPNEJOM U URGENTNOM CENTRU NA TERCIJARNOM NIVOU RETROSPEKTIVNA ANALITIČKA STUDIJA

POINT OF CARE ULTRASOUND AS INITIAL DIAGNOSTIC TOOL IN ACUTE DYSPNEA PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT OF A TERTIARY CARE CENTER- RETROSPECTIVE ANALYTIC STUDY

Ena Stanetić<sup>1</sup>, Slavica Zeljković<sup>1</sup>, Milana Balaban<sup>1</sup>, Ilija Tadić<sup>1</sup>, Daniel Sladojević<sup>1</sup>

*Dispneja je jedan od najčešćih simptoma kod pacijenata koji dolaze na odjel urgentnog centra. Različiti uzroci koji dovode do dispneje često zahtijevaju pored kliničke procjene da koristimo i dodatne laboratorijske i radiološke pretrage, što uzrokuje odgađanje u daljem terapijskom zbrinjavanju. Upotreba ultrazvuka (PoCUS) pokazala je obećavajuće rezultate u tačnom dijagnostikovanju pacijenata sa dispnejom, te uz uštedu vremena i održavanje sigurnosnih standarda ultrazvuk (PoCUS) je postao popularan alat koji se koristi u urgentnom centru. Ovo istraživanje imalo je za cilj utvrditi korištenje ultrazvuka kao početnog dijagnostičkog alata kod bolesnika sa akutnom dispnejom u našim uslovima.*

**Ključne riječi:** dispneja, urgentni centar, PoCUS.

### UVOD

Dispneja predstavlja jedan od najčešćih i ujedno uznemirujućih simptoma kod pacijenata koji dolaze na odjel urgentnog centra.(1) American Thoracic Society definiše dispneju kao „subjektivni osjećaj nedostatka vazduha“(2). Spektar oboljenja koja se manifestuju dispnejom kao glavnom tegobom je širok. Upravo zbog toga, potrebna je brza dijagnoza kako bi se ovim pacijentima omogućio odgovarajući tretman. Subjektivnost simptoma, više preklapajućih kliničkih stanja koja uzrokuju dispneju te komorbiditeti otežavaju tačno dijagnostikovanje ovih pacijenata. Usmjerena anamneza i fizikalni pregled često vode do konačne dijagnoze, ali u više od 50% slučajeva biće potrebna dodatna dijagnostička pretraga.(3) Kao najčešće dijagnostičke procedure koje se koriste kod ovih bolesnika jesu radiografija pluća (RTG) i kompjuterizovana tomografija (CT). Mane ovih tehnika su te što izlažu bolesnike zračenju i nisu izvodi kod trudnica.

**CILJ :** Ultrazvuk kao slikovna metoda je u kliničkoj praksi više od 50 godina.(4) Naša studija imala je za cilj utvrditi dijagnostičku tačnost POCUS-a u različitim uzrocima dispneje sa akutnim početkom, te izračunati vremensku korist uočenu u odluci o zbrinjavanju u odnosu na tradicionalne metode.

### METODOLOGIJA

Retrospektivna studija sprovedena je na Urgentnom centru Univerzitetskog Kliničkog centra Republike Srpske, na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. U studiju su uključeni odrasli bolesnici sa akutnom dispnejom. Oni su klinički evaluirani i nužno ispitani te je postavljena privremena dijagnoza. Uz pomoć PoCUS-a izvedeno je skeniranje ovih pacijenata te je uz kliničke parametre postavljena PoCUS dijagnoza. Izračunata je tačnost i podudarnost ultrazvučne dijagnoze sa konačno postavljenom dijagnozom, kao i vrijeme za formulisanje

PoCUS dijagnoze i konačne dijagnoze.

#### Metode

Ova studija sprovedena je u Urgentnom centru Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banja Luci u periodu od marta do aprila 2023.godine.

#### Odabir pacijenata

Kriteriji uključivanja pacijenata:

- = Akutni početak kratkoće daha.
- = Stariji od osamnaest godina.

Kriteriji isključivanja pacijenata:

- = Trudnice.

### Veličina

U ovo istraživanje uključeno je ukupno trideset pacijenata.

### Klinička procjena

Ljekar u urgentnom centru zabilježio je pacijentovu istoriju bolesti, vitalne parametre, fizikalni pregled, a zatim su planirane rutinske pretrage ( EKG, ASTRUP, laboratorijska dijagnostika, RTG srca i pluća).

### Ultrazvuk pluća

PoCUS je izveden linearnom sondom od 6 do 15 mHZ. Pluća su ispitana longitudinalnim skeniranjem

u anterolateralnom i zadnjem torakalnom području. Anterolateralni pregled se izvodi kod pacijenata u ležećem ili gotovo ležećem položaju, dok su dorzalna područja skenirana u sjedećem položaju ili okretanjem pacijenata u lateralni dekubitalni položaj na obe strane u slučaju prinudnog ležećeg položaja.

### REZULTATI :

U ovo istraživanje uključeno je trideset bolesnika. Osnovne karakteristike i komorbiditeti ispitivanih bolesnika prikazani su u tabeli 1.

Redni broj	Pol	Dob	Pritisak	Puls	SpO2	RR	TT	Komorbiditeti
1	Ž	94	150/100	100	88	35	36,5	HTA
2	M	84	100/50	100	85	31	38,2	CMP, DM
3	M	77	95/57	130	70	42	36,5	HTA, HBI
4	Ž	73	70/45	180	78	40	36,5	HOBP, CMP, HTA, DM
5	M	75	117/37	43	98	14	36,5	CMP, HTA, HBI, FA
6	M	39	107/50	100	98	26	36,5	HTA, DM
7	M	76	110/70	143	72	20	36,5	CMP, HTA, DM,FA
8	M	68	115/80	93	65	31	36,8	HTA
9	Ž	89	105/65	90	74	21	36,5	CMP, HTA, Bronhijalna astma
10	M	95	170/120	100	89	30	36,5	HTA, HBI
11	Ž	82	150/100	120	91	25	36,5	HTA
12	M	65	150/120	140	87	18	36,5	HTA
13	M	82	120/70	75	97	20	36,5	CMP, HTA, DM, FA, Anaemia
14	Ž	74	206/147	140	87	40	36,5	HTA
15	Ž	48	115/80	90	97	20	36,8	Hypothyreosis
16	Ž	85	160/130	80	87	30	36,5	HOBP,HTA,DM,FA
17	M	67	150/90	130	65	34	36,4	HOBP, NPL
18	M	73	100/70	118	95	22	36,7	HOBP, CMP, HTA, DM, NPL
19	M	92	120/75	80	98	25	36,7	NPL
20	M	73	150/90	110	88	26	36,2	HTA
21	M	67	141/94	144	73	35	36,6	CMP,HTA
22	M	83	130/80	84	95	28	36,3	CMP, HTA, DM
23	Ž	77	110/78	78	83	26	36,5	CMP, HTA
24	Ž	89	121/68	90	78	29	36,6	HTA
25	M	64	150/100	89	87	30	36,2	HTA
26	Ž	78	90/50	120	90	25	36,6	CMP,HTA,HOBP
27	M	85	100/70	90	89	24	37	HTA,DM
28	M	62	120/70	80	85	30	36,2	HTA
29	Ž	70	160/120	80	88	30	36,9	HOBP, HTA, DM
30	M	88	110/60	130	76	35	36,6	CMP, HTA, DM

Tabela 1. Prikaz kararteristika pacijenata uključenih u studiju i njihovi komorbiditeti

Od 30 izvedenih PoCUS-a samo su dva bolesnika imala uredan nalaz odnosno 6,6%. Različiti nalazi ultrazvučnih nalaza prikazani su u tabeli 2.



DG KLINIČKA	LUNG UZV	FOCUS EHO
Oedemapulmonis	B linije pojedinačne	
PTE	B linije difuzno, unilateralna pleuralna efuzija	Smanjena kontraktilnost LV
MLG	Bilateralna pleuralna efuzija	
HOBP	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Sve šupljine dilatirane
CMP	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Sve šupljine dilatirane, globalna hipokinezija
CMP	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Proširena desna komora, sve šupljine dilatirane, globalna hipokinezija
CMP	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Sve šupljine dilatirane
Oedema pulmonis	bilateralna pleuralna efuzija, B linije pojedinačne	Proširena desna komora,
CMP	B linije difuzno	Smanjena kontraktilnost LV
PTE	B linije pojedinačne	Proširena desna komora
Pneumonia, AKS	bilateralna pleuralna efuzija	
CMP	B linije difuzno	Sve šupljine dilatirane
Pneumonia	B linije pojedinačne	Sve šupljine dilatirane
Oedema pulmonis	B linije difuzno	
Pneumonia	Uredan nalaz	Uredan nalaz
CMP	B linije difuzno	Hipertrofija LK
Pneumonia	B linije difuzno	
MLG	B linije pojedinačne	uredan
CMP	bilateralna efuzija	Sve šupljine dilatirane
CMP	B linije pojedinačne	Sve šupljine dilatirane
Oedema pulmonis	Bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Hipertrofija LK
AKS	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Perikardna efuzija
Pneumonia	unilateralna pleuralna efuzija	Globalna hipokinezija
CMP	bilateralna pleuralna efuzija	Sve šupljine dilatirane
PTE	bilateralna pleuralna efuzija, B linije difuzno	Sve šupljine dilatirane
PTE	B linije difuzno	Hipertrofija LK
Pneumonia	B linije difuzno	
AKS	B linije pojedinačne	Globalna hipokinezija
CMP	B linije difuzno	Sve dilatirane
Oedema pulmonis	bilateralna efuzija, B difuzno	Sve dilatirane

Tabela 2. Ultrazvučni nalazi nakon izvedenog POCUS-a i FOCUS EHO-a

Uzroci akutnog početka dispneje prema ultrazvučnoj dijagnozi i konačnoj dijagnozi navedeni su u tabeli 3. U našoj studijskoj grupi najčešća konačna dijagnoza bila je kardiomiopatija i upala pluća (pneumonia), a zatim akutni plućni edem. Podudarnost između dijagnoze postavljene PoCUS-om i konačne dijagnoze u našem slučaju iznosila je 58%. Međutim, PoCUS je pokazao nisku osjetljivost kada je egzercerbacija hronične opstruktivne bolesti u pitanju, gdje od 5 pacijenta

kojima je postavljena HOPB kao konačna dijagnoza, samo je jedan otkrivena na temelju PoCUSA.

DG UZV	KONAČNA DG
Pneumonia	Pneumonia
PTE	Pneumonia

Effusio pleularis	Effusio pleularis
CMP(cardiomyopathia)	HOBP
CMP	HOPB
CMP	CMP
CMP	CMP
HOBP/Pneumonia	Pneumonia
CMP	Pneumonia
PTE	AKS
Effusio pleularis	Effusio pleularis, CMP
CMP	CMP
Pneumonia	Pneumonia
Edem pluća	Edem pluća
Pericarditis	Pericarditis
CMP	CMP
Pneumonia	Pneumonia
Pneumonia	HOBP
CMP	CMP
CMP	CMP
Oedema pulmonis	Oedema pulmonis
Oedema pulmonis	Oedema pulmonis
Oedema pulmonis	Pneumonia
Effusio pleularis, CMP	CMP, Effusio pleularis
CMP	CMP
HOBP/Pneumonia	HOBP
Pneumonia	Pneumonia
AKS	AKS
CMP	CMP
Oedema pulmonis	Oedema pulmonis

Tabela 3. Dijagnoza postavljena nakon izvođena UZV-a i konačna dijagnoza

### RASPRAVA:

Populacija naše studije sastojala se od 30 pacijenata s medijanom dobi od 76,5 godina. Od 30 pacijenata 19 je bilo muškog, a 11 ženskog pola. Najčešća konačna dijagnoza u našoj populaciji bila je kardiomiopatija i upala pluća ( 22%.) Naknadna najčešća dijagnoza bila je akutni plućni edem (13%). Upotreba PoCUS-a pokazala je visoku specifičnost kod pomenutih uzročnika akutne dispneje i nisku osjetljivost za akutnu egzercerbaciju hronične plućne bolesti. Ukupna podudarnost PoCUS dijagnoze sa konačnom dijagnozom okarakterisana je kao optimalna sa kappa vrijednošću od 0,678. U Urgentnom centru srednje vrijeme za postavljanje PoCUS dijagnoze bilo je 22 minute, što u poređenju sa tradicionalnim metodama u kojim srednje vrijeme

iznosi 170 minuta, predstavlja značajnu uštedu vremena. Kombinacijom tačnosti

PoCUS-a, njegovom podudarnosti sa konačnom dijagnozom i značajnog smanjenja vremena koje je potrebno za postavljanje dijagnoze, PoCUS pokazuje veliku prednost kao inicijalni dijagnostički alat koji može ubzati donošenje odluka zaposlenim ljekarima urgentnog centra.

Međutim, treba napomenuti i da je PoCUS subjektivan način dijagnoze koja se može razlikovati od posmatrača do posmatrača. (5)

### ZAKLJUČAK

U ovoj studiji korišten je PoCUS kao početni dijagnostički alat za procjenu pacijenata sa akutnom dispnejom u hitnim slučajevima. Zbog svoje velike podudarnosti sa konačno postavljenom dijagnozom



i statistički značajnog smanjenja vremena koje je potrebno za postavljanje iste, PoCUS predstavlja pravilan odabir kao inicijalnu dijagnostičku metodu na odjelima urgentne medicine.(6) Osim toga, pristupačnost UZV aparata kao i izostanak nepotrebnog zračenja pacijenta predstavljaju dodatnu pogodnost za korištenje ove dijagnostičke metode.(7) Uzimajući u obzir visok procenat podudarnost UZV dijagnoze i konačne dijagnoze,

PoCUS zaslužuje značajno mjesto u dijagnostičkim analizama pacijenata sa akutnom dispnejom.

#### LITERATURA:

1. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease

and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). Eur J Emerg Med. 2013 Apr;20(2):103–8.

2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15;185(4):435–52.

3. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis of Dyspnea.

Dtsch Arzteblatt Int. 2016 Dec 9;113(49):834–45.

4. Goldberg BB, Gramiak R, Freimanis AK. Early history of diagnostic ultrasound: the role of American radiologists. AJR Am J Roentgenol. 1993 Jan;160(1):189–94.

5. Montemerani S, Donati V, Di Pietra N, Iannelli G. Point-of-care ultrasound (POCUS) as the keystone investigation in undifferentiated dyspnoea. BMJ Case Rep. 2020 Jun 17;13(6):e234602.

6. Zanobetti M, Scorpiniti M, Gigli C, Nazerian P, Vanni S, Innocenti F, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Evaluation of Acute Dyspnea in the ED. Chest. 2017 Jun;151(6):1295–301.

7. Buhumaid RE, St-Cyr Bourque J, Shokoohi H, Ma IWY, Longacre M, Liteplo AS. Integrating point-of-care ultrasound in the ED evaluation of patients presenting with chest pain and shortness of breath. Am J Emerg Med. 2019 Feb;37(2):298–303

#### Summary

*Dyspnea is one of the leading symptoms in patients presenting to the emergency department. A wide variety of conditions leading to dyspnea often require additional laboratory and radiographic testing in addition to clinical evaluation, resulting in unnecessary delay of further therapeutic care. The use of point of care ultrasound (PoCUS) has shown promising results in diagnosing patients with dyspnea accurately, in addition of saving time and meeting safety standards. The aforementioned qualities made ultrasound (PoCUS) a preferred tool in the emergency department. The aim of this study was to evaluate the use of ultrasound (PoCUS) as an initial diagnostic tool in patients with acute dyspnea in our emergency department.*

**Keywords:** *dyspnea, emergency department, PoCUS.*

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Centar urgentne medicine

<sup>1</sup>University clinical center of the Republic of Srpska, Emergency department



## UČESTALOST MUSKULOSKELETNIH TEGOBA KOD PACIJENATA NA PULMOLOŠKOJ POSTKOVID REHABILITACIJI

### FREQUENCY OF MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS IN PATIENTS AT POSTCOVID REHABILITATION

Drinka Stevandić\*, Snežana Kutlešić-Stević\*, Sanja Vujević\*, Biljana Šarić\*, Haris Hajdarpašić\*, Dragana Krajnović\*

**Sažetak:** Infekcija Kovid19 virusom daje simptome ne samo od strane respiratornog sistema, nego zahvata više organa i sistema organa, a jedan od njih je i muskuloskeletni sistem. Cilj ovog rada je prikazati učestalost muskuloskeletnih tegoba kod pacijenata na pulmološkoj postKovid rehabilitaciji. Istraživanje je provedeno na Odjeljenju XI Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka u periodu od 01.04.2021.g do 31.03.2022.g. Obuhvaćeno je 1019 pacijenata na pulmološkoj postKovid rehabilitaciji stacionarnog tipa, oba pola, prosječne starosti ( $65,8 \pm 10,4$  godina). Od ukupnog broja, 780 pacijenata (76,5%) je navelo barem jedan simptom od strane muskuloskeletnog sistema. Njih 280 (35,9%) navelo je prvu pojavu tegoba ili pogoršanje ranijih tegoba nakon prebolovane Kovid19 infekcije. Najčešće prijavljvana je bol u kičmi (47,8%), dominantno bol u krstima. Od perifernih zglobova najviše se navodi bol u koljenu (17,2%), zatim bol u ramenu (10,5%) i kuku (6,7%). Slabost mišića nogu i otežano kretanje navelo je 15,9% pacijenata. Parestezije su bile prisutne kod 5,5% pacijenata, mijalgije kod 5,1%, a vertiginozne smetnje kod 3,3% pacijenata. Možemo zaključiti da je kod pacijenata nakon Kovid19 infekcije bio značajan procenat muskuloskeletnih tegoba na kičmenom stubu, zglobovima, mišićima i perifernim nervima.

**Cljučne riječi:** Kovid19, muskuloskeletni sistem, rehabilitacija.

### UVOD

Inicijalno mjesto ulaska i manifestacije akutne infekcije Kovid19 virusom je respiratorni trakt. (1) Poznat je mehanizam dejstva virusa, međutim nije još sasvim jasno zašto kod nekih pacijenata različite tegobe ostaju i duže od 12 sedmica nakon akutne Kovid19 infekcije. (1) (2) U tom slučaju danas koristimo termin Long Covid. (3) Veliki broj studija istraživao je moguće patofiziološke mehanizme kojim bi se objasnio uzrok ovih tegoba. (4) (5) Pojedina istraživanja su stavljala u koleraciju težinu kliničke slike pneumonije i pojavu postKovid sindroma. (6) (7)

Što se tiče muskuloskeletnog sistema, pored samog oštećenja centralnog nervnog sistema, takođe i smanjenje metabolizma na nivou mozga dovode do osjećaja zamora, slabosti i parestezija. Takođe i oštećenja perifernog nervnog sistema dovode do mišićne slabosti i pojave bola. Oštećenje miocita,

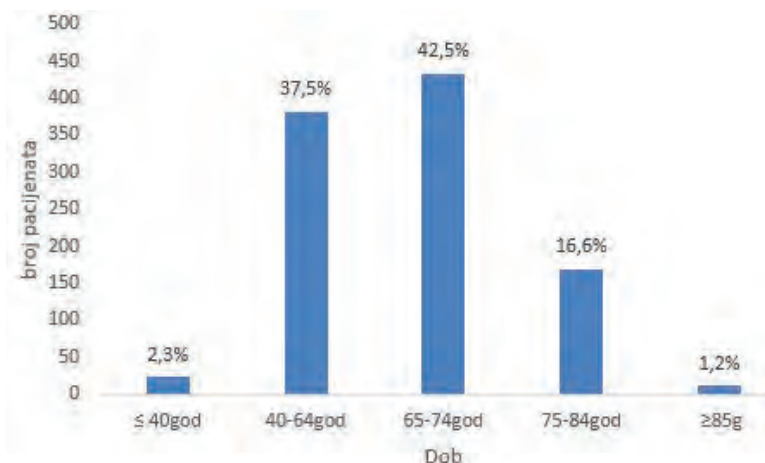
aktivacija fibroblasta i smanjenje mikrocirkulacije na nivou kostiju su navedeni kao mogući uzroci. Aktivacija različitih mehanizama imunološkog sistema i pojava autoimunosti takođe su dovedeni u vezu sa Long Kovid stanjem. (8) (9)

### Metode

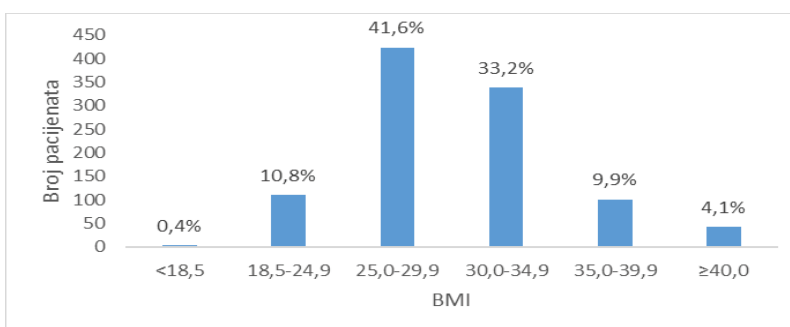
Istraživanje je obuhvatilo 1019 pacijenata oba pola, koji su u periodu od 01.04.2021.godine do 31.03.2022.g proveli pulmološku postKovid rehabilitaciju stacionarnog tipa na Odjeljenju XI Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka. Svi pacijenti su prethodno hospitalno liječeni zbog obostrane pneumonije u sklopu Kovid19 infekcije, što je bio kriterijum za prijem na rehabilitaciju.

### Rezultati

U navedenom uzorku bilo je 548 (53,8%) muškaraca. Prosječna starost pacijenata je bila ( $65,8 \pm 10,4$  god, min 21, max 91 god). Slika 1, Slika 2.

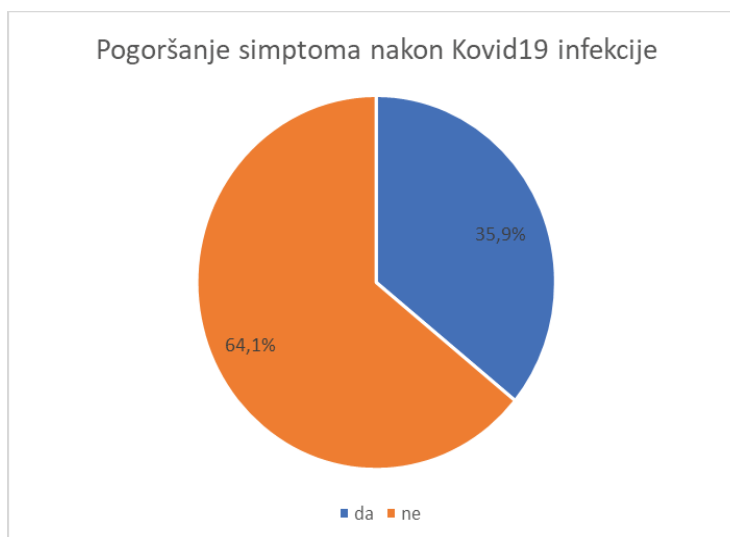


Slika 1: Distribucija pacijenata prema godinama starosti.



Slika 2. Distribucija pacijenata prema BMI.

Od ukupnog broja pacijenata, 780 (76,5%) je pri prijemu navelo barem jednu tegobu od strane muskuloskeletnog sistema. (Slika 3.)



Slika 3. Pogošanje muskuloskeletnih tegoba nakon Kovid19 infekcije





Bol u kičmi je dominantan simptom kod 47,8% pacijenata, najčešće bol u krsnom (26%) i vratnom dijelu kičme (14,4%). Od perifernih zglobova najčešće je zahvaćeno koljeno (17,2%), rame (10,5%) i kuk (6,7%). Bolove u skočnim zglobovima i stopalu navelo je 4,6%, a u ručnim zglobovima i šakama 4,3% pacijenata. Parestezije je imalo 5,5% pacijenata, mijalgije kod 5,1%, a vertiginozne smetnje kod 3,3% pacijenata.

### DISKUSIJA

Dosadašnja radovi su takođe ispitivali učestalost muskuloskletnih i reumatoloških simptoma kod pacijenata koji su imali Kovid19 infekciju. U početku je značajan broj radova pratio učestalost tegoba kod pacijenata koji imaju akutnu infekciju. (10) (11) (12) Kasnije je praćena pojava tegoba u funkciji vremena proteklog nakon infekcije. (13) Umor, artralgijska i mijalgija su najčešći simptomi kod preživjelih hospitalizovanih pacijenata 3 mjeseca i 6 mjeseci po završenom liječenju. (14) Jedna velika studija u SAD zaključila da je godinu dana nakon Kovid19 infekcije postoji povećan rizik od niza incidentnih neuroloških sekvela ne samo centralnog i perifernog nervnog sistema, nego i muskuloskletnih, kognitivnih i mentalnih poremećaja. (15)

### ZAKLJUČAK

Svakako da Kovid 19 infekcija ima multisistemske manifestacije i cijeli spektar različitih tegoba perzistira više mjeseci nakon bolesti. Prisustvo muskuloskletnih poremećaja, uključujući i one neurološke geneze značajno utiču na kvalitet života pojedinca, smanjuju produktivnost i povratak uobičajenom nivou aktivnosti prije obolijevanja. Bilo bi interesantno pratiti kako će se dalje kretati taj trend u funkciji vremena proteklog od infekcije, moguće i nakon reinfekcije virusom, kao i eventualno iznalaženje prediktivnih faktora brzine i stepena uspješnosti oporavka.

### LITERATURA

(1) Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends

- Immunol. 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779.
- (2) Pierce, Janet D.; Shen, Qiuhua; Cintron, Samantha A.; Hiebert, John B.. Post-COVID-19 Syndrome. Nursing Research 71(2):p 164-174, 3/4 2022. | DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565
- (3) Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. Int J Biol Sci. 2022 Jul 11;18(12):4768-4780. doi: 10.7150/ijbs.75056. PMID: 35874958; PMCID: PMC9305273.
- (4) Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, Cleemput I, Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022 Dec;54(1):1473-1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
- (5) Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2023 Apr 17;: PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201.
- (6) Boucas AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why severe COVID-19 patients are at greater risk of developing depression: a molecular perspective. The Neuroscientist. 2022 Feb;28(1):11-9.
- (7) Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, Frija-Masson J. Hyperventilation: a possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors?. Frontiers in physiology. 2021:1856.
- (8) Klein, J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Preprint at medRxiv10.1101/2022.08.09.22278592 (2022).
- (9) Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, Li S, Hong S, Zhang R, Xie J, Kornilov SA, Scherler K, Pavlovitch-Bedzyk AJ, Dong S, Lausted C, Lee I, Fallen S, Dai CL, Baloni P, Smith B, Duvvuri VR, Anderson KG, Li J, Yang F, Duncombe CJ, McCulloch DJ, Rostomily C, Troisch P, Zhou J, Mackay S, DeGottardi Q, May DH, Taniguchi R, Gittelmann RM, Klinger M, Snyder TM, Roper R, Wojciechowska G, Murray K, Edmark R, Evans S, Jones L, Zhou Y, Rowen L, Liu R, Chour W, Algren HA, Berrington WR, Wallick JA, Cochran RA, Micikas ME; ISB-Swedish COVID-19 Biobanking Unit; Wrin T, Petropoulos CJ, Cole HR, Fischer TD, Wei W, Hoon DSB, Price ND, Subramanian N, Hill JA, Hadlock J,



- Magis AT, Ribas A, Lanier LL, Boyd SD, Bluestone JA, Chu H, Hood L, Gottardo R, Greenberg PD, Davis MM, Goldman JD, Heath JR. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35216672; PMCID: PMC8786632.
- (10) Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Aug;57(4):653-662. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33393277.
- (11) Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen CV, Horbinski C, Deshmukh S. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021 Sep;50(9):1763-1773. doi: 10.1007/s00256-021-03734-7. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33598718; PMCID: PMC7889306.
- (12) Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020 Nov;41(11):3039-3056. doi: 10.1007/s10072-020-04708-8. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32935156; PMCID: PMC7491599.
- (13) Johnsen S, Sattler SM, Miskowiak KW, Kunalan K, Victor A, Pedersen L, Andreassen HF, Jørgensen BJ, Heebøll H, Andersen MB, Marner L, Hædersdal C, Hansen H, Ditlev SB, Porsbjerg C, Lapperre TS. Descriptive analysis of long COVID sequelae identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and non-hospitalised patients. *ERJ Open Res*. 2021 Aug 2;7(3):00205-2021. doi: 10.1183/23120541.00205-2021. PMID: 34345629; PMCID: PMC8091683.
- (14) Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):289-296. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34713356; PMCID: PMC8553494.
- (15) Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2406-2415. doi: 10.1038/s41591-022-02001-z. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36138154; PMCID: PMC9671811.

**Summary:** COVID 19 virus infection has symptoms not only on respiratory system, but also on many other organs and system of organs. One of them is musculoskeletal system. The aim of this paper is to investigate frequency of musculoskeletal symptoms in patients at postCovid rehabilitation. This study included 1019 in-patient persons, both sexes, rehabilitated at Institute for physical medicine and rehabilitation „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka during 01.04.2021. and 31.03.2022.g due to previously pneumonia caused by COVID 19 virus. Average age of these patients was (65,8 ±10,4 years). Of that number, 780 patients (76,5%) have at least one musculoskeletal symptom. Worsening earlier symptoms or first reporting of symptoms after Covid19 had 280 patients (35,9%). At first place was pain in the spine (47,8%), mostly in lumbal part of the spine. When they reported joint pain, it was in knee (17,2%), shoulder (10,5%) and hipp (6,7%). Weakness od lower limb muscles and walk difficulties had 15,9% patients. Paresthesia reported 5,5%, myalgia 5,1% and vertigo 3,3% patients. We can conclude that significant number of patients have musculoskeletal symptoms in spine, muscles and joints.

**Key words:** Covid19, musculoskeletal system, rehabilitation

\*Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka

Autor:

Drinka Stevandić

Mirka Kovačevića 49, Banja Luka

+ 387 65 544 743

Učestalost muskuloskeletnih tegoba kod pacijenata na pulmološkoj postKovid rehabilitaciji

## GEOPROSTORNA ANALIZA INCIDENCIJE I MORTALITETA OD KARCINOMA BRONHA U OKRUZIMA AP VOJVODINE

GEOSPATIAL ANALYSIS OF LUNG CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN DISTRICTS OF AP VOJVODINA

Darijo Bokan<sup>1</sup>, Bojan Zarić<sup>1,2</sup>, Tomi Kovačević<sup>1,2</sup>, Goran Stojanović<sup>1,3</sup>, Petar Simurdić<sup>1</sup>, Jelena Dekić Malbaša<sup>1,2</sup>

**Sažetak:Uvod:** Širom sveta, karcinom bronha je i dalje vodeći po incidenci i mortalitetu, sa 2,2 miliona novih slučajeva i predviđenih 1,8 smrtnih ishoda u 2020. godini. Karcinom bronha predstavlja skoro petinu (18,0%) svih smrtnih ishoda od karcinoma.

**Metodologija:** Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija za period 2010-2016 godine. Podaci o broju novoobolelih i broju umrlih pacijenata potrebni za analizu incidencije i mortaliteta prikupljeni su od lokalnih Instituta za javno zdravlje za svaki od sedam okruga. Za potrebe analize incidencije i mortaliteta prikupljeni su podaci od okružnih zavoda za javno zdravlje, Instituta za javno zdravlje Vojvodine i Republičkog zavoda za statistiku. Analizirani su podaci za ukupno 21915 pacijenata. Cilj istraživanja bio je izraditi detaljnu geoprostornu analizu incidencije i mortaliteta od karcinoma bronha na teritoriji AP Vojvodine.

**Rezultati:** Incidencija karcinoma bronha za muškarce iznosila je 118,9 na 100000 stanovnika, a za žene 43,3 na 100000 stanovnika. Standardizovana stopa incidencije karcinoma bronha za muškarce iznosila je 65,4 na 100000 stanovnika, a za žene 21,7 na 100000 stanovnika. Prema okruzima je postojala statistički značajna razlika ( $p=0,001$ ). Stopa mortaliteta od karcinoma bronha za muškarce iznosila 125,1 na 100000 stanovnika, a za žene 43,8 na 100000 stanovnika. Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha za muškarce iznosila 67,6 na 100000 stanovnika, a za žene 20,9 na 100000 stanovnika. Prema okruzima je postojala statistički značajna razlika ( $p=0,001$ ).

**Zaključak:** Utvrđenesu stope incidencije i mortaliteta, kao i da postoje značajne regionalne razlike u incidenciji i mortalitetu od karcinoma bronha na teritoriji AP Vojvodine.

**Ključne reči:** Incidencija, mortalitet, karcinom bronha, Vojvodina

### UVOD

Širom sveta karcinom bronha je vodeći tip karcinoma sa 2,2 miliona novoobolelih i 1,8 miliona smrtnih ishoda u 2020. godini (1). Stanovništvo Evrope, koje čini oko 9% svetske populacije, učestvuje sa čak 25% u strukturi obolelih od karcinoma bronha u svetu. Incidencija karcinoma pluća se razlikuje u regionima Evrope; najviša je u Istočnoj (49,3/100000) a najniža u Severnoj Evropi (34,0/100000) (2).

Visine incidencije karcinoma pluća se razlikuju po polu i oko dva puta su više kod muškaraca u odnosu na žene. Prosečne vrednosti incidencije u evropskom regionu iznose 65,2/100000 za muškarce, odnosno 26,4/100000 za žene. Najviša incidencija kod muškaraca se beleži u Istočnoj i Centralnoj Evropi (Mađarskoj, Srbiji, Grčkoj i Crnoj Gori), a najniža u Severnoj

(Švedskoj i Finskoj). Kod žena, najviša incidencija je zabeležena u Mađarskoj i u zemljama Severne Evrope (Danska, Island i Holandija), dok je najniža incidencija u zemljama Centralne Evrope (Rusiji, Ukrajini i Belorusiji) (3).

U Srbiji su vrednosti incidencije karcinoma bronha za žene (35,4/100.000) i muškarce (100,9/100.000) značajno više u odnosu na evropski prosek, dok su za muškarce tek neznatno niže u odnosu na Mađarsku (111,6/100.000), koja beleži najviše stope u Evropi. U Republici Srbiji se poslednjih nekoliko decenija beleži konstantan porast oboljevanja i umiranja od malignih tumora generalno. Kada je u pitanju karcinom bronha, u centralnoj Srbiji u poslednjih 5 godina, on je predstavljao vodeću malignu lokalizaciju i u oboljevanju i u umiranju muškog dela populacije, dok je kod žena bio na trećem mestu po učestalosti i



na drugom mestu kao uzrok umiranja, odmah iza karcinoma dojke (4-8).

Podaci o učestalosti obolevanja i umiranja od karcinoma bronha u Regionu Vojvodine nisu analizirani u dovoljnoj meri. Cilj rada je da utvrdimo i analiziramo učestalost obolevanja i umiranja od karcinoma bronha, kao i da sprovedemo geoprostornu analizu incidencije i mortaliteta po okruzima Vojvodine.

## MATERIJAL I METODE

Sprovedena je retrospektivna analiza učestalosti obolevanja i umiranja od karcinoma bronha i geoprostorna distribucija po okruzima u Vojvodini u periodu 2010-2016. godina.

Region Vojvodine čini sedam okruga: Južnobački, Severnobački, Srednjobanatski, Severnobanatski, Južnobanatski, Zapadnobački i Sremski, za koje su redom teritorijalno nadležni Institut za javno zdravlje Vojvodine, Zavod za javno zdravlje Sremska Mitrovica, Zavod za javno zdravlje Subotica, Zavod za javno zdravlje Zrenjanin, Zavod za javno zdravlje Kikinda, Zavod za javno zdravlje Pančevo, Zavod za javno zdravlje Sombori i Zavod za javno zdravlje Sremska Mitrovica.

Podaci o broju novoobolelih i broju umrlih od karcinoma bronha u posmatranom periodu su prikupljeni od teritorijalno nadležnih Instituta/Zavoda za javno zdravlje Vojvodine. U navedenom periodu registrovano je ukupno 21.915 obolelih od karcinoma bronha koji su u analizi raspoređeni u petogodišnje uzrasne kategorije prema polu.

U radu su računane sirove stope i standardizovane stope incidencije i mortaliteta izražene na 100.000 stanovnika. Standardizovane stope incidencije i mortaliteta predstavljaju fiktivne vrednosti, dobijene tehničkim postupkom uvođenja standardne populacije i pogodne su za poređenja sa drugim državama i regionima. U ovom istraživanju korišćena je standardna svetska populacija (ASR-

W). Na osnovu podataka prikupljenih na godišnjem nivou izračunata je aritmetička sredina posmatranog petogodišnjeg perioda za svaki okrug.

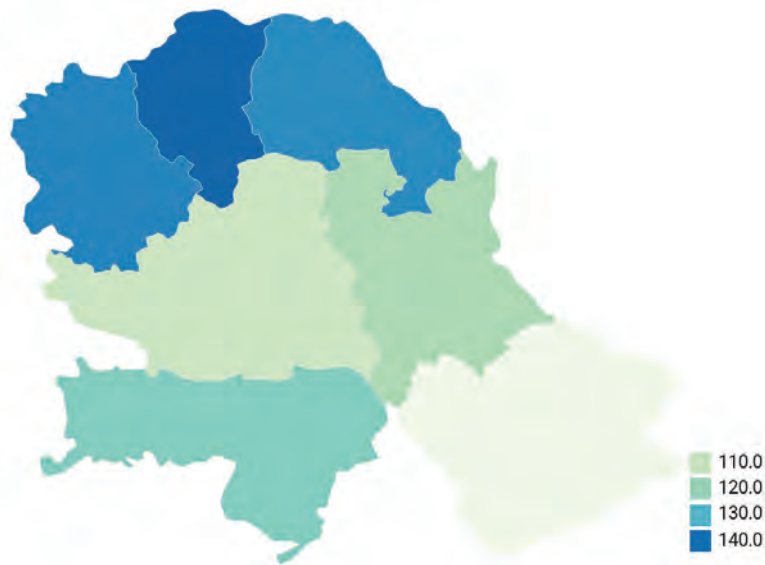
## STATISTIČKA ANALIZA

Za statističku obradu podataka korišćen je paket IBM SPSS Statistics 22. Analiza podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (medijana, aritmetička vrednost) i mera varijabiliteta (standardna devijacija, opseg vrednosti). Atributivna obeležja su prikazana korišćenjem frekvencija i procenata. Statistički značajnim je smatrana vrednost nivoa značajnosti  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

### PROSEČNA INCIDENCIJA OD KARCINOMA BRONHA KOD MUŠKE POPULACIJE ZA REGION VOJVODINE

Prosečna incidencija karcinoma bronha kod muške populacije u periodu 2010-2016. godina u Regionu Vojvodine je iznosila 118,9/100.000. U posmatranom petogodišnjem periodu najviša prosečna incidencija zabeležena je u Severnobačkom (141,5/100.000), zatim u Zapadnobačkom (137,2/100.000), Severnobanatskom (136,3/100.000), Sremskom (123,5/100.000), Srednjobanatskom (116,1/100.000), Južnobačkom (109,4/100.000), dok najniža zabeležena je u Južnobanatskom okrugu (101,2/100.000), (Mapa 1). Ustanovljena je statistički značajna razlika u visinama incidencije karcinoma bronha kod osoba muškog pola među okruzima u Vojvodini ( $p=0,003$ ). Analizom po okruzima, pokazano je da je incidencija u Severnobačkom okrugu značajno viša u odnosu na Južnobački ( $p=0,006$ ), Srednjobanatski ( $p=0,026$ ) i Južnobanatski okrug ( $p=0,001$ ).

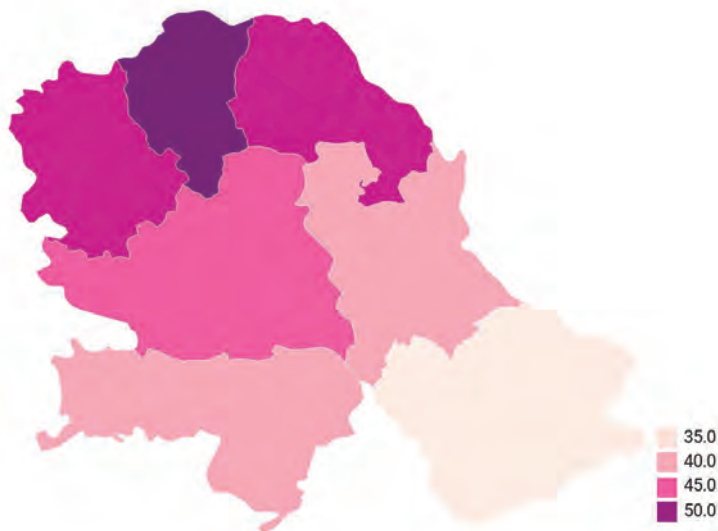


**Mapa 1.** Incidencija karcinoma pluća kod muške populacije za Region Vojvodine

**PROSEČNA INCIDENCIJA OD  
KARCINOMA BRONHA KOD ŽENSKE  
POPULACIJE ZA REGION VOJVODINE**

Prosečna incidencija karcinoma bronha kod osoba ženskog pola u Regionu Vojvodine u posmatranom periodu je iznosila 43,3/100.000. Najveća prosečna incidencija zabeležena je u Severnobačkom okrugu (51,5/100.000), zatim u Severnobanatskom (47,6/100.000), Zapadnobačkom (47,5/100.000), Južnobačkom (45,0/100.000),

Srednjobanatskom (40,2/100.000), Sremskom (40,1/100.000), dok je najniža zabeležena je u Južnobanatskom okrugu (34,23/100.000), (Mapa 2). Nije utvrđena statistički značajna razlika u visinama incidencije karcinoma bronha kod žena u posmatranom petogodišnjem periodu za Region Vojvodine. Analize prema okruzima pokazuju da je incidencija karcinoma bronha kod žena u Južnobanatskom okrugu značajno niža nego u Severnobačkom ( $p=0,006$ ), Zapadnobačkom ( $p=0,032$ ) i Severnobanatskom ( $p=0,030$ ) okrugu.

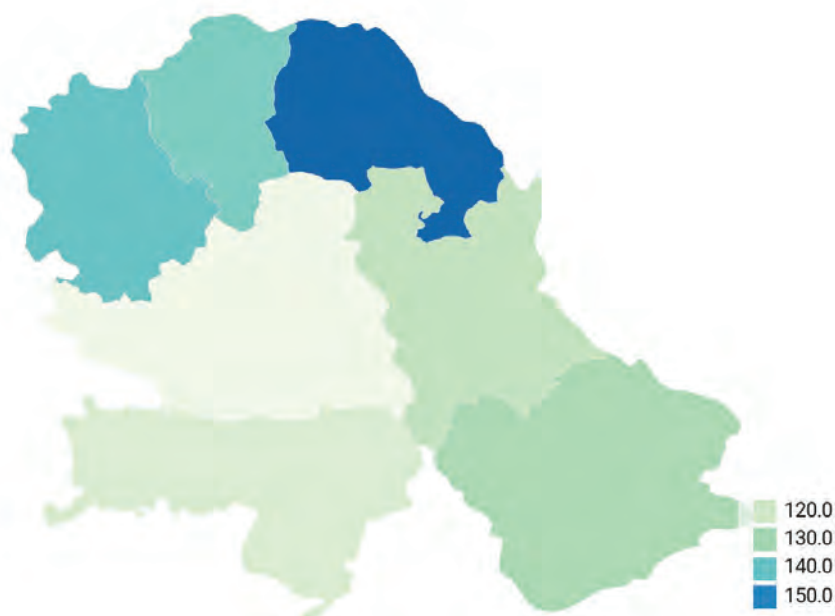


**Mapa 2.** Incidencija karcinoma pluća kod ženske populacije za Region Vojvodine

### PROSEČAN MORTALITET OD KARCINOMA BRONHA KOD MUŠKE POPULACIJE ZA REGION VOJVODINE

Prosečan mortalitet za Region Vojvodine za period 2010-2016. godina kod muške populacije iznosio je 125,1/100.000. Najveći prosečan mortalitet zabeležen je u Severnobačkom okrugu (154,3/100.000), zatim u Severnobačkom (139,8/100.000), Zapadnobačkom (136,6/100.000), Južnobačkom (128,4/100.000), Srednjobanatskom

(123,1/100.000), Sremskom (117,9/100.000), dok je najniži zabeležen u Južnobačkom okrugu (113,0/100.000), (Mapa 3). Među okruzima u Vojvodini postoji statistički značajna razlika u prosečnom mortalitetu od karcinoma bronha kod muške populacije ( $p=0,000$ ). Prosečan mortalitet u Severnobačkom okrugu statistički je značajno viši u odnosu na Južnobački ( $p=0,000$ ), Srednjobanatski ( $p=0,000$ ), Južnobačkom ( $p=0,000$ ), Sremski ( $p=0,000$ ), Severnobački ( $p=0,018$ ) i Zapadnobački okrug ( $p=0,004$ ).



*Mapa 3. Mortalitet od karcinoma pluća kod muške populacije za Region Vojvodine*

### PROSEČAN MORTALITET OD KARCINOMA BRONHA KOD ŽENSKE POPULACIJE ZA REGION VOJVODINE

Prosečan mortalitet za Region Vojvodine u posmatranom periodu kod ženske populacije iznosio je 43,8/100.000. Najviši prosečan mortalitet zabeležen je u Severnobačkom (52,2/100.000), zatim u Zapadnobačkom (47,6/100.000), Severnobačkom (46,6/100.000), Južnobačkom (44,0/100.000), Južnobačkom (43,2/100.000), Srednjobanatskom (39,7/100.000) dok je najniži u Sremskom okrugu (37,9/100.000) (Mapa 4). Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnom

mortalitetu od karcinoma bronha kod ženske populacije među okruzima Vojvodine ( $p=0,003$ ). Analiza prema okruzima pokazala je da je prosečan mortalitet u Severnobačkom okrugu značajno viši u odnosu na Južnobački ( $p=0,021$ ), Srednjobanatski ( $p=0,012$ ) i Sremski okrug ( $p=0,000$ ). Sa druge strane, prosečan mortalitet u Sremskom okrugu je, osim u odnosu na Severnobački okrug, statistički značajno niži nego u Zapadnobačkom ( $p=0,007$ ) i Severnobačkom okrugu ( $p=0,003$ ).



Mapa 4. Mortalitet od karcinoma pluća kod ženske populacije za Region Vojvodine

**PROSEČNA STOPA INCIDENCIJE  
KARCINOMA BRONHA  
STANDARDIZOVANA ZA SVETSKU  
POPULACIJU (ASR-W) ZA REGION  
VOJVODINE**

Prosečna standardizovana stopa incidencije za Region Vojvodine za period 2010-2016. godina kod muške populacije iznosila je 65,4/100.000. Najviša prosečna standardizovana stopa incidencije

zabeležena je u Severnobačkom (76,1/100.000), dok je najniža zabeležena u Južnobačkom okrugu (55,5/100.000). Prosečna standardizovana stopa incidencije kod ženske populacije iznosila je 21,7/100.000. Najviša prosečna standardizovana stopa incidencije zabeležena je u Severnobačkom okrugu (24,6/100.000), dok je najniža zabeležena u Južnobačkom okrugu (18,0/100.000), (Grafikon 1).

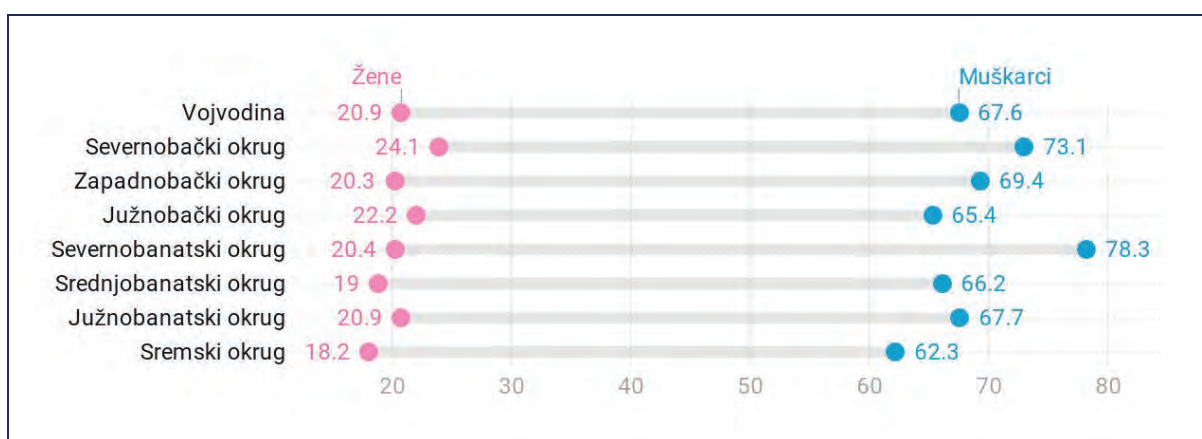


Grafikon 1. Prosečna stopa incidencije karcinoma bronha standardizovana za svetsku populaciju (ASR-W) za region Vojvodine

## PROSEČNA STOPA MORTALITETA OD KARCINOMA BRONHA STANDARDIZOVANA ZA SVETSKU POPULACIJU (ASR-W) ZA REGION VOJVODINE

Prosečna standardizovana stopa mortaliteta za Region Vojvodine za period 2010-2016. godina kod muške populacije iznosila je 67,6/100.000 stanovnika. Najviša prosečna standardizovana stopa

mortaliteta zabeležena je u Severnobanatskom (78,3/100.000), dok je najniža zabeležena u Sremskom okrugu (62,3/100.000). Prosečna standardizovana stopa mortaliteta kod ženske populacije iznosila je 20,9/100.000 stanovnika. Najviša prosečna standardizovana stopa mortaliteta zabeležena je u Severnobačkom (24,1/100.000), dok je najnižazabeležena u Sremskom okrugu (18,0/100.000), (Grafikon 2).



**Grafikon 2.** Prosečna stopa mortaliteta od karcinoma bronha standardizovana za svetsku populaciju (ASR-W) za region Vojvodine

## DISKUSIJA

Utvrđivanje demografskih karakteristika populacije koja najčešće oboljeva od karcinoma bronha jedan je od osnovnih uslova adekvatnog organizovanja primarne i sekundarne prevencije. Nacionalni epidemiološki profili za karcinom bronha pokazuju značajne razlike, koje su odraz nejednake izloženosti faktorima rizika, ekonomskih uslova, načina života i pristupa nezi i skriningu (9).

Prema rezultati istraživanja Breja i saradnika, standardizovane stope incidencije karcinoma bronha u populaciji muškaracabile su najniže u Severnoj Evropi (34,0/100.000), zatim u Južnoj (43,1/100.000) i Zapadnoj (43,3/100.000), dok je najviša zabeležena u Istočnoj Evropi (49,3/100000). U istom istraživanju, posmatrano po

državama Evrope, najviša incidencija karcinoma bronha zabeležena je u Mađarskoj (77,4/100.000). Stopa incidencije, standardizovana na isti način kao i u istraživanju Breja i saradnika, za ceo Region Vojvodine iznosila je 65,2/100.000, dok je u Severnobačkom okrugu, koji je geografski najbliže Mađarskoj, iznosila 76,1/100.000. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je u svim okruzima u Vojvodini standardizovana stopa incidencije karcinoma bronha kod muške populacije znatno viša u odnosu na bilo koji region Evrope. Stopa incidencije karcinoma bronha kod žena je najniža u Istočnoj Evropi (11,9/100.000), izuzev u Mađarskoj gde se beleži visoka incidencija i kod ženske populacije (40,0/100.000). Za žene najviša incidencija se beleži u Severnoj (26,9/100.000) i Zapadnoj (25,7/100.000), dok je nižu u Južnoj Evropi (15,7/100.000)(6). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je standardizovana stopa



incidencije kod ženske populacije za Region Vojvodine niža u poređenju sa Severnom i Zapadnom Evropom, ali je viša u odnosu na Južnu Evropu.

Ferlej i saradnici su 2018. godine objavili istraživanje u kom su analizirali stope incidencije i mortaliteta od karcinoma bronha standardizovane za evropsku populaciju. Autori navode da je incidencija karcinoma bronha u Centralnoj i Istočnoj Evropi za mušku populaciju 71,5/100.000, a za žensku 17,1/100.000 stanovnika. Mađarska je i prema ovom istraživanju bila država sa najvećom incidencijom karcinoma bronha i za muškarce (111,6/100.000) i za žene (58,6/100.000). Prema rezultatima istog istraživanja, incidencija karcinoma bronha u Srbiji je za muškarce iznosila 100,9/100.000, a za žene 42,8 /100.000 (3). Detaljnije analizirajući incidenciju karcinoma bronha u Istočnoj Evropi za mušku populaciju, države sa najvišom incidencijom su: Slovačka (79,7/100.000), Poljska (78,5/100.000), Belorusija (78,2/100.000), Rumunija (72,8/100.000), Moldavija (71,3/100.000) i Bugarska (71,1/100.000) (3). Poredeći sa rezultatima našeg istraživanja, samo je u Južnobanatskom okrugu incidencija kod muškaraca bila slična kao u zemljama Istočne Evrope, dok u svim ostalim okruzima, kao i u celom Regionu Vojvodine, incidencije znatno više nego u zemljama Istočne Evrope. Poredeći rezultate našeg istraživanja sa rezultatima Ferleja i saradnika za Istočnu Evropu kod ženske populacije, osim u Poljskoj, gde standardizovana stopa incidencije od 35,4/100.000 bila približna pojedinim okruzima u Vojvodini, u svim ostalim zemljama standardizovana stopa incidencije je niža nego u Regionu Vojvodine.

Incidencije karcinoma bronha u zemljama Južne Evrope bile su najniže u Italiji (muškarci 52,7/100.000, žene 23,3/100.000), Albaniji (muškarci 56,2/100.000, žene 10,5/100.000), Sloveniji (muškarci 68,5/100.000, žene 29,7/100.000). Visoke vrednosti beleže se u Hrvatskoj (muškarci 75,6/100.000, žene 25,8/100.000), Makedoniji (muškarci 79,0/100.000, žene 20,0/100.000), Bosni i Hercegovini (muškarci 89,4/100.000, žene 19,3/100.000), Crnoj Gori (muškarci 89,5/100.000, žene 26,8/100.000), dok su najviše u Grčkoj (muškarci 99,0/100.000, žene 23,5/100.000) (3). Incidencija karcinoma bronha u

Regionu Vojvodine u muškoj populaciji, osim u Grčkoj, viša je nego u svim ostalim zemljama Južne Evrope. U ženskoj populaciji incidencija karcinoma bronha u Regionu Vojvodine slična je kao u Sloveniji i Hrvatskoj, a znatno viša u odnosu na ostale zemlje Južne Evrope (3).

Ferlej i saradnici navode da stopa mortaliteta od karcinoma bronha u Evropi u muškoj populaciji iznosi 55,0/100.000, a u ženskoj populaciji 19,1/100.000 (3). Isti autori navode da stopa mortaliteta od karcinoma bronha u Centralnoj i Istočnoj Evropi u muškoj populaciji iznosi 64,5/100.000, a u ženskoj populaciji 13,6/100.000. Mađarska je zemlja sa najvećom stopom mortaliteta od karcinoma bronha (91,7/100.000 u muškoj i 44,3/100.000 u ženskoj populaciji). Prema istom istraživanju stopa mortaliteta od karcinoma bronha u Srbiji za muškarce iznosi 88,1/100.000, a za žene 31,1/100.000 (7). Prema našem istraživanju, stopa mortaliteta u muškoj populaciji u Regionu Vojvodine je viša u poređenju sa Centralnom i Istočnom Evropom, čak viša i u poređenju sa Mađarskom, dok je stopa mortaliteta u ženskoj populaciji u Regionu Vojvodine niža u odnosu na Mađarsku, približna stopama u Centralnoj Srbiji i znatno viša u odnosu na prosek Centralne i Istočne Evrope.

Stope mortaliteta karcinoma bronha u pojedinim državama Centralne i Istočne Evrope bile su najniže u Češkoj Republici (46,7/100.000 u muškoj populaciji i 19,8/100.000 u ženskoj) a najviše u Poljskoj (74,3/100.000 u muškoj populaciji i 30,7/100.000 u ženskoj) (3). Prema našem istraživanju, stopa mortaliteta muškaraca u Regionu Vojvodine je viša nego u svim zemljama Centralne i Istočne Evrope, dok je stopa mortaliteta žena približna kao u Poljskoj i znatno viša u odnosu na prosek ostalih zemalja Centralne i Istočne Evrope.

Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha u Severnoj Evropi u muškoj populaciji iznosi 39,2/100.000, a u ženskoj populaciji 27,8/100.000 (3). Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha u muškoj populaciji u Regionu Vojvodine je bila viša nego u zemljama Severne Evrope. U ženskoj populaciji, standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha u Regionu Vojvodine slična je većini



zemalja Skandinavije i Velikoj Britaniji, a viša u odnosu na ostale zemlje Severne Evrope.

Prosečna standardizovana stope mortaliteta u Južnoj Evropi kod muškaraca iznosi 54,6/100.000, a kod žena 16,8/100.000 stanovnika. Najniže stope mortaliteta u zemljama u okruženju beleže se u Italiji (u muškoj populaciji 44,8/100.000, u ženskoj 17,2/100.000), a više su u Hrvatskoj (u muškoj populaciji 74,0/100.000, u ženskoj 21,7/100.000), Crnoj Gori (u muškoj populaciji 75,1/100.000, u ženskoj populaciji 18,8/100.000), u Bosni i Hercegovini (u muškoj populaciji 79,0/100.000, u ženskoj 16,2/100.000). Najviše standardizovane stope mortaliteta u Južnoj Evropi beleže se u Grčkoj (u muškoj populaciji 81,1/100.000, u ženskoj 17,5/100.000). Prema rezultatima našeg istraživanja, standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha u muškoj i ženskoj populaciji u Regionu Vojvodine viša je nego u svim ostalim zemljama Južne Evrope.

Standardizovana stopa incidencije karcinoma bronha, na nivou centralne Srbije je 2020. godine iznosila 57,0/100.000 za muškarce i 22,4/100.000 za žene. Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha na nivou centralne Srbije iznosila je 51,3/100.000 za muškarce i 17,3/100.000 za žene (4). Rezultati našeg istraživanja za 2020. godinu pokazuju da je u Regionu Vojvodine zabeležena viša standardizovana stopa incidencije u muškoj populaciji nego u Centralnoj Srbiji, dok je u ženskoj populaciji standardizovana stopa incidencije u Regionu Vojvodine bila niža nego u Centralnoj Srbiji. Sa druge strane, poredeći rezultate stope mortaliteta za 2015. godinu, u Regionu Vojvodine su zabeležene više standardizovane stope mortaliteta i u muškoj i ženskoj populaciji u odnosu na Centralnu Srbiju (4).

## ZAKLJUČAK

Analiza incidencije i mortaliteta od karcinoma bronha na teritoriji AP Vojvodine za muškarce i žene pokazala je da su navedene stope među najvišima u Evropi. Utvrđeno je da postoje značajne

regionalne razlike u incidenciji i mortalitetu od karcinoma bronha na teritoriji AP Vojvodine.

## LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanas A, Eberle A, Grimsrud TK et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: results from the EURO CARE 5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51:2242–53.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;1-32.
4. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanas A, Eberle A, Grimsrud TK et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: results from the EURO CARE 5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51:2242–53.
5. Maligni tumori u Republici Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2020.
6. Maligni tumori u Republici Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2016.
7. Maligni tumori u Republici Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2017.
8. Maligni tumori u Republici Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2018.
9. Maligni tumori u Republici Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2019.
10. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749–1768.

---

**Summary:Introduction:** Lung cancer remains the leading cause of cancer incidence and mortality, with 2.2 million new lung cancer cases and 1.8 million deaths predicted in 2020. **Methodology:** For the purpose of this retrospective study we collected data of 21915 patients from seven Public Health Institutes, one for each district and Statistical Office of Republic of Serbia. Data were categorized by five-year age groups during 2010–2016. The objective was to analyze the incidence and mortality rates of lung cancer in the region of Vojvodina. Incidence and mortality rates were directly age-standardized to the World and Europe Standard Population.

**Results:** The incidence rate was 118.9 per 100000 for males and 43.3 per 100000 for women. The standardized incidence rate was 65.4 per 100000 for males and 21.7 per 100000 for females. There was a statistically significant difference by districts ( $p = 0.001$ ). Mortality rate was 125.1 per 100000 for males and 43.8 per 100000 for females. The standardized mortality rate was 67.6 per 100000 for males and 20.9 per 100000 for females. There was also a statistically significant difference by district ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Incidence and mortality rates data were analyzed for the territory of Vojvodina, and it was found that there were significant regional differences.

**Key words:** Incidence, Mortality, Lung Cancer, Vojvodina

---

<sup>1</sup>*Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija*

<sup>2</sup>*Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija*

<sup>3</sup>*Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akademija Novi Sad, Srbija*

*Darijo Bokan  
Put doktora Goldmana 4  
21204 Sremska Kamenica  
+381693355871  
darjobokan@gmail.com*



## KORELACIJA INICIJALNIH VREDNOSTI D-DIMERA SA STEPENOM HIPOKSEMIJE KOD MLADIH HOSPITALIZOVANIH BOLESNIKA SA COVID-19 PNEUMONIJOM

CORRELATION OF INITIAL D-DIMER VALUES WITH DEGREE OF HYPOXEMIA IN YOUNGER HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA

**Desa Nastasijević Borovac\***, **Borislav Božanić\***, **Tatjana Pejčić\*§**, **Lidija Ristić\*§**, **Ivana Stanković\*§**, **Marija Topalović\***, **Miodrag Vrbčić\*¶**, **Milan Rančić\*§**, **Milan Radović\***

**Sažetak:** *Uvod:* Covid-19 pneumonija je udružena sa visokim stepenom inflamacije, nekontrolisanim antiinflamatornim odgovorom, oštećenjem alveolokapilarne membrane i disbalansom koagulacije. Poznato je da su vrednosti D-dimera povišene kod starijih bolesnika i kod prisustva pridruženih bolesti, dok kod mlađih bolesnika pri prijemu mogu biti posredni pokazatelj stepena oštećenja alveolokapilarne membrane, i stepena posledične hipoksemije. Kao cilj rada postavili smo ispitivanje korelacije inicijalnih vrednosti D-dimera i stepena težine Covid-19 pneumonije.

**Metode:** Retrospektivno su analizirane vrednosti D-dimera unutar prvih 24h hospitalizacije kod 100 bolesnika (74 muškaraca i 26 žena) sa potvrđenom Covid-19 pneumonijom, mlađih od 65 godina. Bolesnici su podeljeni u grupe u zavisnosti od stepena težine pneumonije i primenjenog kiseoničnog moda: Grupa I (n=30) (bez kiseonične terapije), Grupa II (n=37) (kiseonična terapija do 25l/min) i Grupa III (n=33) (Neinvazivna ventilacija, High Flow, Mehanička ventilacija). Kontrolnu grupu je činilo 30 bolesnika sa potvrđenim COVID-19 bez Covid-19 pneumonije. D-dimer je određivan kvantitativnom lateks metodom (<230ng/mL).

**Rezultati:** Srednja vrednost D-dimera kod svih bolesnika iznosi  $470.33 \pm 429.18$  ng/mL. Najniže vrednosti D-dimera su izmerene u Kontrolnoj grupi ( $192.57 \pm 39.76$  ng/mL) i u Grupi I ( $221.96 \pm 83.51$  ng/mL), a najviše u Grupi III ( $932.75 \pm 578.91$  ng/mL) ( $p < 0.005$ ). Utvrđena je statistički značajna umerena korelacija ( $r = 0,677$ ) vrednosti D-dimera i stepena težine Covid-19 pneumonije u zavisnosti od moda primenjene kiseonične terapije ( $p < 0.001$ ).

**Zaključak:** Inicijalne vrednosti D-dimera kod mlađih bolesnika korelišu sa stepenom težine Covid-19 pneumonije.

**Ključne reči:** Covid-19 pneumonija, D-dimer, mlađi bolesnici, hipoksemija

### UVOD

Covid-19 pneumonija predstavlja pneumoniju kod bolesnika sa potvrđenim pozitivnim Ag ili RT-PCR SARS-CoV-2 testom, uz isključenje etiologije druge bolesti.

Pri ulasku u organizam virus SARS-CoV-2 prolazi kroz sluzokožu nosa i larinksa, a potom ulazi u pluća preko bronhijalne i alveolarne sluzokože [1]. Receptor ACE2 je identifikovan kao funkcionalni receptor za SARS-CoV-2 [2]. Preko njega se pokreće inflamatorni put koji uključuje NF- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B), transduktor signala IL-6 i aktivator proteina transkripcije 3 (IL-6-STAT3) (Signal Transducer and Activator of Transcription), posebno u neimunološkim ćelijama (endotelne i epitelne ćelije) [3]. Ćelije imuniteta se povremeno aktiviraju da spreče prodor i širenje virusa. Poremećaj ove barijere omogućava da tečnost koja je bogata proteinima uđe u alveole, da se akumulira

u alveolarnim prostorima i tako naruši razmenu gasova [3]. Ako je imunološka odbrana bolesnika u akutnoj fazi upale pluća efikasna, i nema prisustva više pridruženih bolesti, virus se može efikasno suprimirati što vodi fazi oporavka. Ako je bolesnik stariji životne dobi, ili je imunokompromitovan, ili ima pridružene bolesti (hipertenzija i dijabetes), imunološki sistem ne može efikasno da kontroliše virus u akutnoj fazi pa se razvija teža forma bolesti. Kod bolesnika sa teškom formom bolesti broj T i B limfocita je dodatno snižen, dok vrednosti inflamatornih citokina i D-dimera nastavljaju da rastu [4].

Povišene vrednosti D-dimera se povezuju sa širokim spektrom imunoloških odgovora na infekciju SARS-CoV-2, uključujući porast proinflamatornih citokina (IL-2R, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ ), proteina akutne faze (CRP, fibrinogen, feritin i albumin) i indikatora infekcije i inflamacije (prokalcitonin, globulin, leukociti, neutrofilni,



limfociti - CD4+ i CD8+ T ćelije). Vezivanje proteina šiljaka SARS-CoV-2 za ACE2 receptore u respiratornim epitelnim ćelijama domaćina utiče na zaštitnu osovinu (mehanizam) ACE2/Ang1. Posledično dolazi do povećane ekspresije PAI-1 (*Plazminogen aktivatora inhibicije - 1*) [5]. Citokini pojačavaju produkciju fibrinogena, tripsina i tkivnog faktora i inhibišu sintezu negativnih proteina (albumin). Matriks-metaloproteinaze, aktivirane tripsinom, razgrađuju bazalnu membranu i intersticijalni ekstracelularni matriks. Oštećenje endotela se javlja u inficiranim kapilarima što pokreće lokalno hiperkoagulabilno stanje. [5, 6]. Hipoksija, koja je utvrđena kod bolesnika sa teškim oblikom *Covid-19* pneumonije, može dodatno da stimuliše trombozu, ne samo povećanjem viskoziteta krvi, već i putem signalnog puta koji zavisi od faktora transkripcije [7, 8].

Patogeneza infekcije SARS-CoV-2 i posledični porast D-dimera predstavljaju jednu izuzetno složenu višesmernu interakciju. Efekti neravnomerne koagulacije i fibrinolize u plućnom parenhimu su tada regulisani različitim inflamatornim citokinima. Agresivan proinflamatorni i nedovoljno kontrolisan antiinflamatorni odgovor domaćina izaziva disfunkciju endotelne ćelije i prekomerno stvaranje trombina. Disbalans koagulacije u infekciji predstavlja osnovne mehanizme u nastajanju disfunkcije organa i hipoksemije [9, 10]. Infekcijom izazvana disfunkcija endotelne ćelije dovodi do prekomernog stvaranja trombina i suprimira fibrinolizu izazivajući hiperkoagulabilno stanje [10-12]. Smatra se da tokom oštećenja plućnog parenhima, kod životno ugroženih bolesnika sa COVID-19, postoji okluzija i formiranje mikrotromboze u plućnim kapilarima. Povišene vrednosti D-dimera se povezuju sa povišenim rizikom za nastajanje komplikacija tokom lečenja [13].

Starije osobe fiziološki imaju lako povišene vrednosti D-dimera. Stanja kao što su embolija, duboka venska tromboza, infarkt miokarda, prelomi praćena su visokim vrednostima D-dimera.

Smrtnost od SARS-CoV-2 infekcije na globalnom nivou iznosi 0,998%. Najveći broj umrlih ima jednu ili više pridruženih bolesti i starije je životne dobi, ali je evidentno da je 4,5% umrlih bolesnika mlađe od 65 godina i bez pridruženih bolesti [14]. Navedeno je razlog istraživanja značaja vrednosti D-dimera kod mlađih osoba sa COVID-

19, kod kojih se očekuje da povišene vrednosti D-dimera predstavljaju, u najvećoj meri, rezultat neuravnoteženosti proinflamatornog i antiinflamatornog odgovora i posledičnog disbalansa koagulacije.

## CIL RADA

Utvrđiti korelaciju inicijalnih vrednosti D-dimera i stepena težine *Covid-19* pneumonije kroz stepen hipoksemije (i primenjene kiseonične terapije) kod mlađih hospitalizovanih bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom.

## METODE

Sprovedena je retrospektivna analiza izmerenih inicijalnih vrednosti D-dimera kod 100 mlađih bolesnika (starosti od 18 do 65 godina) sa dokazanom *Covid-19* pneumonijom. Svi ispitivani bolesnici su imali pozitivan Ag ili RT-PCR SARS-CoV-2 test. Bolesnici su lečeni u Kovid objektima UKC Niš od novembra 2020. do novembra 2021. godine. Kontrolnu grupu je činilo 30 bolesnika sa pozitivnim Ag ili RT-PCR SARS-CoV-2 testom, bez *Covid-19* pneumonije, koji su antivirusnim lečenju preko Dnevne bolnice Klinike za infektivne bolesti UKC Niš.

Isključni kriterijumi: 1. Utvrđena embolija, tromboza ili duboka venska tromboza neposredno pre hospitalizacije; 2. Upotreba oralne antikoagulantne terapije zbog embolije, tromboze i trombo-flebitisa utvrđenih u poslednjoj godini dana; 3. Prelom, infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult, hemodijaliza kao osnovni uzrok hospitalizacije u Kovid bolnici.

U zavisnosti od stepena težine bolesti i protoka primenjene kiseonične terapije bolesnici su podeljeni u sledeće grupe:

- **Kontrolna Grupa:** Bolesnici sa pozitivnim Ag ili RT-PCR SARS-CoV-2 testom, bez *Covid-19* pneumonije, lečeni preko Dnevne bolnice Klinike za infektivne bolesti UKC Niš;
- **Grupa I:** Bolesnici sa *Covid-19* pneumonijom koji tokom hospitalizacije nisu imali indikacije za kiseoničnom terapijom (SpO<sub>2</sub> > 93%);



- **Grupa II:** Bolesnici sa *Covid-19* pneumonijom koji su tokom hospitalizacije dobijali kiseoničnu terapiju preko maske ili nazalnog katetera (najveći protok do 25 L/min);
- **Grupa III:** Bolesnici sa *Covid-19* pneumonijom sa inicijalnom i/ili kasnije razvijenom hipoksemijom, koji zahtevaju primenu HF (*High Flow*), ili NIV – (aparatus za neinvazivnu ventilaciju) ili MV (mehaničku ventilaciju).

D-dimer je određivan u prvih 24 sata hospitalizacije, kvantitativnom lateks metodom u hematološkoj laboratoriji Klinike za hematologiju UKC Niš. Referentne vrednosti D-dimera su niže od 230 ng/ml.

Statistička obrada dobijenih rezultata izvršena je u programu *MedCalc*. Rezultati su prezentovani kao srednje vrednosti  $\pm$  standardna devijacija i kao medijane. Za testiranje razlike između medijana korišćen je *Mann-Whitney Rank Sum* test. Korelacija je prikazana *Pierson-ovim* testom korelacije. Statistička validnost rezultata izražena je na osnovu standardnih nivoa verovatnoće za  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$  i  $p < 0.001$ .

## REZULTATI

Svi ispitivani bolesnici su imali Ag ili RT-PCR SARS-CoV-2 pozitivan test. Ispitivano je 100 bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom prosečne starosti  $52.62 \pm 9.93$  (od 26 do 65 godina) i 30 bolesnika sa potvrđenom COVID-19 infekcijom bez *Covid-19* pneumonije, prosečne starosti  $43,56 \pm 11,48$  (od 21 do 63 godina) (**Kontrolna Grupa**). U ispitivanoj grupi bolesnika dominirale su osobe muškog pola (70%) (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Distribucija analiziranih bolesnika u zavisnosti od primenjene kiseonične terapije i prisustva *Covid-19* pneumonije

Kod svih bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom inicijalno izmerena vrednost D-dimera iznosi  $470.33 \pm 429.18$  ng/mL, sa medijalnom od 330.0 ng/mL (max. 3156,0 mg/ml, min 95,0 ng/ml). U **Kontrolnoj grupi** vrednosti D-dimera su statistički značajno niže ( $p < 0.001$ ) i iznose  $192.57 \pm 39.76$  ng/mL (medijana 195.0 ng/mL).

Bolesnici sa *Covid-19* pneumonijom su podeljeni u grupe u zavisnosti od stepena težine bolesti i

primenjene kiseonične terapije. Izmerena vrednost D-dimera u **Grupi I** iznosi  $221.96 \pm 83.51$  ng/mL, sa medijanom od 211.00 ng/mL i statistički je značajno niža u odnosu na **Grupu II** ( $597.11 \pm 251.13$  ng/mL, sa medijanom od 488.00 ng/mL) ( $p < 0,001$ ). Vrednosti D-dimera u **Grupi III** iznose  $932.75 \pm 578.91$  ng/mL (medijana 950 ng/mL) i statistički su značajno više u odnosu na **Grupu II** ( $p = 0.0078$ ) i **Grupu I** ( $p < 0,001$ ) (**Grafikon 1**). Bolesnici u **Grupi II** imaju više nego dvostruko više vrednosti D-dimera u odnosu na bolesnike iz **Grupe I** i **Kontrolne grupe** (488,00 ng/mL vs. 211.00 ng/mL vs. 195.0 ng/mL, redom). Bolesnici iz **Grupe III** imaju dvostruko više vrednosti D-dimera u odnosu na **Grupu II** (950ng/mL vs. 488.00 ng/mL) i četverostruko veće vrednosti u odnosu na bolesnike iz **Grupe I** (950ng/mL vs. 211.00 ng/mL).

**Grafikon br.1.** Vrednosti D-dimera u kontrolnoj grupi i kod bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom u zavisnosti od primenjene kiseonične terapije

Utvdili smo statistički značajnu korelaciju ( $r = 0,677$ ) između vrednosti D-dimera i stepena težine *Covid-19* pneumonije u zavisnosti od moda primenjene kiseonične terapije ( $p < 0.001$ ) (**Grafikon 2**).

**Grafikon br. 2.** Korelacija vrednosti D-dimera sa stepenom težine *Covid-19* pneumonije

## DISKUSIJA

U našoj ispitivanoj grupi bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom bilo je više bolesnika muškog pola (70%) što je u skladu sa rezultatima drugih autora, posebno u populaciji pacijenata lečenih na odeljenju intenzivne nege [15-18]. Guan i saradnici su po prvi put ukazali na korelaciju između abnormalnih nivoa D-dimera i stepena težine COVID-19. Autori nalaze da su vrednosti D-dimera statistički značajno više kod bolesnika sa težim oblikom bolesti, u odnosu na bolesnike sa blagim i umerenim oblikom bolesti [1]. Huang i saradnici su utvdili da su vrednosti D-dimera pri prijemu bile statistički značajno više kod bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom koji su lečeni na odeljenju intenzivne nege, u odnosu na bolesnike lečene na kliničkom odeljenju (2,4  $\mu$ g/mL vs 0,5 mg/L) [15]. Alshrani i saradnici su utvdili da su vrednosti D-dimera statistički značajno bile više u

grupi bolesnika muškog pola, grupi bolesnika starijih od 50 godina i grupi bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom *Covid-19* pneumonije [16].

Hai-Han sa saradnicima je retrospektivno analizirao 1561 bolesnika sa COVID-19. Kod bolesnika sa težom kliničkom slikom, tahipnejom, pneumonijom i hipoksemijom ( $SpO_2 < 90\%$ ) zabeležen je više nego trostruki porast vrednosti D-dimera ( $1,8 \mu\text{g/mL}$ ). Bolesnici sa lakšom kliničkom slikom su imali granične vrednosti D-dimera ( $0,5 \mu\text{g/mL}$ ) [17]. Xu i saradnici su kod bolesnika sa teškom kliničkom slikom *Covid-19* pneumonije (bez prethodnih komorbiditeta) utvrdili četiri puta više vrednosti D-dimera u odnosu na bolesnike sa lakšom kliničkom slikom ( $2,3 \mu\text{g/mL}$  vs  $0,5 \mu\text{g/mL}$ ) [18].

Tang i saradnici su utvrdili tri i po puta više vrednosti D-dimera kod bolesnika sa teškom formom *Covid-19* pneumonije sa letalnim ishodom, u odnosu na bolesnike sa povoljnim tokom bolesti i blagom i umerenom formom bolesti ( $2.2 \mu\text{g/mL}$  vs  $0.6 \mu\text{g/mL}$ ) [8]. Ove rezultate potvrđuju i drugi autori navodeći da su vrednosti D-dimera približno dva i po i pet puta više kod bolesnika sa teškom formom COVID-19 bolesti u odnosu na bolesnike sa samo blagom ili umerenom formom bolesti [15, 19].

Brojne studije nisu davale precizno procenju graničnu vrednost D-dimera kao parametra koji se može koristiti u odluci o potrebi da se bolesnik sa potvrđenom *SARS-CoV-2* infekcijom hospitalizuje i proceni rizika od mortaliteta. Vodiči Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (*ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*) za prepoznavanje i upravljanje koagulopatijom kod *Covid-19* proizvoljno su definisali značajno povišene vrednosti D-dimera pri prijemu kao trostruko povećanje. Naime, grupa autora je, na osnovu ranije objavljenih i analiziranih laboratorijskih vrednosti, preporučila merenje D-dimera, protrombinskog vremena i broja trombocita kod svih bolesnika koji imaju infekciju COVID-19 smatrajući da ove vrednosti mogu pomoći u stratifikaciji bolesnika kojima je možda potreban prijem i povećan nadzor tokom hospitalizacije. S druge strane, potrebno je prethodno analizirati i komorbiditete (posebno insuficijenciju jetre i upotrebu antikoagulantne terapije) koji mogu da uplivaju na parametre koagulacije [20].

Rezultati našeg istraživanja korelišu sa objavljenim rezultatima u dostupnoj literaturi. Bolesnici sa teškom *Covid-19* pneumonijom, tretirani kiseoničnom terapijom preko HF, NIV ili MV, imali su dvostruko više vrednosti D-dimera u odnosu na bolesnike sa umerenom *Covid-19* pneumonijom, i četverostruko više vrednosti u odnosu na bolesnike sa lakšom formom bolesti (bez potrebe za kiseoničnom terapijom). Vrednosti D-dimera rastu sa stepenom težine pneumonije. Godine starosti i pridružene bolesti koje bi mogle biti uzrok lažno povišenih vrednosti, uzete su kao isključni kriterijum u ovako strogo odabranoj grupi mlađih bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom, te nemaju uticaja na analizirane vrednosti D-dimera. Povišene vrednosti D-dimera se mogu potencijalno analizirati kao posredni pokazatelj pokrenutih inflamatornih i antiinflamatornih mehanizama u korelaciji sa stepenom težine bolesti.

## ZAKLJUČAK

D-dimer predstavlja rutinski određivan parametar kod hospitalizovanih bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom. Najveće vrednosti su utvrđene kod bolesnika sa umerenom i teškom kliničkom slikom kod kojih je primenjena kiseonična terapija u visokom protoku. Navedeno sugerise da su kod mlađih bolesnika inicijalne vrednosti D-dimera u korelaciji sa stepenom težine *Covid-19* pneumonije i posledične hipoksemije. Kod mlađih hospitalizovanih bolesnika sa *Covid-19* pneumonijom, bez prisutnih komorbiditeta koji bi direktno uticale na vrednosti D-dimera, ovaj parameter se može koristiti kao pomoć u stratifikaciji bolesnika kod kojih se očekuje teži klinički tok bolesti.

## LITERATURA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.  
doi: [10.1016/j.jemermed.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.004)
2. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020; 5 (4): 562-9.  
doi: [10.1038/s41564-020-0688-y](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y).



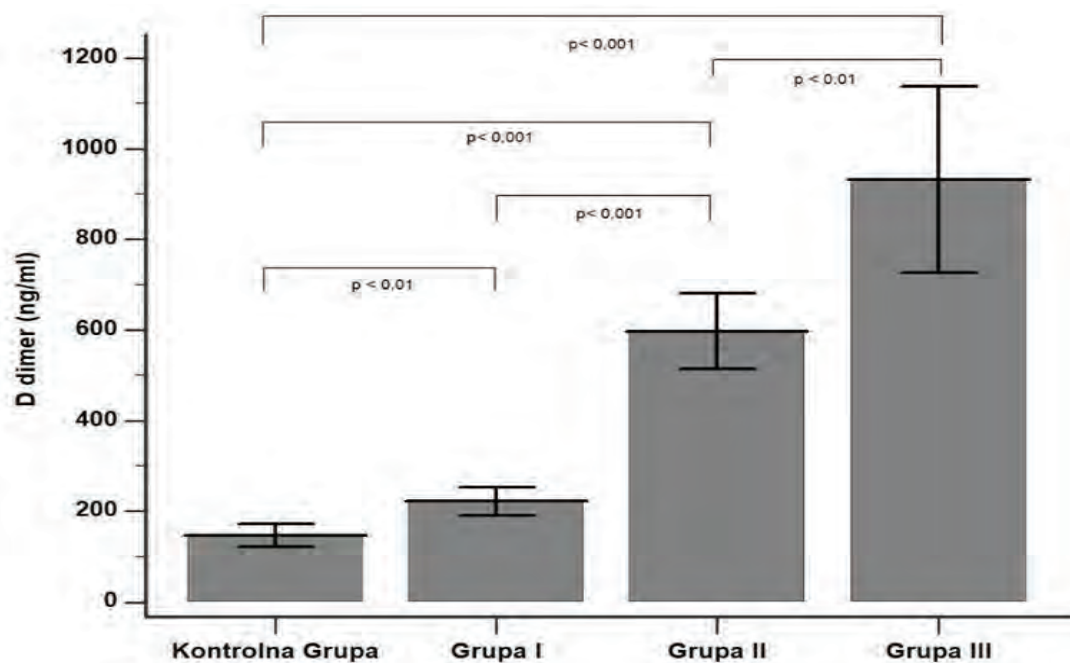
3. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288 (2): 192-206. doi: 10.1111/joim.13091.
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 727-32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
5. Kwaan HC. Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System From Transmission to Organ Injury and Sequelae. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (7): 841-4. doi: 10.1055/s-0040-1709996.
6. Zhao R, Su Z, Komissarov A, Liu S-L, Yi G, Idell S, et al. Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol* 2021; 12: 691249. doi: 10.3389/fimmu.2021.691249.
7. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181: 77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (4): 844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
9. Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, van der Poll T. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31 (4 Suppl): S238-42. doi: 10.1097/01.CCM.0000057849.53689.65
10. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017; 149: 38-44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
11. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care* 2019; 9 (1): 19. doi: 10.1186/s13613-019-0499-6.
12. Wong JP, Viswanathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D'Elia RV. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Med Chem* 2017; 9 (2): 169-78. doi: 10.4155/fmc-2016-0181.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Zhang Z J. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1324-29. doi: 10.1111/jth.14859.
14. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate>. Poslednji put pristupljeno 27.04.2023.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
16. Alsrhani A, Alshomar A, Elderderly AY, Rasheed Z, Farhana A. Diagnosis and Stratification of COVID-19 Infections Using Differential Plasma Levels of D-Dimer: A Two-Center Study from Saudi Arabia. *Microbiol Res* 2023; 14 (1): 67-76. doi: 10.3390/microbiolres14010006
17. Hai-Han Y, Chuan Q, Man C, Wei W, Dai-Shi T. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* 2020 Nov; 195: 219-25. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.
18. Xu Y, Li Y, Zeng Q, Lu Z, Li Y, Wu W, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia compared to controls in Chinese Han population. medRxiv 2020.03.08.20031658 doi: 10.1101/2020.03.08.20031658.
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
20. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023-6. doi: 10.1111/jth.14810.



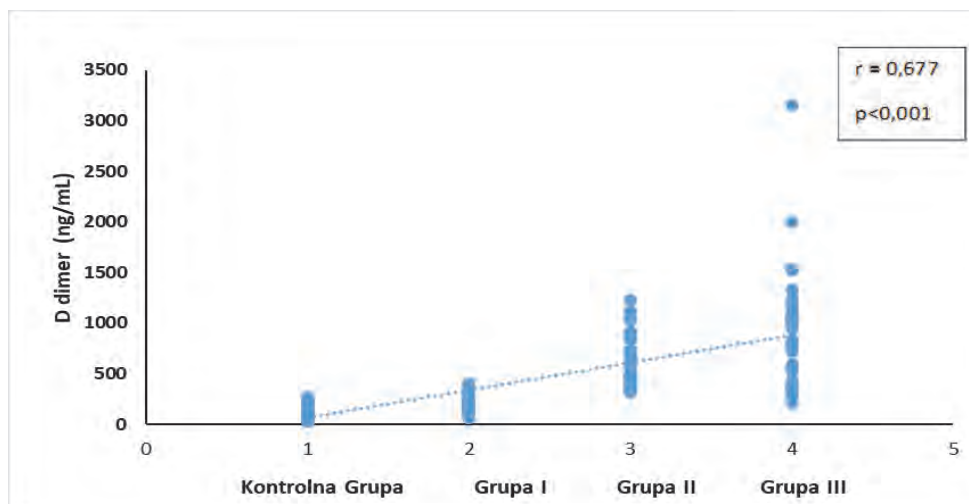
## PRILOZI

**Tabela 1.** Distribucija analiziranih bolesnika u zavisnosti od primenjene kiseonične terapije i prisustva Covid-19 pneumonije.

Grupa	Broj bolesnika (n)	Prosečna starost (n±SD) (god)	Pol (Ž/M)
<b>Kontrolna Grupa</b> (bez kiseonične terapije)	30	43.56 ± 11.48	13/17
<b>Grupa I</b> (bez kiseonične terapije)	30	47.83 ± 9.83	7/ 23
<b>Grupa II</b> (kiseonična terapija do 25 L/min)	37	53.78 ± 9.58	10/27
<b>Grupa III</b> (HF, NIV, MV)	33	55.66 ± 9.01	9/24
<b>UKUPNO</b>	130	52.62 ± 9.93	39/91



**Grafikon 1.** Vrednosti D-dimera u kontrolnoj i ispitivanim grupama bolesnika sa Covid-19 pneumonijom.



**Grafikon 2.** Korelacija vrednosti D-dimera sa stepenom težine Covid-19 pneumoni

**Summary:Introduction:** Covid-19 pneumonia is associated with a high degree of inflammation, uncontrolled anti-inflammatory response, alveolo-capillary damage and coagulation imbalance. D-dimer values are normally elevated in elderly patients and in the presence of co-morbidity, while in younger patients on admission can be an indirect indicator of the degree of damage to the alveolo-capillary membrane, and the degree of consequent hypoxemia. We aimed to examine the correlation between the initial D-dimer values and the severity of Covid-19 pneumonia.

**Methods:** Initial D-dimer were retrospectively analyzed in the first 24 hours of hospitalization in 100 younger patients (74 men and 26 women) younger than 65 year with confirmed Covid-19 pneumonia. Patients were divided into Groups depending on the severity of pneumonia and the oxygen modes used: Group I (n=30) (no oxygen therapy), Group II (n=37) (oxygen therapy up to 25l/min) and Group III (n= 33) (Non-invasive ventilation, High Flow, Mechanical ventilation). The Control group consisted of 30 patients with confirmed COVID-19 but without Covid-19 pneumonia. D-dimer was determined by the quantitative latex method (<230ng/mL).

**Results:** The mean value of D-dimer in all patients is  $470.33 \pm 429.18$  ng/mL. The lowest D-dimer values are measured in the Control Group ( $192.57 \pm 39.76$  ng/mL) and in Group I ( $221.96 \pm 83.51$  ng/mL), and the highest in Group III ( $932.75 \pm 578.91$  ng/mL) ( $p < 0.005$ ). We found a statistically significant moderate correlation ( $r = 0.677$ ) between the D-dimer values and the severity of Covid-19 pneumonia, depending on the mode of oxygen therapy used ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Initial D-dimer values in younger patients correlate with the severity of Covid-19 pneumonia.

**Key words:** Covid-19 pneumonia, D-dimer, younger patients, hipoxemia

Klinika za pulmologiju, UKC Niš, Republika Srbija\*

Klinika za infektivne bolesti, UKC Niš<sup>†</sup>

Medicinski fakultet, Univerzitet Niš, Republika Srbija<sup>§</sup>

**Autor za korespondenciju:** Desa Nastasijević Borovac  
Srbija, 18000 Niš – Bul. Nikole Tesle 41/4  
nbdesa@gmail.com  
+381 69 703607

## ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI I ISHOD COVID 19 INFEKCIJE KOD PACIJENATA SA PNEUMONIJOM I BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM

ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS AND OUTCOME OF COVID-19 INFECTION IN PATIENTS  
WITH PNEUMONIA AND RENAL FAILURE

Bojan Ljubeno<sup>vić</sup> \*, Nikola Rančev \*, Stefan Šajnović \*, Kristina Mihajlović \*, Marija Topalović \*  
Borislav Božanić \*, Marko Bjelaković \*, Marija Marinković \*, \*\*Tatjana Pejčić

**Sažetak:** Infekcija virusom Covid-19 se tokom 2020. godine brzo proširila svetom i 11. marta iste godine proglašena je globalna pandemija. Januara 2020. godine Svetska zdravstvena organizacija je potvrdila da se radi o bolesti koju uzrokuje novi coronavirus, a dovodi do sindroma teške akutne respiratorne insuficijencije i nazvan je SARS-CoV-2.

Virus ulazi preko sluzokože nosa, očiju i usta. Spajk protein S se vezuje za angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE2) receptore koji su prisutni na pneumocitima tipa 2 u alveolama pluća. Ovi receptori prisutni su u velikoj meri i na nivou bubrega, što ga čini veoma osetljivim na infekciju SARS-CoV-2. Oko 15% hospitalizovanih pacijenata usled Covid-19 infekcije ima poremećaj bubrežne funkcije, što predstavlja negativan prognostički faktor.

Ovo je opservaciona studija koja uključuje sve slučajeve Covid-19 koji su zahtevali hospitalizaciju u jedinici intenzivne nege Covid bolnice Kruševac, u periodu od 15. avgusta do 15. septembra 2022. godine. Analizirani su klinički i analitički podaci, kao i ishod lečenja Covid-19 pacijenata koji su razvili pneumoniju i bubrežnu slabost.

Analizirali smo 128 pacijenata smeštenih u jedinici intenzivne nege Covid bolnice Kruševac, prosečne starosti 73,2 godine ( $\pm 60$ ), od toga 76 (59,4%) pacijenata je muškog pola, sa potvrđenom Covid-19 infekcijom pozitivnim antigenskim testom. Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je 11,87 ( $\pm 7,14$ ) dana. Preminulo je 32 pacijenta (25%) od ukupnog broja hospitalizovanih. Pneumoniju udruženu sa bubrežnom insuficijencijom imalo je 36 pacijenata, od kojih je umrlo 15 (41,6%). Analizom laboratorijskih podataka utvrđena je povišena vrednost CRP-a, PCT-a, LDH, feritina, D-dimera, uree, kreatinina, leukocita sa limfopenijom, dok je stepen bubrežne slabosti tumačen na osnovu klirensa kreatinina (MDRD formulom). Lečenje hospitalizovanih pacijenata sprovedeno je po Nacionalnom protokolu za infekciju Covid-19, antivirusnom, antibiotskom, kortikosteroidnom, antikoagulantnom i polivitaminskom terapijom uz kontinuiranu oksigenu terapiju.

U jedinici intenzivne nege Covid bolnice Kruševac pacijenti sa udruženom Covid-19 pneumonijom i bubrežnom insuficijencijom razvili su tešku kliničku sliku i njihov mortalitet bio je veći u odnosu na one bolesnike koji nisu imali bubrežnu slabost.

**Ključne reči:** Covid-19, pneumonija, bubrežna insuficijencija

### UVOD

Infekcija virusa Covid 19 se tokom 2020. godine iz Kine brzo proširila svetom i 11. marta 2020. godine je proglašena globalna pandemija. Januara 2020.godine Svetska zdravstvena organizacija

(WHO) je potvrdila da se radi o bolesti koju uzrokuje novi corona virus, a dovodi do sindroma teške akutne respiratorne insuficijencije i nazvan je SARS-CoV-2. Pripada klasteru korona virusa, koji su izazvali manje epidemije SARS 2003.godine i MERS 2012.godine. Korona virusi su jednolančani



RNK virusi i imaju veliki genom. Do 2019 je izolovano 6 sojeva koronavirusa koji su infektivni za ljude. Četiri vrste cirkulišu u ljudskoj populaciji uzrokujući blage respiratorne infekcije izuzev vrste koje su izazvale SARS i MERS. (1)

Virus ulazi preko sluzokože nosa, očiju i usta. Spajk protein S se vezuje za angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE 2) receptore koji su prisutni na pneumocitima tipa 2 u alveolama pluća. Vezivanje ACE 2 receptora omogućava ulazak virusa u ćeliju domaćina zbog proteaze ćelije domaćina koja cepa protein S virusa. Virus u ćeliju ulazi endocitozom ili fuzijom membrane. SARS-CoV-2 u citoplazmi ćelije oslobađa svoju pozitivnu RNA i započinje replikaciju RNA virusa. Radi se o dominantno respiratornoj infekciji sa potencijalno kardiološkim, hematološkim, gastrointestinalnim i bubrežnim komplikacijama (3). Ovi receptori prisutni su u velikoj meri na nivou bubrega, što ga čini veoma osetljivim na infekciju SARS-CoV-2.

Oko 15% hospitalizovanih pacijenata zbog Covid 19 infekcije ima poremećaj bubrežne funkcije poput porasta azotnih produkata i smanjenja glomerularne filtracije. Analize su pokazale da je hronična bubrežna bolest (HBI) bila kao komorbiditet zastupljena u oko 23% slučajeva. HBI je bila prisutna u više od 20% umrlih pacijenata sa Covid-19 infekcijom, značajno češće u odnosu na druge komorbiditete poput HOBP-a ili karcinoma (4,5). Incidenca akutne bubrežne slabosti (ABI) kod pacijenata sa covidom je slična onom koji se nalazi kod pacijenata sa SARS-om. Ovaj nagli gubitak funkcije bubrega snažno je povezan sa povećanjem mortaliteta i morbiditeta i predstavlja komplikaciju koja se može javiti tokom progresije Covid-19 infekcije kod pacijenata koji imaju bolest bubrega, kao i kod onih koji nisu imali raniju bolest. Analizom nekoliko studija je pokazano da ova incidenca varira od 0,5 do 23% (6).

Mnoga istraživanja su pokazala da SARS-CoV-2 poput SARS-CoV koristi angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE 2) za ulazak u ciljne ćelije. ACE-2 je karboksipeptidaza eksprimirana na ćelijskoj površini koja cepa angiotenzin I (Ang I) u angiotenzin 1-9 i angiotenzin II (Ang II) u angiotenzin 1-7, suzbijajući vazokonstriktorne, proliferativne i fibrotične efekte generisanog angiotenzina II pomoću enzima za konverziju angiotenzina (ACE). (5,6) Međutim u nekim ćelijama tkiva nađeni su niski nivoi ekspresije ACE-2 receptora iako je u njima bila prisutna infekcija SARS-CoV-2. To je

shvaćeno tako da ćelijska interakcija i internalizacija SARS-CoV-2 ne zavise samo od ACE-2 recetora, već da ssRNK virusi imaju tendenciju da se vezuju za više različitih tipova receptora preko kojih ostvaruju svoj ulazak u ćelije domaćina. (2)

U bubregu ekspresija ACE-2 receptora je značajno prisutna što ga čini veoma osetljivim na infekciju SARS-CoV-2. ACE-2 receptori prisutni su u proksimalnim tubularnim ćelijama bubrega u oko 82%, ali i drugim ćelijama bubrega (glomerularnim, parijetalnim epitelnim ćelijama, distalnim tubularnim ćelijama...). Neke studije pokazale su koekspresiju ACE-2 receptora i gena TMPRSS u epitelnim ćelijama bubrega, podocitima i proksimalnim epitelnim ćelijama, ukazujući da bi bubreg mogao biti važan ciljni organ SARS-CoV-2 infekcije. (7,8). Da li je bubrežna disfunkcija uzrokovana direktnim oštećenjem SARS-CoV-2 ili je nastala sekundarno, drugim sistemskim procesima pokrenutim virusom, to još nije jasno definisano.

Ovaj rad predstavlja opservacionu studiju kliničkih i analitičkih podataka Covid-19 pacijenata hospitalizovanih u jedinici intenzivne nege, Covid bolnice Kruševac sa konačnim ishodom lečenja.

## METODE

Ova studija analizirala je ukuno 128 pacijenata sa laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom u Covid bolnici Kruševac, koji su bili hospitalizovani u jedinici intenzivne nege. Prikazane su epidemiološke, kliničke, laboratorijske karakteristike, kao i terapijski tretman ovih pacijenata.

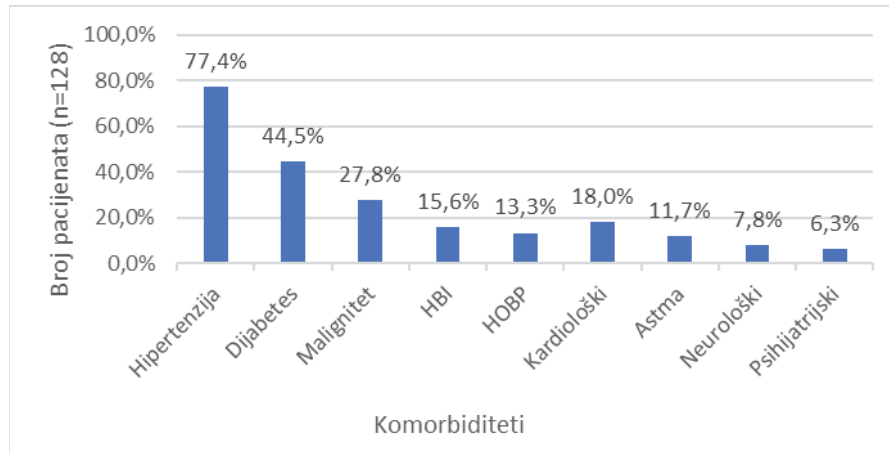
U ovom pregledu smo istakli posebnu povezanost Covid 19 pneumonije sa bubrežnim bolestima. Takođe prikazali smo lečenje i ishod komorbidnih, kao i novonastalih akutizovanih bubrežnih pacijenata.

## REZULTATI

Prosečna starost 128 hospitalizovanih pacijenata bila je 73,2 godine (SD ± 60), a prosečan broj dana lečenja 11,87 (± 7,14). Od ukupnog broja 76 (59,4%) pacijenata je muškog pola. Najčešći komorbiditeti prijavljeni u anamnezi su hipertenzija 99 (77,4%), dijabetes 57 (44,5%), malignitet 28 (21,8%), HBI 20 (15,62%), kardiovaskularne bolesti 23 (17,96%), HOBP 20 (13,3%), astma 15 (11,7%),

neurološka obolenja 10 (7,81%) i psihijatrijske bolesti 8 (6,25%) - *Grafikon 1.*

Mortalitet u ovoj grupi je 32 (25%).



*Grafikon 1: Komorbiditeti kod hospitalizovanih pacijenata u jedinici intenzivne nege*

Posebno je obrađena grupa od 36 pacijenata koji su imali pneumoniju, akutnu i hroničnu bubrežnu 1:

slabost. Njihove karakteristike prikazane su u Tabeli broj

Tabela 1. Osnovne karakteristike hospitalizovanih pacijenta sa Covid-19 infekcijom

	ukupno	ABI	HBI
n	36	16	20
god.starosti, $\bar{x} \pm SD$	71,7±12,7	70,1±11,3	73,25±13,8
muški pol, n (%)	21 (58,3%)	10 (62,5%)	11 (55,0%)
ženski pol, n (%)	15 (41,7%)	6 (37,5%)	9 (45,0%)
hipertenzija, n (%)	28 (77,7%)	9 (56,3%)	19 (95%)
dijabetes, n (%)	14 (38,8%)	5 (31,1%)	9 (45%)
malignitet, n (%)	5 (13,8%)	3 (18,8%)	2 (10%)
HOBP, n (%)	4 (11,1%)	3 (18,8%)	1 (5%)
astma, n (%)	3 (8,3%)	2 (12,5%)	1 (5%)
broj dana lečenja, $\bar{x} \pm SD$	10,2±6,32	8,1±5,01	12,2±7,26
mortalitet, n (%)	15 (41,6%)	6 (37,5%)	9 (45%)

\*SD – standardna devijacija

Prosečna starost 36 hospitalizovanih pacijenta sa Covid-19 infekcijom, pneumonijom i bubrežnom insuficijencijom je 71,7±12,7, a muškog pola je 21 (58,3%). Od komorbiditeta, hipertenzija je bila zastupljena kod 28 pacijenta (77,7%), dijabetes 14 (38,8%), malignitet 5 (13,8), HOPB 4 (11,1%), ASTMA 3 (8,3%). Prosečan broj dana lečenja je 10,2±6,32. Mortalitet ukunog broja pacijenata iznosio je 15 (41,6%).

Hroničnu bubrežnu insuficijenciju imalo je ukupno 20 pacijenata, prosečne starosti 73,25±13,9, dok je njih 11 (55,0%) bilo muškog pola. Hipertenziju je imalo 19 (95%), dijabetes 9 (45%), malignitet 2 (10%), HOBP 1 (5%) i astmu 1 (5%). Mortalitet ove grupe pacijenata je 9 (45%) i većina od ukunog broja je bila na hroničnom programu dijalize (12 pacijenata).



Akutnu bubrežnu insuficijenciju imalo je ukupno 16 pacijenata, prosečne starosti  $70 \pm 11,3$ , muškog pola 10 (62,5%). Hipertenziju je imalo 9 (56,3%), dijabetes 5 (31,3%), malignitet 3 (18,8%), HOPB 3 (18,8%), astmu 2 (12,5%). Broj dana lečenja je  $8,1 \pm 5,02$ , a mortalitet 6 (37,5%).

Podaci o osnovnim karakteristikama ove grupe hospitalizovanih pacijenata dobijeni su iz anamnestičkih podataka i istorije bolesti. Klinički i analitički podaci, kao i terapijski tretman hospitalizovanih pacijenata prikazani su u Tabeli 2.

Od respiratornih simptoma groznica, kašalj i gušenje su bili najčešći. Groznicu sa temperaturom većom od  $37^{\circ}\text{C}$  imalo je 32 (88,9%), kašalj 27 (75,0%), a gušenje 28 (77,8%) od ukunog broja pacijenata. Pneumoniju kao ozbiljnu manifestaciju infekcije imali su svi pacijenti, što je potvrđeno radiografskim nalazima, a samo u dva slučaja rađen je MSCT pluća. Nalazi su pokazivali sliku konsolidacije i zasenčenja po tipu mlečnog stakla bilateralno.

Tabela 2: Kliničke, laboratorijske karakteritike i terapijski tretman ispitivane grupe

	ukupno	ABI	HBI	p < 0,05
n	36	16	20	
Respiratorni simptomi				
groznica ( $t > 37^{\circ}\text{C}$ ), n (%)	32 (88,9%)	14 (87,5%)	18 (90%)	
kašalj, n (%)	27 (75%)	12 (75%)	15 (75%)	
gušenje, n (%)	28 (77,8%)	9 (56,2%)	19 (95%)	
pneumonija, n (%)	36 (100%)	16 (100%)	20 (100%)	
Terapija, n (%)				
O <sub>2</sub> th, 5-15L/min, n (%)	30 (83,4%)	14 (87,5%)	16 (80%)	
HF, NIV, n (%)	3 (8,3%)	1 (6,25%)	2 (10%)	
MV, n (%)	3 (8,3%)	1 (6,25%)	2 (10%)	
Lekovi, n (%)				
antivirolici n (%)	30 (83,3%)	14 (87,5%)	16 (80%)	
antibiotici, n (%)	36 (100%)	16 (100%)	20 (100%)	
kortikosteroidi, n (%)	36 (100%)	16 (100%)	20 (100%)	
vitamini, n (%)	36 (100%)	16 (100%)	20 (100%)	
antikoagulansi, n (%)	36 (100%)	16 (100%)	20 (100%)	
laboratorijske analize, $\bar{x} \pm \text{SD}$				
broj Le $\times 10^9/\text{L}$	11,94 ( $\pm 6,24$ )	12,94 ( $\pm 5,5$ )	9,98 ( $\pm 6,62$ )	0,076
Lym (%)	9,78 ( $\pm 7,07$ )	7,21 ( $\pm 4,91$ )	11,83 ( $\pm 7,94$ )	0,019
CRP (mg/L) $\bar{x} \pm \text{SD}$	150,0 ( $\pm 85,7$ )	156 ( $\pm 81,9$ )	147 ( $\pm 124,4$ )	0,379

Feritin (ng/ml) $\bar{x} \pm SD$	1093,0 ( $\pm 1900$ )	659 ( $\pm 595$ )	1091 ( $\pm 1420,9$ )	0,146
LDH (U/L), $\bar{x} \pm SD$	344,9 ( $\pm 109,1$ )	355 ( $\pm 136$ )	336 ( $\pm 83,8$ )	0,316
urea (mmol/L), $\bar{x} \pm SD$	17,83 ( $\pm 6,35$ )	15,83 ( $\pm 5,56$ )	19,42 ( $\pm 6,61$ )	0,02
kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) $\bar{x} \pm SD$	326,0 ( $\pm 272$ )	179,0 ( $\pm 35$ )	445 ( $\pm 320,7$ )	0,001
D-dimer (ng/mlFeu), $\bar{x} \pm SD$	1700 ( $\pm 1817$ )	1215 ( $\pm 994,2$ )	2169 ( $\pm 2180$ )	0,046
Hgb (g/L), $\bar{x} \pm SD$	114,3 ( $\pm 19,1$ )	112 ( $\pm 29,6$ )	110 ( $\pm 19,78$ )	0,2
PCT (ng/ml), $\bar{x} \pm SD$	1,72 ( $\pm 2,30$ )	1,77 ( $\pm 2,68$ )	1,65 ( $\pm 2,04$ )	0,463

ABI – akutna bubrežna slabost; HBI – hronična bubrežna slabost; HF – high flow; NIV – neinvazivna ventilacija; SD- standardna devijacija; P – statistička značajnost;

Pacijenti su lečeni prema Nacionalnom protokolu za infekciju Covid-19 antivirusnom, antibiotskom, kortikosteroidnom, antikoagulantnom, polivitaminskom i kiseoničnom terapijom prema saturaciji kiseonika u krvi (SatO<sub>2</sub>). Navedenu terapiju primilo je ukupno 36 (100%) pacijenata, izuzev antivirusna koja je dobilo njih 30 (83,3%).

Od ukupnog broja kiseoničnu terapiju (5-15 L/min O<sub>2</sub>) primilo je 30 (83,4%) pacijenata, HF i NIV 3 (8,3%), a na mehaničkoj ventilaciji bilo je 3 (8,3%) pacijenata.

Srednje vrednosti obrađenih laboratorijskih analiza za obe grupe pokazuju leukocitozu 11,94 x 10<sup>9</sup> ( $\pm 6,24$ ), limfopeniju 9,78% ( $\pm 7,07$ ), povišen CRP 151 ( $\pm 85,7$ )mg/L, feritin 1093 ( $\pm 1900$ )ng/ml, D-dimer 1700,0 ( $\pm 1817$ ) $\mu\text{g/L}$  i PCT 1,72 ( $\pm 2,30$ )ng/ml. Takođe povišene su i srednje vrednosti uree 17,8 ( $\pm 6,35$ )mmol/L, kreatinina 326,0 ( $\pm 272$ ) $\mu\text{mol/L}$ , dok su za hemoglobin vrednosti bile na donjoj granici 114,3 ( $\pm 19,1$ )mmol/L, a za LDH na gornjoj granici normale 344,9 ( $\pm 109,1$ )U/L. Srednje vrednosti laboratorijskih parametara po grupama posebno su obrađeni i prikazani u tabeli 2.

Prikazani podaci statistički su obrađeni kao procentualni i kao medijana sa standardnom devijacijom Vrednosti su upoređivane Studentovim T-testom, a statistička analiza prikazana je za vrednost p<0,05 kao statistički značajna.

## DISKUSIJA

Od 128 pacijenata u jedinici intenzivne nege Covid bolnice Kruševac, prosečno je na bolničkom lečenju provedeno 11,87 ( $\pm 7,14$ ) dana. Bolesnici kojima je bila neophodna intenzivna nega bili su značajno stariji 73,2 ( $\pm 60$ ) godine i imali veći broj pratećih komorbiditeta uključujući hipertenziju 77,4%, dijabetes 44,5%, malignitet 27,8%, kardiovaskularne bolesti 18%, HBI 15,6%, HOBP 13,3%, astmu 11,7%, neurološke bolesti 7,8% i psihijatrijske bolesti 6,3%. Mortalitet ovih pacijenata iznosio je 32 (25%).

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom bili su značajno zastupljeni u ovoj grupi bolesnika. Prosečno su bili hospitalizovani 10,2 ( $\pm 6,32$ ) dana, starosti 71,7 $\pm$ 12,7 god. Prateći komorbiditeti bili su hipertenzija 28 (77,7%), dijabetes 14 (38,8%), malignitet 5 (13,8%), HOBP 4 (11,1%) i astma 3 (8,3%). U okviru ove grupe hroničnu bubrežnu insuficijenciju imalo je 20, a akutnu bubrežnu slabost 16 pacijenata. Navedene karakteristike evidentirane su na dan prijema u bolnicu. Ipak postojale su izvesne razlike u kliničkoj slici koja je bila izraženija kod bolesnika sa HBI u pogledu gušenja, temperature i pneumonija.

Uobičajene kliničke simptome za Covid 19 infekciju u vidu povišene temperature, kašlja i otežanog disanja imale su obe grupe sa bubrežnom insuficijencijom. Radiološki nalazi pokazivali su obostranu pneumoniju.

Većina pacijenata (njih 30 ili 83,4%), zahtevalo je kiseoničnu terapiju sa protokom kiseonika 5-15l/min. Manji broj pacijenata zahtevao je primenu



HF i NIV-a 3 (8,3%) i mehaničke ventilacije 3 (8,3%). Pacijenti koju su bili na mehaničkoj ventilaciji imali su letalni ishod.

Ispitivane grupe pacijenata sa hroničnom i akutnom bubrežnom insuficijencijom, kreatininom čija je srednja vrednost 445 ( $\pm 320,7$ ) i 179 ( $\pm 35$ ),  $p=0,001$ , imale su broj leukocita 9,98 ( $\pm 6,62$ ) u odnosu na  $12,94 (\pm 5,5) \times 10^9/L$ ,  $p=0,076$ , a limfocita 11,83 ( $\pm 7,94$ ) u odnosu na 7,21 ( $\pm 4,91$ )%,  $p=0,019$ . Progredijentna leukocitoza sa smanjenim brojem limfocita su prognostički nepovoljni faktori za obe grupe pacijenata iako se statistički značajno ne razlikuju. Limfopenija ukazuje na smanjen imuni odgovor na prisutan virus u organizmu, kod pacijenata sa Covid-19 infekcijom. Visoke vrednosti CRP-a, 147 ( $\pm 124,4$ ) u odnosu na 156 ( $\pm 81,9$ ) mg/L,  $p=0,379$ , i feritina 1091 ( $\pm 1420$ ) u odnosu na 1659 ( $\pm 595$ ) ng/ml,  $p=0,146$ , ukazuju na akutnu fazu zapaljenja i stepen inflamacije, prisutni su kod obe grupe. Povišen prokalcitonin ( $\geq 0,05$  ng/ml) 1,65 ( $\pm 2,04$ ) u odnosu na 1,77 (2,68 ng/ml)  $p=0,463$ , obe grupe je u korelaciji sa težinom infekcije i prognostički marker težine ishoda Covid-19 infekcije kod hospitalizovanih bubrežnih bolesnika. Srednja vrednost D dimera 2169 ( $\pm 2180$ ) u odnosu na 1215 ( $\pm 994,2$ ) ng/ml,  $p=0,046$ , značajno je povišena kod obe grupe bubrežnih bolesnika što rezultuje hiperkoagulabilnošću i sistemskom inflamacijom. Srednja vrednost laktatdehidrogenaze (LDH) 336 ( $\pm 83,8$ ) u odnosu na 355 ( $\pm 136$ ) U/L,  $p=0,316$ , u opsegu je referentnog intervala. Srednja vrednost koncentracije hemoglobina, 110 ( $\pm 19,78$ ) i 112 ( $\pm 29,6$ ) g/L,  $p=0,2$ , je na donjoj granici normalnih vrednosti. Značajno povišene vrednosti uree su prisutne kod obe grupe, 19,42 ( $\pm 6,61$ ) i 15,83 ( $\pm 5,56$ ) mmol/L,  $p=0,02$ , što ukazuje na smanjenu funkcionalnu sposobnost bubrega obe grupe, ali ne i na statistički značajnu razliku medju grupama.

U ovom radu procenili smo simptome, komplikacije i tretman koji se primenjuje kod pacijenata obolelih od Covid-19 infekcije. Pokazali smo najčešće komorbiditete, sa posebnom osvrtom na pacijente sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i na one koji su pokazali akutnu bubrežnu slabost usled infekcije. Mogući problemi mogu da budu posledica abnormalno niskog nivoa kiseonika u krvi, što je rezultat upale pluća koja je prisutna u težim slučajevima. Kod pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom bila je evidentirana povišena vrednost azotnih produkata

(uree i kreatinina) na prijemu, iako do tada kod njih nije bila prisutna bubrežna slabost. Tokom hospitalizacije, nakon primenjene terapije došlo je do oporavka bubrežne funkcije i pada vrednosti azotnih produkata. Za pacijente sa Covid-19 infekcijom i bubrežnom insuficijencijom lečenje predstavlja izazov posebno kod onih sa težim komorbiditetima i koji pripadaju starijoj starosnoj populaciji. Teži stepen respiratorne insuficijencije koji je zahtevao mehaničku ventilaciju doveo je do letalnog ishoda kod troje pacijenata (8,2%).

## ZAKLJUČAK

U jedinici intenzivne nege Covid bolnice Kruševac pacijenti sa udruženom Covid-19 pneumonijom i bubrežnom insuficijencijom razvili su težu kliničku sliku i njihov mortalitet bio je veći u odnosu na one bolesnike koji nisu imali bubrežnu slabost.

## LITERATURA

1. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/2020111weekly-epi-update>
2. EA JA and Jones IM, Membrane binding proteins of coronaviruses. *Futurre Virol.* 14:275-286 (2019)
3. McBride R, van Zyl M and Fielding BC The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 6:2991-3018 (2014)
4. Bombardini T and Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bride between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol* 36:784e781-784e782 (2020)
5. Mason RJ, Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 55:1-3 (2020)
6. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C and Melguizo-Rodriguez L, SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 54:62-75 (2020)
7. Jose RJ and Manuel A, COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 8:e46-e47 (2020) [www.soci.org](http://www.soci.org) Kumar et al. [wileyonlinelibrary.com/jetb](http://wileyonlinelibrary.com/jetb) 2020 Society of Chemical Industry *J Chem Technol Biotechnol* 2021; 96: 299-308.
8. Garliardi I., Patella G., Michael A, et al. Covid-19 and the kidney: From Epidemiology to Clinical Practise *J Clin Med.* 2020; 9:1-29 doi:10.3390/jcm9082506





**Summary:** The infection with the Covid-19 virus spread rapidly throughout the world in 2020, and on March 11<sup>th</sup>, 2020, a global pandemic was declared. In January 2020, the World Health Organization confirmed that it is a disease caused by the new coronavirus, which leads to severe acute respiratory failure syndrome and is called SARS-CoV-2.

The virus enters through the mucous membrane of the nose, eyes and mouth. Spike protein S binds to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors that are present on type 2 pneumocytes in the alveoli of the lungs. These receptors are present to a large extent also at the level of the kidney, which makes it very sensitive to SARS-CoV-2 infection. About 15% of hospitalized patients due to Covid-19 infection have kidney function disorder, which represents a negative prognostic factor.

This is an observational study that includes all cases of Covid-19 that required hospitalization in the intensive care unit of the Covid hospital in Kruševac, in the period from August 15<sup>th</sup> to September 15<sup>th</sup>, 2022. Clinical and analytical data were analyzed, as well as the outcome of treatment of Covid-19 patients who developed pneumonia and renal failure.

We analyzed 128 patients placed in the intensive care unit of the Kruševac Covid hospital, average age 73.2 years ( $\pm 60$ ), of which 76 (59.4%) patients were male, with confirmed Covid-19 infection with a positive antigen test. The average duration of hospitalization was 11.87 ( $\pm 7.14$ ) days. 32 patients (25%) of the total number of hospitalized patients died. 36 patients had pneumonia associated with renal failure, of which 15 (41.6%) died. The analysis of laboratory data revealed an elevated value of CRP, PCT, LDH, ferritin, D-dimer, urea, creatinine, leukocytes with lymphopenia, while the degree of renal failure was interpreted on the basis of creatinine clearance (MDRD formula). Hospitalized patients were treated according to the National Protocol for Covid-19 infection, with antiviral, antibiotic, corticosteroid, anticoagulant and poly-vitamin therapy with continuous oxygen therapy.

In the intensive care unit of the Covid hospital in Kruševac, patients with combined Covid-19 pneumonia and kidney failure developed a severe clinical picture and their mortality was higher compared to those patients who did not have kidney failure.

Key words: Covid-19, pneumonia, renal failure

\* Univerzitetski Klinički centar Niš, Klinika za Pulmologiju, Niš, Srbija  
\*\* Medicinski Fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

**Kontakt: Bojan Ljubenović**  
Naserova 7/30, 18000 Niš, Srbija  
E-mail: [bojanljubenovic88@gmail.com](mailto:bojanljubenovic88@gmail.com)  
Kontakt telefon: 0643693530



## VANPLUĆNA TUBERKULOZA - ISKUSTVA SA PULMOLOSKOG ODELJENJA OPŠTE BOLNICE

Jane Bušev, Daniela Buklioska Ilievska, Biljana Noveska-Petrovska, Vanče Trajkovska  
Ćuksanovska

Slavica

**Sažetak:** **Uvod:** Tuberkuloza je zarazna bolest koju u većini slučajeva prouzrokuje *Mycobacterium tuberculosis*. Bolest najčešće napada respiratorni sistem, prije svega pluća (u preko 80% slučajeva), mada može zahvatiti i druge organe. Vanplućna tuberkuloza najčešće zahvata pleuru, limfne čvorove, kičmu, zglobove, genito urinarni trakt i nervni sistem. Tuberkulozni pleuritis je drugi najčešći uzrok vanplućne tuberkuloze nakon tuberkuloznog limfadenitisa. **Materijal i metode:** Tokom četrdesetogodišnjeg perioda (1983-2022) ispitano je ukupno 160 bolesnika sa tuberkuloznim pleuralnim izlivom, 124 ( 77.5%) muškaraca i 36 ( 22.5%) žena. Prosek godina bolesnika bio je 32. **Rezultati:** Kod skoro svih verifikovan je jednostrani pleuralni izliv (kod 4 bilateralni). Parenhimske plućne promene opisane su kod 4 (2,5%) bolesnika, dok acido-alkoholo-rezistentni bacili nisu vidjeni ni kod jednog. Kod 89% dijagnoza je postavljena patohistološkom analizom uzorka dobijenog perkutanom iglenom biopsijom parijetalne pleure, dok je troje bolesnika (1.8%) podvrgnuto dijagnostikoj torakoskopiji. Acido-alkoholo-rezistentni bacili nisu viđeni ni u jednom pleuralnom punktatu, a samo dve Levenštajn kulture maceriranog biopsicnog uzorka parijetalne pleure su bile pozitivne. Lečenje je sprovedeno antituberkuloticima standardnim šestomesečnim režimom uz ponavljane pleuralne punkcije. Kod svih bolesnika u terapiju su uključeni i peroralni kortikosteroidi. Tretman je bio uspešan kod svih bolesnika, jedan bolesnik (0.6%) je preminuo. **Zaključak:** jednostrani pleuralni izliv uvek mora da pobudi sumnju na tuberkulozni pleuritis, posebno kod mladih. Dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu perkutane (slepe) iglene biopsije pleure. U slučaju ponavljanih negativnih biopsija pleure ne treba oklevati sa invazivnim i hirurskim procedurama (torakoskopijom i VATS).

**Cljučne reči:** tuberkuloza, tuberkulozni pleuralni izliv, biopsija pleure

### UVOD

Najnoviji podaci Svetske zdravstvene organizacije su pokazali da je više od dve milijarde ljudi, ili trećina ukupne svjetske populacije zaražena je bacilom tuberkuloze. Tuberkulozni pleuritis je, nakon tuberkuloznog limfadenitisa, drugi najčešći uzrok vanplućne tuberkuloze. Osnovna karakteristika tuberkuloznog pleuritisa je tuberkulozni pleuralni izliv. Pleuralni izliv najčešće je umeren po veličini, a po biohemijskim karakteristikama serozni eksudat sa predominacijom limfocita i signifikantno povišenom aktivnošću enzima LDH i ADA (lakticna dehidrogenaza i adenzin deaminaza). Dijagnoza se sa velikom sigurnošću može postaviti perkutanom iglenom biopsijom parijetalne pleure. Patohistološki nalaz odgovara kazeificirajućem granulomu uz moguće prisustvo acidoalkoholo-rezistentnih bacila. Nakon ponavljano negativnih histoloskih nalaza iglene biopsije pleure treba uraditi pleuroskopiju. Levenštajn Jensen-ova (Low) kultura punktata obično je negativna. Diferencijalano dijagnostički najčešće se razmatraju izlivi maligne etiologije. Najteža forma tuberkuloznog pleuritisa je tuberkulozni empijem. Lečenje novoobolelih od specifičnog pleuritisa sprovodi se standardnim šestomesečnim režimom sa četiri antituberkulotika i

uspešno je. Tuberkulozni izliv povlači se tokom 6 do 12 nedelja. Paralelno se primenjuje oralna steroidna terapija u opadajućim dozama tokom 6 do 8 nedelja. Ponavljane pleuralne punkcije imaju relativni uticaj na ishod bolesti.

### METODOLOGIJA

Retrospektivnom analizom ambulantnih protokola Dispanzera za plućne bolesti i tuberkulozu i bolničkih istorija sa Pulmološkog odeljenja Gradske opšte bolnice "8 - Septemvri" Skopje (bivše Vojne bolnice) za 40-godisnji period (1983-2022) izdvojeno je 160 slučajeva sa dijagnozom specifični (tuberkulozni) pleuritis (sifre po ICD-u A15.6 i A16.5). Najveći broj obolelih su bili vojnici u periodu postojanja vojske JNA (do 1991 godine). Dijagnoza je bila bazirana na kliničke, radiografske, biohemijske, cito-histoloske i mikrobioloske nalaze. Dijagnostička torakocenteza i perkutana biopsija plućne maramice je uradjena kod svih, u 42 slucaja biopsija je ponovljena (kod 3 je uradjena dijagnostička torakoskopija rigidnim instrumentom). U 4 slucaja je vidjen obostrani izliv (biopsija je uradjena jednostrano). Mikrobiolosko ispitivanje je

radjeno u 93 (58%), od kojih je u 78 slučajeva vrseno i direktno zasejavanje na Lowenstein-Jensen-ovu podlogu maceriranog (sitno razdrobljenog i nagmecenog) tkivnog bioptata parijetalne pleure.

## REZULTATI

Od 160 bolesnika, 124 (77.5%) bilo je muškog, a 36 (22.5%) ženskog pola, godine starosti 17 do 76 (prosečna starost 32). Kod 156 je radiografski verifikovan jednostrani izliv. Nije postojala velika razlika po odnosu lokalizacije i velicine izliva – desnostrani u nešto više od polovine (89 - 55%), u najvećem broju su bili izlivi umerene i srednje velicine, u četiri slučaja ekstenzivan unilateralni izliv sa potiskivanjem medijasinuma. Kod skoro svih je verifikovana samo senka pleuralnog izliva, dok su kod 4 bolesnika postojale i radiografske parenhimske promene. Bronhoskopija je učinjena samo kod 2 (nalaz je bio uredan). Inicijalnom pleuralnom punkcijom je evakuisano najcesce 700-1500 ml sadržaja (isključivo retko preko 2 L). Pleuralna tecnost makroskopski je u najvećem broju bila bistra zuta, isključivo zamucena, u tri slučaja krvava. Biohemijski model pleuralne tecnosti kod svih je bio karakteristicni eksudat, u najvećem broju je zapazena visoka enzimska aktivnost u punktatu (LDH u punktatu preko 500 - punkt/serum skor veci od 1, ADA preko 40 U/L). U 132 (82.5%) dijagnoza je bila histoloski potvrđena, u 28 (17.5%) citohistoloski kriterijumi za potvrdu su bili nedovoljni. Citoloski nalaz je kod vecine bio karakteristican (dominacija limfocitne loze), u manjem broju je bio nedovoljno ubedljiv za specificnu upalu. Mikrobiolosku potvrdu smo dobili samo u 2 slučaja (2.5% od 78 ispitivanih) – porast tuberkuloznog bacila iz macerata pleure na Lowenstein Jensen-ovu podlogu (pozitivna kultura, istovremeno su bili i patohistoloski potvrđeni). Ni u jednom punktatu nisu viđeni acido-alkoholo-rezistentni bacili (AARB). Kod 28 (17.5%) bolesnika nismo dobili klasicnu cito-histolosku sliku i nije bilo bakterioloske potvrde, ali karakteristicna klinicka slika, uzimajući u obzir starost (ispod 30 godina) i tipican biohemiski skor, upucivali su nedvosmisleno na postojanje tuberkuloznog pleurita, sto je bilo potvrđeno i povoljnim reagovanjem na antituberkulotike.

Nijedan bolesnik nije bio HIV pozitivan. Svi bolesnici su bili novooboleli i lečeni prema Kategoriji 1- standardnim šestomesečnim režimom

sa četiri antituberkulotika (izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol). Torakalna drenaza bila je primenjena u tri bolesnika uz obilnu lavazu pleuralnog rotora. Odgovor na antituberkulotike je bio solidan u 90%, u ostalih 10% (16 bolesnika) hospitalizacija je bila proizvedena u specijalnim bolnicama za tuberkulozu. Jedan bolesnik je završio smrtnim ishodom. Terapija kortikosteroidima uvedena je kod svih bolesnika i rezultirala je prestankom febrilnosti, povećanjem apetita, poboljšanjem klinicke slike kao i usporavanjem organizacije izliva i stvaranja pleuralnih sraslina. Pleuralni izlivi regresirali su u proseku tokom dva meseca uz sporadicno ponavljane terapijske evakuacione punkcije.

## DISKUSIJA

Na osnovu našeg iskustva, tuberkulozni pleuritis je na prvom mestu po učestalosti vanplućne tuberkuloze, ispred tuberkuloznog limfadenitisa. Najčesće se javlja kod mladih odraslih osoba. Prosek godina naših bolesnika je 32 i dominira muški pol, što je glavno u skladu sa literaturnim podacima. Tuberkulozni (TB) pleuritis česće se javlja kod dece, vojnika i HIV pozitivnih i obolelih od AIDS-a. U najvećem broju bolesnici su prethodno zdravi i u dobrom opštem stanju na početku bolesti. Osnovna karakteristika specifičnog pleuritisa je pleuralni izliv koji se obično spontano povlači i bez antituberkulotike i pacijent ce se oporaviti, ali sa velikom verovatnoćom od naknadnog (do 5 godina) razvoja nekog od aktivnih oblika plućne ili vanplućne tuberkuloze. Izliv nastaje na tri načina: per continuitatem rupturom kazeoznih subpleuralnih čvorića, limfogeno i hematogeno [1]. Tuberkulozni izlivi su jednostrani, umereni i obično zauzimaju 1/3-1/2 hemitoraksa na standardnoj radiografiji. Retko su masivni, a ukoliko se brzo obnavljaju verovatnija je maligna etiologija. Parenhimske promene u plućima opisuju se na radiografiji kod 20% bolesnika, kod novoobolelih praktično su uvek su na strani izliva, što je bilo retko na prikazanoj seriji [2,3,11]. CT toraksa prema podacima iz literature povećava detekciju parenhimskih promena na 40% (u prikazanoj seriji retko smo uradili CT posto je najveći broj bolesnika bio u vreme pre uvođenja kompjuterske dijagnostike). Bolest nastaje akutno sa tegobama u vidu febrilnosti, torakalnog bola, lakog zamaranja pri malom naporu i suvog kašlja [4,5]. Dijagnoza se



postavlja na osnovu anamneze, fizičkog pregleda, standardne radiografije grudnog koša, analizom pleuralnog punktata i patohistološkom analizom uzoraka parijetalne pleure. Pleuralni punktati kod specifičnog pleuritisa je serozni eksudat sa predominacijom limfocita (50-80%), snizanim nivoom glukoze (ispod 3mmol/L) i povišenih proteina (preko 5 g/dl), uz značajno povišenje novoa enzima LDH i ADA. Veća aktivnost enzima povećava verovatnoću specifičnog pleuritisa. Senzitivnost metode je preko 92%. Pozitivnost ADA i biopsije pleure je identična, ali se na osnovu ADA ne može proceniti osetljivost bacila jer nedostaju kulture uzoraka i testovi rezistencije [6,7]. I kod naših bolesnika svi punktati bili su serozni eksudati koji su ispitivani na pomenuti način. Low kulture pleuralnog punktata retko su pozitivne u praksi. U našem uzorku pozitivnu Low kulturu maceriranog bioptata parijetalne pleure je imalo samo dvoje bolesnika. Prema podacima iz literature, Low kulture punktata su u značajno većem procentu pozitivne kod HIV pozitivnih (56%) [8]. Na tuberkulozni pleuritis kod 95% slučajeva ukazuje nalaz granuloma sa kazeoznom nekrozom i uz moguće prisustvo acidoalkoholo-rezistentnih bacila. Drugi uzroci granulomatoznog pleuritisa su retki [9]. Načehće korišćena metoda u dijagnostici specifičnog pleuritisa je perkutana (slepa) iglena biopsija parijetalne pleure koja je, s obzirom na preplavljenost pleure žučkastobeličastim granulomima, pozitivna u oko 80% slučajeva. Ukoliko su nekoliko iglene biopsije pleure negativne, pristupa se dijagnostičkoj torakoskopiji ili VATS biopsiji. Vrlo retko je neophodna torakotomija. U okviru našeg ispitivanja, patohistološka potvrda dijagnoze dobijena je u više od tri četvrtine slučajeva nakon perkutane iglene biopsije. Dijagnostičkoj torakoskopiji bilo je podvrgnuto samo 3 (1.8%) bolesnika. U sputumu kod svih ispitivanih bolesnika nisu izolovani ARB, niti su bile pozitivne Low kulture sputuma. Prema literaturnim podacima svaki drugi bolesnik sa tuberkuloznim pleuritisom ima direktno pozitivnu baciloskopiju sputuma. Laboratorijske analize krvi su nespecifične, jedna od karakteristika je povišena koncentracija D dimera u serumu. Kod ispitivanih u nasoj seriji vrlo retko smo merili koncentraciju D dimera. Diferencijalno dijagnostički najčehće se razmatraju izlivi maligne etiologije, zatim parapneumonični, izlivi kod PTE, sistemskih bolesti, srčane insuficijencije, pankreatitisa i bolesti

jajnika. Lečenje tuberkuloznog pleuritisa, kao i drugih oblika vanplućne tuberkuloze, sprovodi se po DOTS strategiji (kontrolisanim šestomesečnim režimom sa 4 leka - isoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol). Odličan odgovor na terapiju beleži se u svim podacima iz literature. Svi naši bolesnici redovno su bili ambulantno kontrolisani, praćena je radiografska i klinička regresija i izlećeni su. Kod samo jednog bolesnika (najstarijeg u seriji u dobi od 76 godina) smo registrovali radiografsku progresiju uz pogorsanje opsteg stanja i pojavu srčane insuficijencije sa smrtnim ishodom (prema literaturnim podacima u čak 16 % bolesnika dolazi do neobjašnjene radiografske progresije izliva). U slučaju recidiva, lećenje je prema smernicama za recidiv (8 do 9 meseci). Kada postoje tuberkulozni piopneumotoraks ili komplikacije u vidu pleurokutane ili bronhopleuralne fistule, sprovode se torakalna drenaža ili hirurski tretman [10,11]. Rezistencija na antituberkulozike prve linije kod tuberkuloznog pleuritisa je retka [12]. Ni kod jednog našeg bolesnika nije verifikovana rezistencija na antituberkulotike prve linije. Uloga kortikosteroida i dalje je kontroverzna. Zna se da smanjuju simptome, dovode do pada febrilnosti, utiču na bržu resorpciju izliva, ali ne utiču na krajnji ishod bolesti. Doza oralnih steroida ordinirana bolesnicima bila je 0,5 do 0.75mg/kg TT i davana je do povlaćenja simptoma (ukupno 6 do 10 nedelja). Najizraženiji efekat primenjenih kortikosteroida ogledao se u prestanku febrilnosti. Pleuralni izliv regredirao je u proseku tokom 6 do 8 nedelja; prema literaturi tokom 6- 12 nedelja [13, 14]. Ponavljane pleuralne punkcije nisu uticale na ishod lećenja.

## ZAKLJUČAK

Kada postoji radiografski verifikovani jednostrani pleuralni izliv uvek treba posumnjati na specifićni pleuritis, posebno kod mlađih odraslih osoba. Dijagnoza se prevashodno zasniva na patohistološkoj potvrdi nakon perkutane iglene biopsije pleure koja je visoko senzitivna metoda. Tipican histoloski nalaz je definitivan za potvrdu dijagnoze. Ukoliko je patohistološki nalaz nekonkluzivan nakon ponavljanih biopsija, ne treba oklevati sa invazivnim i hirurskim procedurama (torakoskopijom i VATS). Diferencijalno dijagnostički najpre se razmatraju maligni pleuralni izlivi. Isključivo nizak procenat bakterioloških

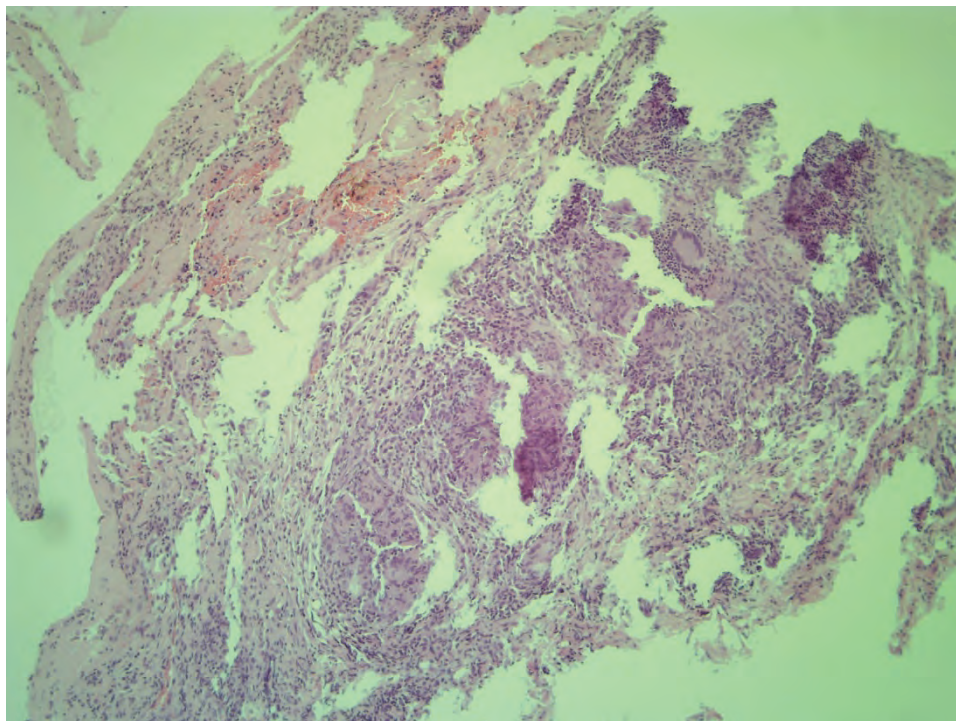
potvrda upućuje na prirodu oboljenja i je u podudarnosti sa većim brojem objavljenih izveštaja. Lečenje tuberkuloznog pleuritisa isto je kao i lečenje plućne tuberkuloze.

### LITERATURA

1. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88-92.
2. Valdes L, Alvares D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Inter Med* 1998; 158: 2017-2021.
3. Aryurek OM, Cil BE. Atypical presentation of pleural tuberculosis: CT findings. *Br J Radiol.* 2000; 73: 209-210.
4. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Resp Med* 1994; 88: 301-304.
5. Apicella MA, Allen JC. A physiologic differentiation between delayed and immediate hypersensitivity. *J Clin Invest* 1996; 48: 250-259.
6. Qui L, Teeter LD, Lui Z, et al. Diagnostic associations between pleural and pulmonary tuberculosis. *J Infect* 2006; 53: 337-386.
7. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-381.
8. Luzze H, Elliot AM, Joloba ML, et al. Evaluation of suspected tuberculosis pleurisy; clinical and diagnostic finding in HIV 1 positive and HIV negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 746-753.
9. Schmid GP, Catino D, Suffin SC, et al. Granulomatous pleuritis caused by *Francisella tularensis*: possible confusion with tuberculous pleuritis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 314-316.
10. Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 82-87.
11. Jover F, Andreu L, Cuadrado JM, et al. Tuberculous empyema necessitatis in a man infected with HIV. *South med J* 2002; 95: 751-752.
12. Bauman MH, Bnolan R, Pertini M, et al. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest* 2007; 131: 1125-1132.
13. Galarza I, Canete C, Granados A, et al. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax* 2002; 95: 751-752.
14. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Chest* 1996; 110: 333-338.

## PRILOG

## histoloshki nalaz iz perkutane biopsije parietalne pleure



---

**Summary: Background:** Tuberculosis is an infectious disease caused in most cases by *Mycobacterium tuberculosis*. The disease most often attacks respiratory system, primarily the lungs (in over 80% of cases), although it can affect other organs as well. Extrapulmonary tuberculosis most often affects the pleura, lymph nodes, spine, joints, genitourinary tract and nervous system. Tuberculous pleuritis is the second most common extrathoracic form of tuberculosis after tuberculous lymphadenitis. **Material and methods:** During the forty-year period (1983-2022), a total of 160 patients with tuberculous pleural effusion were examined, 124 (77.5%) male and 36 (22.5%) female with average of 32 years. **Results:** In almost all patients, unilateral pleural effusion was verified (bilateral in 4). Parenchymal pulmonary changes were described in 4 (2.5%) patients, while acid-alcohol-resistant bacilli were not seen in any of them. In 89%, the diagnosis was established by pathohistological analysis of the sample obtained by percutaneous needle biopsy of the pleura, while three patients (1.8%) underwent diagnostic thoracoscopy. Acid-alcohol-resistant bacilli were not seen in any pleural punctate, and only two Levenstein cultures of the macerated parietal pleura biopsy specimen were positive. The treatment was carried out with antituberculous drugs in a standard six-month regimen with repeated pleural punctures. In all patients, oral corticosteroids were also included in the therapy. The treatment was successful for all patients, one patient (0.6%) died. **Conclusion:** a unilateral pleural effusion must always arouse the suspicion of tuberculous pleurisy, especially in young people. The diagnosis is most often made on the basis of a percutaneous (blind) needle biopsy of the pleura. In case of repeated negative pleural biopsies, one should not hesitate with invasive and surgical procedures (thoracoscopy and VATS).

---

Pleuralna tuberkuloza, specifično granulmatozno zapaljenje sa kazeoznom nekrozom i gigantskim ćelijama Langhans-ovog tipa (bojenje H&E, k100)

Kontakt osoba

Doc dr sci med Jane Bušev

Gradska opšta bolnica 8-septemvri, ul Bledski dogovor b.b.

1000 Skopje, R. Severna Makedonija

email> janebushev@yahoo.com

## PREZENTACIJA 24 SLUČAJA KARCINOIDA PLUĆA – STUDIJA JEDNOG CENTRA

**Dragana Tegeltija<sup>1,2</sup>, Krajnović Bosiljka<sup>1,2</sup>, Jelena Krup<sup>2</sup>, Siniša Maksimović<sup>1,2</sup>, Gardić Nikola<sup>1,2</sup>, Miljković Dejan<sup>1,2</sup>, Aleksandra Lovrenski<sup>1,2</sup>, Mirjana Čuk<sup>3,4</sup>**

**Sažetak: Uvod:** Karcinoid pluća je neuroendokrini tumor sa dobrom prognozom. Tipični i atipični karcinoid se razlikuju na osnovu morfoloških parametara i indeksa proliferativne aktivnosti.

**Cilj našeg rada** je bio da prikazemo karakteristike karcinoida kod bolesnika koji su lečeni u našoj ustanovi.

**Materijal i metode:** Istraživanje je bilo retrospektivnog karaktera, sprovedeno je na Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Bolesnici su bili lečeni u periodu od 01.01.2021. do 31.08.2022. godine.

**Rezultati:** Od 24 bolesnika žena je bilo 16 i muškaraca 8, prosečne starosti od 60.3 god. (od 35.-79.) bez statistički značajne razlike između prosečne starosti muškaraca i žena ( $p=0.383$ ). Nepušača je bilo 10, više među ženama (8:2). Tipični karcinoid je dijagnostikovao kod svih bolesnika uključenih u naše istraživanja, najčešće nakon lobektomije (75%) u IA stadijumu (58.33%) bolesti. Neuroendorina diferencijacija potvrđena je imunohistohemijskom analizom uz upotrebu dva ili tri antitela.

**Zaključak:** Kvalitetan tretman bolesnika sa karcinoidom pluća zasniva se na primeni: standardizovanih dijagnostičkih radioloških i patohistoloških protokola uz kompletnu hiruršku resekciju tumora i limfadenektomiju.

**Ključne reči:** karcinoid, neuroendokrini morfološka, neuroendokrini diferencijacija

### UVOD

Neuroendokrini (NE) tumori pluća nastaju iz neuroendokrinih ćelija koje se nalaze pojedinačno ili u klasterima (4-10 ćelija) duž respiratornog stabla (traheja i bronhi). Incidenca ovih tumora beleži rast zbog boljeg prepoznavanja i shvatanja prirode bolesti kao i napretka u oblasti dijagnostike (1, 2).

Ćelije NE tumora mogu da budu različitog oblika (poligonalne, vretenaste, onkocitne, mucinozne, bogate melaninom i svetle), sitnozrnastog granuliranog hromatna izgleda “so i biber”) i

različitog aranžmana (inzularan, lobularan, trabekularan, folikularan i solidan) (Slika 1.). Na NE diferencijaciju ukazuje pozitivna imunohistohemijska (IHH) ekspresija NE markera (sinaptofizin, hromogranin, CD56, NSE i drugi) (3). Broj mitozna na 2 mm<sup>2</sup>, tip i obim nekroze, jasna NE morfološka i jasna NE diferencijacija predstavljaju kriterijume na osnovu kojih su podeljeni NE tumori pluća. Dobro diferentovani (tipični karcinoid-TKA), srednje diferentovani (atipični karcinoid-AKA) i loše diferentovani (sitnoćelijski karcinom i krupnoćelijski neuroendokrini karcinom) su tri grupe NE tumora pluća (Tabela 1.).

Tabela 1. Kriterijumi na osnovu kojih se dele neuroendokrini tumori pluća.

Tumor	Broj mitozna	Nekroza	Ki67
SCLC	>10 na 2mm <sup>2</sup> (60)	Da	>30%
LCNEC	>10 na 2mm <sup>2</sup> (70)	Da	>30%
TC	<2 na 2mm <sup>2</sup>	Ne	2,3-4,5%
AC	2-10 na 2mm <sup>2</sup>	Fokalno	9-17,8%

Terminologija za TKA i AKA u citološkim uzorcima i sitnim biopsijama danas je pojednostavljena upotrebom zajedničkog naziva karcinoid (KA). Razlikovanje TKA i AKA moguće je isključivo na hirurškim uzorcima uz ekstenzivno uzorkovanje, evaluaciju Ki67 indeksa proliferacije, broja mitozna, procene tipa i obima nekroze. (5, 6).

KA se češće javlja u mlađoj populaciji, kod pušača i u porodicama sa multiplom endokrinom neoplazijom tip 1 (7). Ovaj tip tumora najčešće raste endoluminalno (Slika 2.) praćen simptomima opstrukcije (kašalj, stridor, dispneja i infekcija), groznice i hormonske sekrecije u sklopu paraneoplastičnog endokrinog sindroma. Lokalni recidiv i regionalne metastaze su češći kod AKA. Incidenca udaljenih metastaza u momentu dijagnostikovanja KA pluća je niža u odnosu na druge anatomske lokalizacije (5.5% vs 40%). Krioterapija, fotodinamična i terapija laserom su alternativni vidovi lečenja za bolesnike kod kojih nije moguća kompletna hirurška resekcija. (7, 8).

Cilj našeg rada je bio da se prikažu karakteristike karcinoida pluća kod bolesnika koji su lečeni u našoj ustanovi.

#### Materijal i metode

Istraživanje je bilo retrospektivnog karaktera, sprovedeno je na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. U istraživanje su bila uključena 24 bolesnika koji su bili lečeni u periodu od 01.01.2021. do 31.08.2022. godine.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:

- bolesnici kod kojih je dijagnoza KA postavljena/potvrđena u hirurškom uzorku,
- bolesnici kod kojih je postignuta R0 resekcija tumora,
- bolesnici koji nisu imali prethodno dijagnostikovani NE tumor.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:

- bolesnici kod kojih dijagnoza KA nije potvrđena u hirurškom uzorku,
- bolesnici kod kojih nije postignuta R0 resekcija,
- bolesnici koji su imali prethodno dijagnostikovani NE tumor.

Demografski podaci (pol i starost), pušački status (aktivni pušač, bivši pušač i nepušač), tip dijagnostičke procedure (bronhobiopsija - BB, kateter biopsija - KB, transbronhijalna biopsija - TBB), anatomska lokalizacija tumora, vrsta hirurške resekcije, morfološke karakteristike tumora (mitoze i nekroza), imunohistohemijski profil tumora i patološki stadijum bolesti preuzeti su iz Zdravstvenog informacionog sistema.

#### Rezultati

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je KA češće dijagnostikovana kod žena (16:8). Prosečna starost bolesnika bila je 60.3 godine (rang od 35.-79.). U grupi mlađih ( $\leq 65$ .) bilo je više žena (9/16). Skoro polovina bolesnika su bili nepušači (10/24; 41.7%) (Tabela 2.).



Tabela 2. Distribucija starosne dobi i pušačkih navika prema polu.

Karakteristike	Muškarci: n (%)	Žene: n (%)	Ukupno n (%)	<i>p</i>
Broj	8 (33.3)	16 (66.7)	24 (100)	/
Prosečna starost	57.4±11.73	61.8±13.57	60.3	0.383
Raspon godina	36-63	35-79	35-79	/
≤ 65 god.	6 (40.0)	9 (60.0)	15 (62.5)	0.234
>65 god.	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (37.5)	
Pušački status				0.407
Nepušači	2 (20.0)	8 (80.0)	10 (41.7)	
Bivši pušači	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (33.3)	
Aktivni pušači	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (25.0)	

Dijagnoza KA je postavljena u bronhološkom uzorku kod 16/24 (66.7%) bolesnika, najčešće u BB, a najređe u TBB što je prikazano grafički (Grafikon 1.) Inicijalna dijagnoza KA je postavljena u hirurškom uzorku kod 8/24 (33.3%) bolesnika.

Desno plućno krilo je bilo češća lokalizacija KA (70.8%). Tumori su bili dijagnostikovani u svim anatomskim režnjevima, najčešće u srednjem (8/24; 33.3%), a najređe u donjem režnju levog pluća (3/24; 12.5%) (Tabela 3.).

Grafikon 1. Distribucija dijagnostičkih procedura.

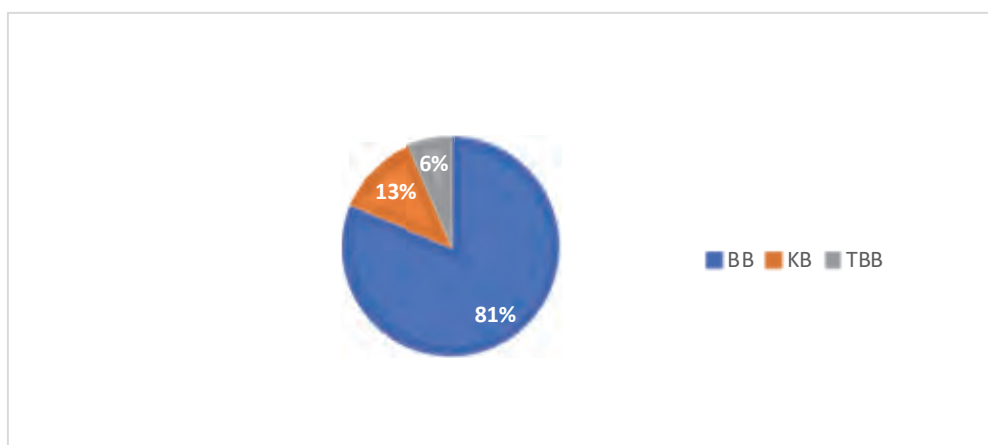




Tabela 3. Anatomska distribucija tumora.

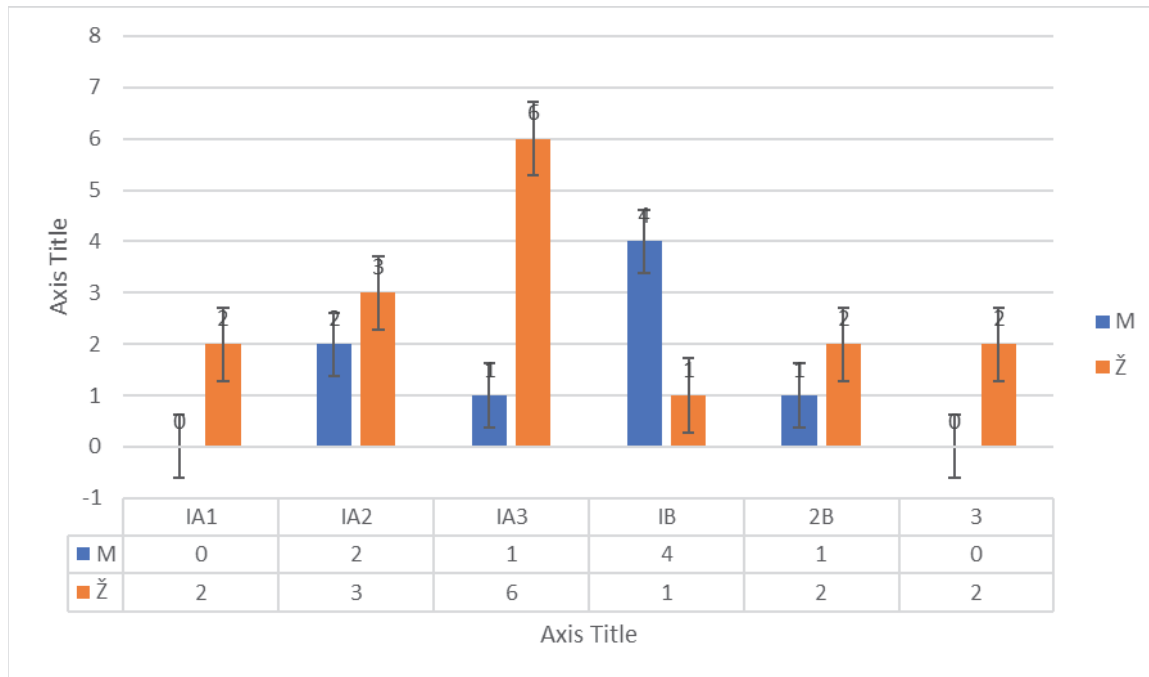
Lokalizacija	Broj (%)
Desno	17 (70.8)
Gornji	4 (23.5)
Srednji	8 (47.1)
Donji	5 (29.4)
Levo	7 (29.2)
Gornji	4 (57.1)
Donji	3 (42.9)

Kod svih bolesnika, nakon lobektomije (18/24; 75%), bilobektomije (3/24) i segmentektomije (3/24) postignuta je R0 resekcija tumora.

NE diferencijacija bila je potvrđena pozitivnom imunohistochemijskom ekspresijom antitela: CD56 (18/24), sinaptofizin (22/24) ili hromogranin (17/24).

U cilju razlikovanja TKA i AKA kod svih bolesnika je u hirurškom uzorku određen Ki 67 proliferativni indeks, broj mitozna  $2\text{mm}^2$ , tip i obim nekroze. Vrednosti Ki 67 bile su : 1% kod 16 bolesnika, 2% kod sedam i 3% kod jednog bolesnika. Broj mitozna u svim slučajevima je bio manji od dvije na  $2\text{mm}^2$ . Nekroze su bile punktiformne i retke kod trećine slučajeva. Na osnovu dobijenih rezultata kod svih bolesnika postavljena je dijagnoza TKA i određen patološki stadijum bolesti. Bolesnici su bili

operisani u šest različitih patoloških stadijuma bolesti pri čemu je u ukupnoj populaciji, sa udelom od 29%, stadijum IA3 bio najzastupljeniji. Distribucija patološkog stadijuma bolesti prema polu prikazana je grafikonom 2.



Grafikon 2: Distribucija patološkog stadijuma bolesti prema polu.

## DISKUSIJA

NE tumori pluća čine 25% svih karcinoma pluća među kojima je KA, s udelom od 2% najređi s tim da je TKA deset puta češći od AKA. Taj stav potvrđuju rezultati našeg istraživanja pri čemu smo kod svih ispitanika nakon kompletne hirurške resekcije dijagnostikovali TKA (9).

Petogodišnje preživljavanje kod lokalizovanog plućnog KA je visoko (90% za TKA i 50%–70% kod bolesnikasa AKA) (10, 11). Preživljavanje nije bio cilj ovog istraživanja. Naime, dizajn naše studije, odnosno vremenski interval u kome su naši bolesnici bili lečeni, nije pružao mogućnost praćenja petogodišnjeg preživljavanja u momentu istraživanja. Svi bolesnici su u momentu završetka istraživanja bili živi i bez recidiva bolesti

Iako se karcinom pluća češće dijagnostikuje u muškoj populaciji KA pluća je češći kod žena. (12). Ovaj stav potvrđuju i rezultati našeg istraživanja. Mi smo KA imali dva puta češće kod žena (16:8). Epidemiološka istraživanja pokazuju da će broj muškaraca i žena koji će oboleti od karcinoma pluća biti izjednačen do 2030. godine. U skladu s navedenim epidemiološkim činjenicama smatramo da će i u kategoriji bolesnika sa NE tumorima

odnosno KA doći do podjednagog obolevanja žena i muškaraca.

KA pluća se dijagnostikuje u različitoj životnoj dobi. *Quaedvlieg* i saradnici su KA dijagnostikovali kod bolesnika od pet do 90 godina (13). Rang starosne dobi bolesnika uključenih u naše istraživanje (35-79) bio je gotovo identičan rasponu u studiji Stanković i saradnika (36.-75.) (14). Za razliku od njihovih rezultata prosečna starost bolesnika u našem istraživanju je bila nešto viša (60.3 vs 53±11, 2).

Mada je pušenje jedan od važnih etioloških faktora u nastanku malignih bolesti pluća KA se češće dijagnostikuje kod nepušača. U našem istraživanju skoro polovina bolesnika (10/24) nije konzumirala duvanske proizvode što potvrđuje pretpostavku da značajnu ulogu u nastanku NE tumora imaju neki od naslednih poremećaja tipa multiplih endokrinih neoplazija (8).

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije iz 2021. godine razlikovanje TKA vs AKA moguće je samo evaluacijom hirurških uzoraka (10). U skladu s tim stavom mi smo kod svih bolesnika u odabranom hirurškom uzorku odredili: broj mitozu, Ki 67, tip i obim nekroze. S obzirom da je vrednost Ki 67 u našem istraživanju iznosila: 1%, 2% i 3%, da mitoze i nekroza nisu



videne, a u skladu s preporukama Svetske zdravstvene organizacije da se TKA dijagnostikuje kada je Ki 67 između 2,3% i 4,5%, manje od dve mitoze na 2 mm<sup>2</sup> i kada su prisutne tačkaste nekroze, mi smo u svim slučajevima postavili dijagnozu TKA.

Za razliku od rezultata studije Stević sa saradnicima, u kojoj su analizirane kliničko-radiološke karakteristike KA kod 42 bolesnika, gde je levi donji režanja bio predominantna lokalizacija KA mi smo KA najčešće dijagnostikovali u srednjem režnju (15).

Anatomska resekcija (segmentektomija, lobektomija, bilobektomija, pneumonektomija) sa minimalnom limfadenektomijom (šest limfnih čvorova; tri hilarna i tri medijastinalna) prema preporukama Evropskog udruženja torakalnih hirurga predstavlja najprihvatljiviji modalitet hirurškog lečenja kod bolesnika sa KA. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je lobektomija najčešći (18/24) obim resekcije, ali broj ekstirpiranih limfnih čvorova nije u skladu navedenim preporukama (16). Nakon hirurškog lečenja kod naših bolesnika nije primenjen dodatni terapijski modaliteta, bolesnici su praćeni i do momenta publikovanja rezultata kod njih nisu zabeleženi lokalni recidivi niti metastatsko širenje KA.

KA predstavlja maligni tumor sa NE diferencijacijom na koju kazuje primena različitih antitela. IHH paneli koji se koriste u ovu svrhu su različiti, zavise od ličnog stave i uspešnosti rada laboratorije. Mi smo kao i većina drugih autora najčešće koristili: sinaptofizin, hromogranin i CD56 (1, 10).

KA je praćen čestim respiratornim infekcijama, kašljem, hemoptizijama i bolovima u grudnom košu (8, 15). Ti simptomi su često alarmantni za obolele pa se i sama bolest dijagnostikuje u ranom stadijumu. Kod naših bolesnika tumor je najčešće diajnostikovao u IA stadijumu (14/24) koji tumor čini resektabilnim, a prognoza bolesti je dobra.

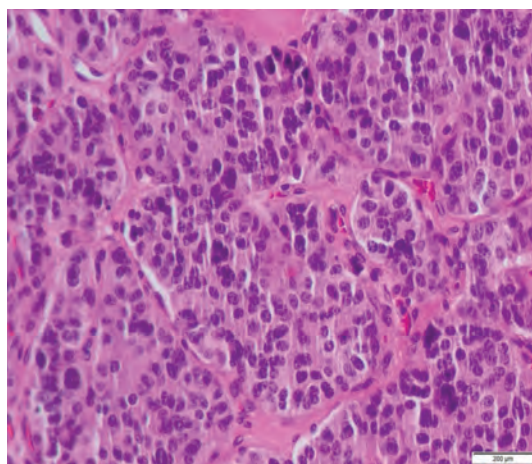
Zaključci:

Kvalitetan tretman bolesnika sa karcinoidom pluća zasniva se na primeni: standardizovanih dijagnostičkih radioloških i patohistoloških protokola uz kompletnu hiruršku resekciju tumora i limfaektomiju kao najoptimalni vid lečenja.

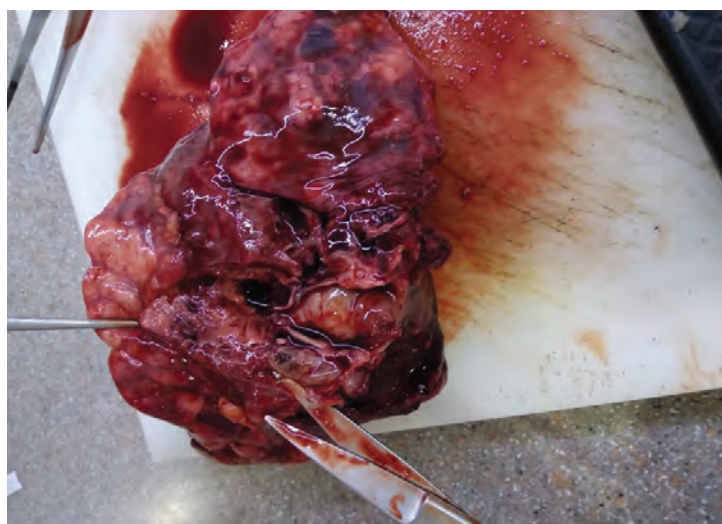
## LITERATURA

1. Metovic J, Barella M, Bianchi F, Hofman P, Hofman V, Rimmelink M, Kern I, Carvalho L, Pattini L, Sonzogni A, Veronesi G, Harari S, Forest F, Papotti M, Pelosi G. Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2021 Jan;478(1):5-19. doi: 10.1007/s00428-020-03015-z. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33474631; PMCID: PMC7966641
2. Nistor CE. SURGICAL APPROACH OF LUNG CARCINOID TUMORS. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022 Apr-Jun;18(2):258-261. doi: 10.4183/aeb.2022.258. PMID: 36212250; PMCID: PMC9512387
3. Drożdż K, Chabowski M, Chachaj A, Gać P, Szolkowska M, Janczak D, Szuba A. Two cases of the bronchial carcinoid tumors successfully treated with the parenchymal-sparing bronchoplastic resections. *J Thorac Dis.* 2017 Aug;9(8):E669-E673. doi: 10.21037/jtd.2017.06.141. PMID: 28932582; PMCID: PMC5594198.
4. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. *Cancer.* 2008;113:5-21.
5. Maruska B, Razzak AN, Zepeda JL, Novotny J, Jha P. Presentation of Lung Carcinoid Tumor as Post-obstructive Pneumonia. *Cureus.* 2022 Nov 24;14(11):e31859. doi: 10.7759/cureus.31859. PMID: 36579277; PMCID: PMC9789748.
6. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. *Cancer.* 2008;113:5-21.)
7. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, Majid M, Al Chalaby S, Takahashi N, Tanious A, Arockiam AD, Beri N, Amsterdam EA. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology.* 2021;146(1):65-73. doi: 10.1159/000507847. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33070143.
8. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, Frilling A,

- de Herder WW, Hörsch D, Knigge U, Korse CM, Lim E, Lombard-Bohas C, Pavel M, Scoazec JY, Sundin A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up\*. *Ann Oncol.* 2021 Apr;32(4):439-451.  
doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.003. Epub 2021 Jan 19. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1453-1455. PMID: 33482246.
9. Kneuert P.J., Kamel M.K., Stiles B.M. et al. Incidence and prognostic significance of carcinoid lymph node metastases. *Ann Thorac Surg.* 2018; 106: 981-988
  10. WHO Classification of Tumours Editorial Board . 5th ed. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; 2021. Thoracic Tumours.)
  11. Escalon J, Detterbeck F, Shields T, et al. *General Thoracic Surgery.* Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
  12. Saber M, Ismail Y, Alieldin N, Loay I, El Zawahry M. Neuroendocrine tumors of the lung: A five-year retrospective experience of Egyptian NCI (2010-2014). *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Dec;30(4):151-158.  
doi: 10.1016/j.jnci.2018.10.005. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470605.
  13. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 2001 Sep;12(9):1295-300.
  14. Stankovic B, Aamodt H, Bjørhovde HAK, Müller E, Hammarström C, Brustugun OT, Helland Å, Øynebråten I, Corthay A. The immune microenvironment in typical carcinoid lung tumour, a brief report of four cases. *Scand J Immunol.* 2020 Aug;92(2):e12893.  
doi: 10.1111/sji.12893. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32433774.
  15. Stević R, Jovanović D, Mašulović D, Pešut D, Vasić N, Stojić J. Clinico-radiological characteristics of bronchial carcinoid. *Acta chirurgica Iugoslavica;* 2009; 56 (4): 51-55.
  16. Mansoor W, Ferguson S, Ross V, Talbot D. Diagnostic and Management Pathways for Pulmonary Carcinoid Tumours in the United Kingdom: Results from the National Lung Neuroendocrine Tumour Pathway Project. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:9287536.



Slika 1. Organoidno raspoređene ćelije karcinoida (H&E x 20)



Slika 2. Endoluminalni tip rasta karcinoida



---

**Summary:Introduction:** Lung carcinoid is a neuroendocrine tumor with a good prognosis. Typical and atypical carcinoid are differentiated on the basis of morphological parameters and indices of proliferative activity.

**The aim** of our work was to present the characteristics of carcinoids in patients who were treated in our institution.

**Material and methods:** The research was retrospective, conducted at the Institute of Pulmonary Diseases of Vojvodina. The patients were treated from 01.01.2021. until 31.08.2022. years.

**Results:** Of the 24 patients, 16 were women and 8 were men, with an average age of 60.3 years. (from 35-79) with no statistically significant difference between the average age of men and women ( $p=0.383$ ). There were 10 non-smokers, more among women (8:2). Typical carcinoid was diagnosed in all patients included in our research, most often after lobectomy (75%) in stage IA (58.33%) of the disease. Neuroendorin differentiation was confirmed by immunohistochemical analysis using two or three antibodies.

**Conclusion:** Quality treatment of patients with lung carcinoid is based on the application of: standardized diagnostic radiological and pathohistological protocols with complete surgical resection of the tumor and lymphadenectomy.

**Key words:** carcinoid, neuroendocrine morphology, neuroendocrine differentiation

---

Slika 2. Endoluminalni tip rasta karcinoida.

1. Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija
2. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
3. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Foča, Republika Srpska
4. Univerzitetska bolnica Foča, Foča, Republika Srpska

**Autor za korespodenciju:**

Dragana Tegeltija

[tegeltijadragana@gmail.com](mailto:tegeltijadragana@gmail.com)

+381 63 550 792



## RADIOLOŠKA PREZENTACIJA I TERAPIJSKI MODALITETI COVID-19 – RETROSPEKTIVNA STUDIJA

### RADIOLOGICAL PRESENTATION AND TREATMENT MODALITIES OF COVID-19 – A RETROSPECTIVE STUDY

Marija Topalović \*, Borislav Božanić \*, Desa Nastasijević Borovac \*\*, Marija Marinković \*, Marko Bjelaković \*, Nikola Rančev \*, Kristina Jović \*, Tatjana Pejčić \*\*\*

**Sažetak:Uvod:** COVID-19 predstavlja multiorgansku bolest koja se prezentuje širokim spektrom kliničkih manifestacija. Kao cilj rada postavili smo analizu kliničkih karakteristika, radiološke prezentacije i primenjenih terapijskih modaliteta kod pacijenata lečenih od COVID-19 u hospitalnim uslovima.

**Metode:** U istraživanje je uključeno 100 pacijenata podeljenih u dve grupe: prezentacija umerene i teške kliničke slike. Analizirani su starost, polna distribucija, komorbiditeti, simptomi pri prijemu, laboratorijski parametri, radiološke promene na standardnoj radiografiji pluća, terapijski modaliteti, dužina hospitalizacije i ishod lečenja. Podaci su statistički obrađeni sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** U ispitivanoj populaciji 95% pacijenata ima pneumoniju od kojih većina, odnosno 97,9%, ima bilateralnu pneumoniju, a zahvaćenost plućnog parenhima pneumonijom je određena prema broju radioloških polja i to: 1-2 u 8,7%, 3-4 u 52,2% i 5-6 radioloških polja u 39,1%. Oksigenoterapija je primenjena kod 88% pacijenata, od kojih je 27 tretirano HFNC, a 9 primenom MV. Antibiotička terapija primenjena je kod svih pacijenata, kortikosteroidna kod 96,8%, favipiravir kod 41%, tocilizumab kod 20%, plazma rekonvalescenata kod 13% i niskomolekularni heparin kod 97,8%. Dužina hospitalizacije je statistički značajno kraća kod pacijenata sa umerenom kliničkom slikom ( $p=0,001$ ), a ishod lečenja se statistički značajno razlikuje u odnosu na oblik bolesti ( $p=0,001$ ).

**Zaključak:** Većina pacijenata imala je bilateralnu pneumoniju koja je zahvatala 3-4 radiološka polja, i primenjena je kiseonična, antibiotska, kortikosteroidna, antivirusna i ostala imunomodulatorna terapija uz niskomolekularni heparin. Dužina hospitalizacije i ishod lečenja razlikuju se u odnosu na težinu kliničke slike.

**Ključne reči:** COVID-19, težina kliničke slike, pneumonija, terapijski mo

### UVOD

Novi tip korona virusa, kasnije nazvan koronavirus 2 teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2), je izolovan sedmog januara 2020. godine. Bolest izazvana ovim virusom je do kraja januara 2020. godine bila prijavljena u čak 19 zemalja, a Svetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) je 11. februara 2020. godine nazvala COVID-19, dok je samo mesec dana kasnije proglašena pandemija. Prema podacima SZO, od početka pandemije do 26. marta 2023. godine registrovano je preko 761 milion potvrđenih slučajeva COVID-19, a od ove bolesti umrlo je preko 6,8 miliona ljudi u svetu [1].

COVID-19 se karakteriše povišenom telesnom temperaturom, kašljem, slabošću i osećajem nedostatka daha, a mogu se javiti i gušobolja, glavobolja, konfuznost, dijareja, mučnina, izmene čula mirisa i ukusa i drugi simptomi. Iako su

simptomi, kao i manifestacija bolesti, predominantno vezani za respiratorni sistem, radi se o multiorganskoj bolesti koja se prezentuje širokim spektrom kliničkih manifestacija. Većina obolelih ima blagu prezentaciju bolesti, do 81% pacijenata, tešku formu ima oko 14% pacijenata, dok se kritična forma bolesti razvija kod oko 5% pacijenata. Komorbiditeti su prisutni u 60-90% hospitalizovanih pacijenata [2-4].

Radiološka prezentacija COVID-19 se ogleda u prisustvu opacifikacija mlečnog stakla, konsolidacija i retikulonodularnih senki, uz najčešće bilateralnu i perifernu lokalizaciju.

Kod značajnog broja pacijenata verifikuju se limfopenija, trombocitopenija, kao i povišene vrednosti D-dimera, C-reaktivnog proteina, LDH i feritina, uz povišene nivoe proinflammatoryh citokina poput IL-6 koji su dokaz nastanka citokinske oluje prisutne i u drugim inflamatornim bolestima [7].



U centru patogenetskog mehanizma bolesti nalazi se narušen, odnosno neizbalansiran imunski odgovor koji posredstvom proinflamatornih citokina dovodi do sistemskih efekata. Kao posledica prisustva virusa i odgovora imunog sistema, dolazi do inflamacije, aktivacije trombocita, vaskularne disfunkcije i razvoja pneumonije sa hipoksemijom koja može da progredira u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). U skladu sa time, terapijski pristup lečenju COVID-19 se zasniva na suportivnoj terapiji, podršci respiratornom sistemu, terapiji usmerenoj ka samom virusu, imunomodulatornoj, uz antikoagulantnu i, u slučaju bakterijske superinfekcije, antibiotsku terapiju [8].

Imajući u vidu navedeno, kao cilj našeg istraživanja postavili smo analizu kliničkih karakteristika, radiološke prezentacije i primenjenih terapijskih modaliteta kod pacijenata lečenih od COVID-19 u hospitalnim uslovima.

## MATERIJAL I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje je obuhvatilo 100 pacijenata sa potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom lečenih hospitalno u Kliničkom centru Niš u periodu od septembra 2020. godine do juna 2021. godine. Demografski, klinički i laboratorijski podaci, kao i podaci o radiološkim nalazima, terapiji i ishodu lečenja su prikupljeni iz istorija bolesti pacijenata. Analizirani su starost, polna distribucija, komorbiditeti, simptomi pri prijemu, laboratorijski parametri pri prijemu, radiološke promene na standardnoj radiografiji pluća, terapijski modaliteti, dužina hospitalizacije i ishod lečenja. Pacijenti su, na osnovu aktuelnih Nacionalnih protokola za lečenje pacijenata sa COVID-19, podeljeni u dve grupe, grupu umerene i grupu teške kliničke slike. Istraživanje je odobrio Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu.

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom, apsolutnih i relativnih brojeva. Poređenje kontinuiranih varijabli između umerene i teške kliničke slike vršeno je t testom ili

Mann-Whitney testom u skladu sa distribucijom podataka. Poređenje kategorijskih obeležja vršeno je Hi -kvadrat i Fisherovim testom sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu R i RStudio.

## REZULTATI

Prosečna starost pacijenata iznosi  $62,03 \pm 13,72$  godina (min. 30, max. 96) od kojih je 58 pacijenata muškog i 42 ženskog pola. U ispitivanoj populaciji 53 pacijenata je imalo umerenu, dok je 47 imalo tešku kliničku sliku.

Pri prijemu na bolničko lečenje povišenu telesnu temperaturu imalo je 89%, slabost i malaksalost 81,6%, kašalj 64,3%, osećaj otežanog disanja 49,5%, simptome od strane gastrointestinalnog trakta poput dijareje, mučnine i povraćanja 28,6%, artralgijsku 16,3%, glavobolju 14,3% i gubitak čula ukusa i mirisa 7,1% pacijenata. Vreme proteklo od početka simptoma do prijema na bolničko lečenje iznosilo je oko 8 dana, tačnije  $7,98 \pm 4,00$ , bez statistički značajne razlike između grupa.

Prema anamnestičkim podacima, 71% pacijenata je imalo jedan ili više komorbiditeta. Samo jedan komorbiditet je utvrđen kod 40% pacijenata, dva kod 21% i tri kod 10% pacijenata. Najčešći komorbiditet je hipertenzija (59,5%), zatim gojaznost, šećerna bolest, poremećaji srčanog ritma, dok je kod veoma malog broja pacijenata prisutna astma, hronična opstruktivnu bolest pluća i prethodne maligne bolesti.

Laboratorijski parametri pri prijemu na bolničko lečenje prikazani su u Tabeli 1. Utvrđene su povišene vrednosti sledećih parametara: D-dimer, CRP, feritin, LDH, AST, ALT, GGT, glukoza, dok su jedino vrednosti LDH statistički značajno niže kod pacijenata sa umerenom u odnosu na tešku kliničku sliku ( $p < 0,001$ ).

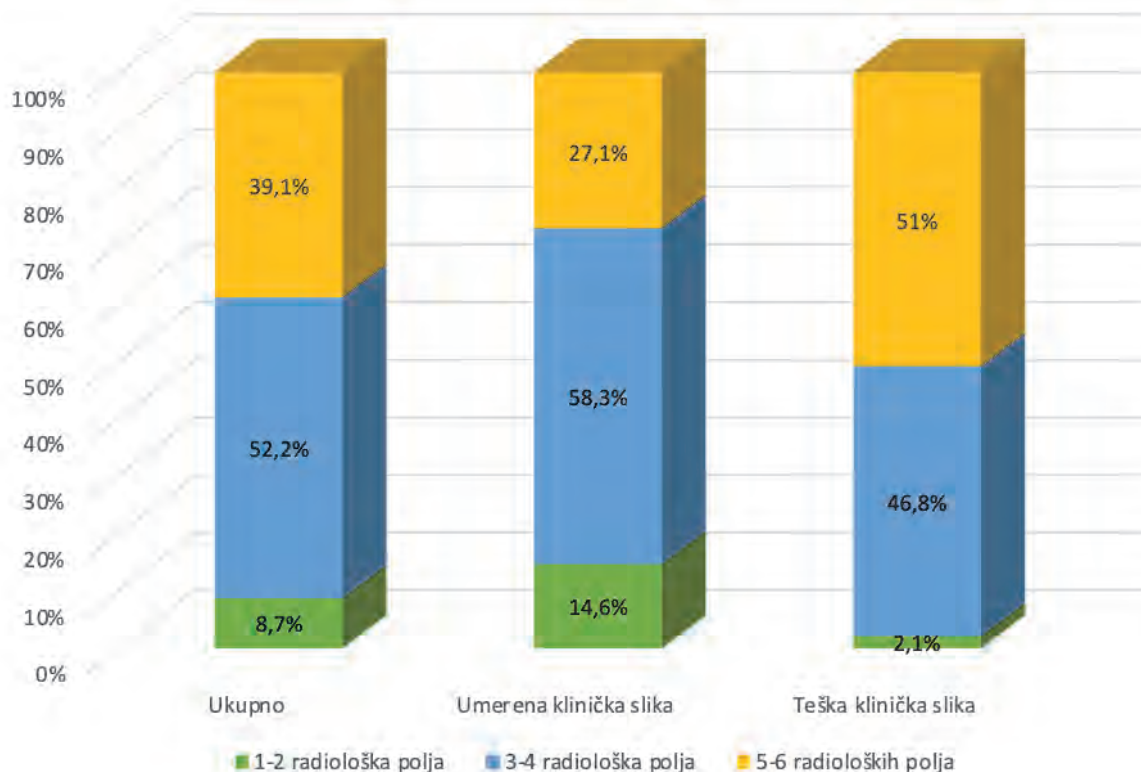
**Tabela 1. Laboratorijski parametri pri prijemu na bolničko lečenje u ukupnoj populaciji, i komparacija umerene i teške kliničke slike**

Laboratorijski parametri	Ukupno	Umerena klinička slika	Teška slika	klinička	p
Le ( $\times 10^9/L$ )	8,11 $\pm$ 4,26	7,6 $\pm$ 4,24	7,92 $\pm$ 3,6		0,264
Neu (%)	79,54 $\pm$ 16,20	77,05 $\pm$ 15,73	80,41 $\pm$ 14,75		0,288
Ly (%)	13,73 $\pm$ 10,74	15,15 $\pm$ 10	13,66 $\pm$ 10,1		0,475
NLR	9,31 $\pm$ 7,20	7,92 $\pm$ 6,36	9,64 $\pm$ 7,50		0,167
D-dimer (ng/ml)	960,76 $\pm$ 932,95	509,05 $\pm$ 538,5	1296,39 $\pm$ 2526,43		0,125
CRP (mg/L)	94,68 $\pm$ 59,11	84,62 $\pm$ 56,88	99,12 $\pm$ 56,07		0,196
Feritin (ug/L)	826,36 $\pm$ 662,82	792,93 $\pm$ 693,97	875,12 $\pm$ 760,52		0,524
LDH (U/L)	770,54 $\pm$ 336,22	656,62 $\pm$ 211,73	901,97 $\pm$ 402,38		<b>&lt;0,001</b>
AST (U/L)	66,05 $\pm$ 67,38	59,09 $\pm$ 49,46	74,08 $\pm$ 83,43		0,177
ALT (U/L)	59,52 $\pm$ 67,31	61,04 $\pm$ 72,89	57,69 $\pm$ 60,8		0,842
GGT (U/L)	97,1 $\pm$ 103,42	75,04 $\pm$ 72,94	117,46 $\pm$ 123,16		0,140
Glukoza (mmol/L)	8,1 $\pm$ 3,12	8,27 $\pm$ 3,28	7,89 $\pm$ 2,92		0,716
Urea (mmol/L)	7,24 $\pm$ 3	6,73 $\pm$ 2,59	7,8 $\pm$ 3,33		0,123
Kreatinin (umol/L)	91,13 $\pm$ 30,04	91,3 $\pm$ 28,26	90,94 $\pm$ 32,37		0,461

**RADIOLOŠKA PREZENTACIJA**

U ispitivanoj populaciji 95% pacijenata je imalo dokazanu pneumoniju na standardnoj radiografiji, od kojih je 97,9% imalo bilateralnu pneumoniju. Zahvaćenost plućnog parenhima pneumonijom je određena prema broju zahvaćenih radioloških polja (1-6). Zahvaćenost 1-2 radiološka polja je utvrđena kod 8,7%, 3-4 kod 52,2% i 5-6 radioloških polja kod

39,1% pacijenata. Kod pacijenata sa umerenom kliničkom slikom dominira radiološki nalaz pneumonije koja zahvata 3-4 radiološka polja. Zahvaćenost skoro svih ili svih radioloških polja (5-6) prisutna je u 27,1%, dok je zahvaćenost jednog ili dva radiološka polja prisutna u 14,6% pacijenata ove grupe. Kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti dominira zahvaćenost 5-6 radioloških polja (51%) uz zahvaćenost 3-4 radiološka polja u 46,8%. (Grafikon 1).



**Grafikon 1. Opsežnost pneumonije prema zahvaćenosti radioloških polja**

#### TERAPIJSKI MODALITETI

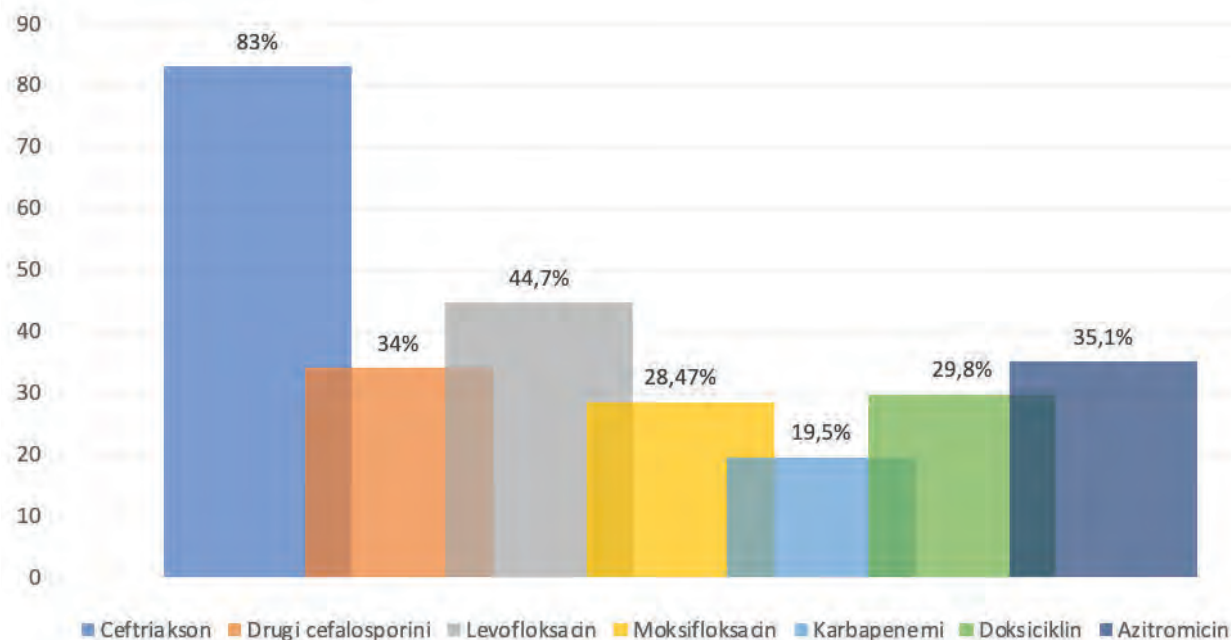
Kod 61 pacijenta primenjena je samo konvencionalna kiseonična terapije, dok je kod 27 pacijenata primenjena oksigenoterapije preko aparata za visokoprotočni kiseonik (engl. *High-flow Nasal Cannula*, HFNC) sa mogućnošću primene

protoka do 70 L/min i FiO<sub>2</sub> do 100%. Prosečna dužina primene HFNC iznosi 7,90 ± 5,29 dana. U daljem toku lečenja, od ovih 27 pacijenata, kod 9 pacijenata bila je neophodna primena mehaničke ventilacije (MV) u prosečnom trajanju od 6,60 ± 5,86 dana (Tabela 2).

**Tabela 2. Primena oksigenoterapije kod pacijenata lečenih od COVID-19**

	Ukupan broj pacijenata	Umerena klinička slika	Teška klinička slika	
Bez potrebe za oksigenoterapijom	12	12	0	
Samo konvencionalna oksigenoterapija	61	41	20	
HFNC	27	0	HF	18
			HF+MV	9

Antibiotska terapija je primenjena kod svih pacijenata, a kao najčešće primenjivani antibiotici izdvajaju se ceftriakson (83%) i levofloksacin (44,7%). (Grafikon 2).



**Grafikon 2. Antibiotiska terapija u ispitivanoj populaciji**

Favipiravir je primilo 41%, tocilizumab 20%, a plazmu rekonvalescenata 13% ispitivanih bolesnika (Tabela 3). Primena tocilizumaba i plazme rekonvalescenata je statistički značajno češća kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom (odnosno  $p=0,007$ ).

Kortikosteroidnu terapiju primalo je 94,1% pacijenata sa umerenom kliničkom slikom i svi pacijenti sa teškom kliničkom slikom. Kod pacijenata sa teškom kliničkom ova terapija je statistički značajno duže primenjivana ( $p<0,001$ ) uz statistički značajno veće dnevne maksimalne doze metilprednizolona ( $p=0,007$ ).

Niskomolekularni heparin je ordiniran kod 95,7% pacijenata sa umerenom i svih pacijenata sa teškom kliničkom slikom. U profilaktičke svrhe ova terapija je korišćena kod 80,9% pacijenata sa umerenom i 32,6% pacijenata sa teškom kliničkom slikom ( $p<0,001$ ), dok je terapijska doza korišćena kod 14,9% u grupi pacijenata sa umerenom, odnosno kod 67,4% pacijenata u grupi teške kliničke slike ( $p<0,001$ ).

**Tabela 3. Antivirusna i imunomodulatorna terapija, niskomolekularni heparin - u ispitivanoj populaciji i u odnosu na težinu kliničke slike**

	Ukupno	Umerena klinička slika	Teška klinička slika	p
<b>Antivirusna i imunomodulatorna terapija</b>				
<b>Favipiravir</b>	41%	43,4%	43,9%	1,000
<b>Tocilizumab</b>	20%	5,6%	40,5%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Plazma rekonvalescenata</b>	13%	3,8%	26,8%	<b>0,007</b>
<b>Kortikosteroidna terapija</b>				
	96,8%	94,1%	100%	0,295
<b>Dužina primene u danima</b>	13,75 ± 8,15	8,78 ± 3,74	19,19 ± 8,25	<b>&lt;0,001</b>
<b>Metilprednizolon</b>	73,1%	73,3%	72,7%	0,295
<b>Maksimalna dnevna doza (mg)</b>	135,00 ± 64,39	105,26 ± 42,08	168,24 ± 69,66	<b>0,007</b>
<b>Deksametazon</b>	46,9%	37%	59,1%	0,211
<b>Maksimalna dnevna doza (mg)</b>	17,91 ± 13,85	12,00 ± 3,278	22,46 ± 17,09	0,086
<b>Niskomolekularni heparin</b>				
<b>Bez primene</b>	2,2%	4,3%	0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Profilaktička doza</b>	57,8%	80,9%	32,6%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Terapijska doza</b>	40%	14,9%	67,4%	<b>&lt;0,001</b>

Utvrđeno je da je dužina hospitalizacije statistički značajno kraća kod pacijenata sa umerenom kliničkom slikom ( $p=0,001$ ). Ishod lečenja se statistički značajno razlikuje u odnosu na

oblik bolesti ( $p=0,001$ ). U ispitivanoj populaciji preminulo je 12,3% pacijenata, odnosno 25,6% pacijenata sa teškim oblikom bolesti ( $p<0,001$ ).



## DISKUSIJA

Analizirana grupa pacijenata pokazuje veliku heterogenost u pogledu starosti i veći broj pacijenata je muškog pola. Prema podacima prethodnih istraživanja preegzistirajući komorbiditeti su prisutni u oko 25% inficiranih pacijenata, dok su kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog COVID-19 prisutni u znatno višem procentu, tačnije u 60-90% pacijenata. Najčešći komorbiditeti su hipertenzija (48-57%), šećerna bolest (17-34%), kardiovaskularne bolesti (21-28%), hronična plućna oboljenja (4-10%), hronična bubrežna insuficijencija (3-13%), maligna oboljenja (6-8%) i oboljenja jetre (<5%). [2-4] Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa dostupnim podacima.

Radiološki modaliteti imaju ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze i praćenju pacijenata obolelih od COVID-19. Kompjuterizovana tomografija i ultrazvuk pluća imaju prednost u dijagnostikovanju COVID-19 i evaluaciji bolesti, ali je radiografija pluća, kao najdostupnija metoda, i dalje jako zastupljena u kliničkoj praksi [6]. Radiografija pluća je pokazala dobru specifičnost i senzitivnost od 83% odnosno 60% uz dobru korelaciju sa ishodom bolesti [5]. Moroni i saradnici su analizom 327 radiografija pluća zaključili da prisustvo promena u vidu mlečnog stakla, bazalna i difuzna distribucija predstavljaju tri glavne karakteristike koje mogu da idu u prilog dijagnozi COVID-19 [19]. Borghesi i Maroldi su predstavili svoj sistem evaluacije COVID-19 pneumonija na standardnoj radiografiji pod imenom *Brixia score*. Ovaj model se zasniva na podeli na 6 radioloških polja i dodeljivanju bodova prema tipovima promena i kao krajnji skor ima rezultat u opsegu od 0-18, pri čemu je rezultat 0 odgovara urednom nalazu. Pokazali su da pacijenti koji su umrli od COVID-19 imaju značajno više skorove, odnosno opsežnije promene na radiografiji [20]. Iako u našem istraživanju nisu posebno analizirane radiografije umrlih pacijenata, oni su pripadali grupi pacijenata sa teškom kliničkom slikom u kojoj je dominirala zahvaćenost 5-6 radioloških polja što bi moglo indirektno da koreliše razultatima navedenih autora.

Prema podacima iz studije Guan i saradnika koja je uključila 1099 pacijenata lečenih od COVID-19,

41% pacijenata je zahtevalo kiseoničnu terapiju, dok je u grupi pacijenata sa teškim oblikom bolesti taj procenat bio znatno viši, preko 70%. [9] U poređenju sa ovim podacima, rezultati našeg istraživanja pokazali su viši stepen primene kiseonične terapije (88%). Kod svih pacijenata sa teškom kliničkom slikom primenjena je oksigenoterapija, i to: samo konvencionalna u 42,5% i HFNC kod 57,4%. Jedne trećina pacijenata kod koje je primenjen HFNC je u daljem toku imala potrebu za intubacijom i mehaničkom ventilacijom. Kod naših ispitivanih pacijenata sa teškom kliničkom slikom, primena HFNC je manje zastupljena nego u studiji koju su sprovedli Yang i saradnici (57,4% prema 63,5%). Mehanička ventilacija je primenjena kod značajno manjeg broja pacijenata (9% ukupne populacije, odnosno 19,2% pacijenata sa teškom kliničkom slikom), u odnosu na odnosu na rezultate navedenih autora (71%). Ova razlika se može objasniti činjenicom da je naša analiza obuhvatila pacijente sa umerenom i teškom kliničkom slikom, dok je navedena studija istraživala isključivo kritično obolele pacijente [10].

Više autora je analiziralo primenu intravenskih antibiotika. Učestalost primene antibiotika u grupi pacijenata sa umerenom kliničkom slikom iznosi 53%, a u grupi pacijenata sa teškim oblikom više od 90%. [9,10] Ovako visok stepen primene antibiotika nije u korelaciji sa prevalencom potvrđenih bakterijskih superinfekcija, iako zbog preopterećenosti zdravstvenog sistema nema dovoljno podataka o tome [9]. Stepem primene antibiotske terapije je u našoj populaciji izraženiji nego u dostupnoj literaturi. Zbog preopterećenosti zdravstvenog sistema, kod naših pacijenata nisu rutinski rađene mikrobiološke analize, a vrednosti prokalcitonina su dostupne u veoma malom broju analiziranih istorija bolesti. Može se zaključiti da i naši rezultati pokazuju diskrepancu između prevalence potvrđenih bakterijskih superinfekcija i primene antibiotika.

Primena antivirusnih lekova je prisutna u 44% do 76% pacijenata i to oseltamivir, gancicklovir i lopinavir/ritonavir [10,11]. Favipiravir kao inhibitor RNK polimeraze je pokazao antivirusni efekat prema raznim RNK virusima, a pokazano je da rana primena favipiravira per os uz ostalu terapiju dovodi do skraćivanja perioda oporavka kod pacijenata sa

blagom do umerenom kliničkom slikom [12]. Niži stepen primene favipiravira u našem istraživanju (41%) se može objasniti vremenom koje je proteklo od početka simptoma do prijema na bolničko lečenje koje je iznosilo oko 8 dana uzimajući u obzir da se ovaj lek primenjuje u prvim danima od početka simptoma.

Tocilizumab je pokazao efikasnost u smanjenju stope mortaliteta od COVID-19, uz lako povišen rizik od gljivičnih koinfekcija [13]. U analiziranoj grupi pacijenata primenjen je kod 20%, od kojih većina pripada grupi pacijenata sa teškom kliničkom slikom.

Terapija plazmom rekonvalescenata je inicijalno pokazala značajno poboljšanje kod pacijenata sa kritičnom formom COVID-19, ali je istraživanje obuhvatilo mali broj pacijenata [14]. Kasnije su brojna istraživanja pokazala da nema statistički značajne razlike u kliničkom oporavku između grupa pacijenata koje su primale plazmu rekonvalescenata i onih koji nisu [15]. U našem istraživanju samo 13 pacijenata je dobilo plazmu rekonvalescenata.

Od analiziranih pacijenata 96,8% je dobijalo sistemske kortikosteroide, što je značajno više nego 58% pacijenata prema podacima iz istraživanja Yanga i saradnika [10]. Wang i saradnici su objavili da je upotreba metilprednizolona u dozi od 1–2 mg/kg/dan u trajanju od 5-7 dana kod pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 povezana sa kraćim periodom primene oksigenoterapije (8,2 prema 13,5 dana;  $p < 0.001$ ) i poboljšanjem nalaza na radiografiji pluća [16], dok će ti podaci biti dostupni u sledećoj fazi našeg istraživanja.

Tromboembolijska profilaksa niskomolekularnim heparinom je preporučena kod svih hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 [17]. Samo 2,2% analiziranih pacijenata nije dobijalo niskomolekularni heparin, dok postoje statistički značajne razlike u doziranju između grupa.

Smrtni ishod je utvrđen je u 12,3% pacijenata, odnosno 25,6% pacijenata sa teškim oblikom bolesti, što je u skladu sa podacima iz literature (11-15%) [14,18].

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničavajućih faktora, a jedan od njih je broj ispitanika. Veći broj pacijenata bi svakako doprineo boljem razumevanju ove bolesti. Radiološka prezentacija je evaluirana

kroz model zahvaćenosti 6 radioloških polja, ali nije primenjen ni jedan od predloženih sistema skorovanja radiografije pluća, što ograničava mogućnost adekvatnog kompariranja rezultata sa prethodnim studijama. Još jedan od ograničavajućih faktora je nedostupnost većeg broja podataka o daljem toku lečenja ovih pacijenata u trenutku analize, odnosno nemogućnost daljeg praćenja, što bi omogućilo uvid u eventualne komplikacije i posledice COVID-19.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata zaključujemo da je većina pacijenata imala bilateralnu pneumoniju koja je zahvatala 3-4 radiološka polja. Kod većine pacijenata bila je neophodna primena kiseonične terapije koja je sprovedena kao konvencionalna kiseonična terapija, preko aparata za visokoprotlačni kiseonik ili primenom mehaničke ventilacije. Antibiotička terapija primenjena je kod svih pacijenata, kortikosteroidna i niskomolekularni heparin kod većine, dok je određeni procenat pacijenata lečen i antivirusnom i ostalom imunomodulatornom terapijom. Dužina hospitalizacije i ishod lečenja razlikuju se u odnosu na težinu kliničke slike.



## LITERATURA

1. World Health Organization, World Health Organization Website, accessed 20 April 2023, <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>>
2. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
5. Moroni C, Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Bindi A, Luvarà S, Busoni S, Mazzoni LN, Grifoni S, Nazerian P, Miele V. Chest X-ray in the emergency department during COVID-19 pandemic descending phase in Italy: correlation with patients' outcome. *Radiol Med.* 2021 May;126(5):661-668. doi: 10.1007/s11547-020-01327-3.
6. Ebrahimzadeh S, Islam N, Dawit H, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, et al.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 16;5(5):CD013639. doi: 10.1002/14651858.CD013639.pub5.
7. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
8. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silvia J, Sundaram M, et al. Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring in Severe COVID-19. *Nature* 2020; 584: 463–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al., China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
12. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeets DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* (2013) 100(2):446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015
13. Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295.
14. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
15. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044
16. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. 2020; medRxiv: 2020.2003.2006.20032342
17. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with



- 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
19. Moroni, C., Cozzi, D., Albanesi, M. *et al.* Chest X-ray in the emergency department during COVID-19 pandemic descending phase in Italy: correlation with patients' outcome. *Radiol med* **126**, 661–668 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01327-3>
20. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med*. 2020 May;125(5):509-513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3.

---

**Summary:Introduction:** COVID-19 is a multi organ disease that presents itself within a broad spectrum of clinical manifestation. The aim was to analyze the clinical characteristics, radiological presentation and treatment modalities used in patients treated for COVID-19 in the hospital setting.

**Methods:** This study included 100 patients divided into two groups: moderate and severe disease. Age, gender distribution, comorbidities, symptoms at admission, laboratory parameters, radiological alterations on chest x-ray, treatment modalities, length of hospitalization and treatment outcome were analyzed. The data were statistically processed with a significance threshold of  $p < 0.05$ .

**Results:** In the studied group of patients, 95% of patients had pneumonia, most of whom, i.e. 97.9%, has bilateral pneumonia, and the involvement of the lung parenchyma by pneumonia is determined according to the number of affected radiological fields, namely: 1-2 in 8.7%, 3- 4 in 52.2% and 5-6 radiological fields in 39.1%. Supplemental oxygen was administered in 88% of patients, of which 27 patients were treated with HFNC, and 9 with MV. Antibiotics were used in all patients, corticosteroids in 96.8%, favipiravir in 41%, tocilizumab in 20%, convalescent plasma in 13% and low molecular weight heparin in 97.8%. The length of hospitalization is statistically significantly shorter in patients with moderate disease ( $p=0.001$ ), and treatment outcome statistically significantly differs in relation to the severity of the disease ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Most patients had bilateral pneumonia involving 3-4 radiological fields, and were treated with supplemental oxygen, antibiotic, corticosteroid, antiviral, other immunomodulatory therapy, and low molecular weight heparin. The length of hospitalization and the outcome of treatment differ in relation to the severity of the disease.

**Key words:** COVID-19, severity of the clinical picture, pneumonia, treatment modalities

---

\* Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

\*\* Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Autor za korespondenciju:**

Marija Topalović

Srbija, 18000 Niš - Palilula, Njegoševa 27

[majatop@gmail.com](mailto:majatop@gmail.com)

+381 60 5517077



## EOZINOFILNA GRANULOMATOZA SA POLIANGIITISOM – PRIKAZ SLUČAJA

### EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS – CASE REPORT

Miloš Cvetković<sup>1</sup>, Slađana Radosavljević<sup>1</sup>, Ilija Andrijević<sup>1,2</sup>, Jovan Matijašević<sup>1,2</sup>, Ana Milenković<sup>1</sup>, Jovan Javorac<sup>1,2</sup>

**Sažetak:Uvod:** Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitismom (EGPA) predstavlja stanje koje se karakteriše prisustvom upale bogate eozinofilima i nekrotizirajućih granuloma koji često zahvataju disajne puteve, te nekrotizirajućeg vaskulitisa krvnih sudova malog i srednjeg kalibra, a javlja se kod pacijenata koji imaju astmu i eozinofiliju. Kliničke karakteristike ovog sindroma obuhvataju opšte simptome, plućne manifestacije, neurološke manifestacije, pojave tegoba izazvane zahvatanjem bubrega, srca, gastrointestinalnog trakta, kao i kožne promene. Terapija se zasniva na primeni glukokortikoida, imunosupresiva i ciljane biološke terapije.

**Prikaz slučaja:**

Bolesnik muškog pola, starosti 22 godine hospitalizovan je u Institut za plućne bolesti Vojvodine sa tegobama u vidu febrilnosti, malaksalosti, povraćanja i mialgijama. Od komorbiditeta imao je bronhijalnu astmu i alergijski rinitis. Prethodno je u drugoj ustanovi urađena magnetna rezonanca srca na kojoj su se opisivali znaci miokarditisa, perikarditisa i perikardni izliv. Na urađenoj magnetnoj rezonanci endokranijuma verifikovan je pansinuzitis. Kožne promene su viđene na palmarnoj strani šake. U kompletnoj krvnoj slici evidentirala se eozinofilija. Imunološka ispitivanja su bila negativna. Patohistološkom analizom kožnih promena je viđen nekrotični vaskulitis sa eozinofilnim granulomima. Nalaz je ukazivao na klinički postavljenu dijagnozu eosinophil rich granulomatous vasculitis. Na osnovu dijagnoze astme, pansinuzitisa, potvrđenih nalaza eozinofilije, opstruktivnog nalaza u spirometriji, kao i nalaza nekrotičnog vaskulitisa sa eozinofilnim granulomima postavljena je dijagnoza EGPA.

**Zaključak:**

Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitismom je relativno retko oboljenje koje se najčešće javlja kod bolesnika sa astmom i eozinofilijom. Ukoliko je to stanje praćeno tegobama izazvanim zahvatanjem srca, bubrega, kože, gastrointestinalnog trakta ili neurološkim manifestacijama, potrebno je izvršiti pravovremenu dijagnostiku radi ranog postavljanja dijagnoze i adekvatnog lečenja.

### UVOD

Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitismom (EGPA), ranije poznata kao *Churg-Strauss* sindrom (CSS) predstavlja stanje koje se karakteriše prisustvom upale bogate eozinofilima i nekrotizirajućih granuloma koji često zahvataju disajne puteve, te nekrotizirajućeg vaskulitisa krvnih sudova malog i srednjeg kalibra, a javlja se kod pacijenata koji imaju astmu i eozinofiliju (1). EGPA obično nastaje između 38. i 54. godine (2,3). Procenjena incidenca je oko 0,11 do 2,66 novih slučajeva na milion ljudi godišnje, sa ukupnom prevalencijom od 10,7 do 14 na milion odraslih osoba (4,5). Nije jasno dokazano da postoji prevlast pola ili etničke predispozicije u EGPA (6). Kliničke karakteristike ovog sindroma obuhvataju opšte simptome kao što su umor, malaksalost, povišena telesna temperatura i gubitak na telesnoj masi. Plućne manifestacije su vrlo česte i odlikuju se prisustvom simptoma i znakova astme (96-100%

bolesnika) i plućnih infiltrata. Često je prisutan rinitis, nazalna polipoza i sinuzitis. Takođe se javljaju neurološki simptomi u vidu periferne neuropatije. Pored navedenog u sklopu ovog sindroma dolazi do pojave tegoba izazvanih zahvatanjem bubrega, srca, gastrointestinalnog trakta, kao i kožne promene (7).

Marta 2022. godine *Američki koledž za reumatologiju i Evropska alijansa udruženja u reumatologiji publikovali su nove smernice za dijagnostikovanje EGPA. U njima se boduje maksimalni broj eozinofila  $\geq 1 \times 10^9/L$  (+5), opstruktivna bolest disajnih puteva (+3), nazalni polipi (+3), antineutrofilno citoplazmatsko antitelo (ANCA) ili anti-proteinaza 3-ANCA pozitivnost (-3), ekstravaskularno eozinofilna predominantna inflamacija (+2), multipleks mononeuritis/motorna neuropatija koja nije posledica radikulopatije (+1) i hematurija (-1). Nakon isključivanja imitacije vaskulitisa, pacijent sa dijagnozom vaskulitisa malih ili srednjih sudova mogao bi se klasifikovati kao*

bolesnik sa EGPA ako je kumulativni rezultat bio  $\geq 6$  poena. Kada su ovi kriterijumi testirani u skupu podataka za validaciju, osetljivost je bila 85%, a specifičnost je 99% (8).

Terapija se zasniva na primeni glukokortikoida, imunosupresiva i ciljane biološke terapije. (9).

## PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik muškog pola, starosti 22 godine hospitalizovan je u Institut za plućne bolesti Vojvodine (IPBV) sa tegobama u vidu febrilnosti (do  $38^{\circ}\text{C}$ ), slabosti, malaksalosti, mučnine, povraćanja i bolova u mišićima koje perzistiraju mesec dana pred prijem. Od komorbiditeta navodio je bronhijalnu astmu koja je lečena kombinacijom inhalatornog kortikosteroida i dugodelujućeg bronhodilatatora, kao i antagonistom leukotrijenskih receptora. Pored bronhijalne astme lečio je i alergijski rinitis nazalnim i sistemskim antihistaminikom.

U prethodnoj hospitalizaciji u drugoj ustanovi je urađena magnetna rezonanca (MR) srca na kojoj se opisivala redukovana sistolna funkcija leve komore, bez segmentnih poremećaja kinetike, hipertrofija septuma, heterogeno difuzno LGE (kasno pojačanje gadolinijumom) koje ide u prilog miokarditisa, MR znaci perikarditisa, perikardni izliv, obostrano manji pleuralni izlivi. Takođe je urađena i kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova (CT) čiji je nalaz bio uredan. Na ambulantno urađenoj magnetnoj rezonanci endokranijuma verifikovan je pansinuzitis. Pri prijemu u IPBV bolesnik je bio svestan, orijentisan, afebrilan, eupnoičan, normokardan, normotenzivan, kardijalno klinički kompenzovan. Na koži palmarne strane šake bile su prisutne crvene linearne i poligonalne makule, kao i hiperkeratotične i delom ekzorirane papule (Slika 1. Kožne manifestacije).

Na radiogramu grudnog koša viđena je naglašena retikularna šara plućnog intersticijuma najintenzivnije parakardijalno desno, voluminozni hilusi, uvećana srčana senka (Slika 2. RTG pluća i srca).

Na CT-u grudnog koša verifikovana je hilarna i medijastinalna limfadenomegalija kao i centrilobularne i mikronodularne lezije po tipu "tree in bud" u sklopu bronhiolitisa uz bronhiektazije sa CT znacima inflamacije, dominantno u donjem lobusu levog plućnog krila, evidentira se retikularno

izmenjen plućni intersticijum i laminarni pleuralni izlivi obostrano, kao i perikardni izliv uz levu komoru AP dijametra do 31mm. Pulmonalna gasna razmena u mirovanju je bila očuvana.

U kompletnoj krvnoj slici verifikovana je leukocitoza ( $25.5 (4.0-11.0) \times 10^9/\text{L}$ ) sa neutrofilijom i eozinofilijom ( $9.87 (0.1-0.6) \times 10^9/\text{L}$ , 39.4% ( $0.1-7.0$ )). Biohemijski povišene vrednosti CK-MB ( $1.65 (<0.42) \mu\text{kat/L}$ ), CRP-a ( $35.7 (<5.0) \text{ mg/L}$ ).

Ukupni IgE povišen ( $429,14 (<100 \text{ kUA/l})$ ).

Imunološka ispitivanja (C3, C4, RF, ANA, ANCA, AntiBeta2GP AT (IgG, IgM) ACL At (IgM, IgG)) su bila u referentnom opsegu, kao i ostali biohemijski nalazi, koagulacioni status, bakteriološke analize i pregled stolice na parazite.

Spiropletizmografski nalaz ukazivao je na mešoviti poremećaj ventilacije sa fiksnom opstrukcijom.

Pregledan je od strane otorinolaringologa, nakon čega je urađena biopsija nosne sluznice, a u PH (patohistološkom) nalazu nije bilo elemenata vaskulitisa, kao ni elemenata granulomatozne upale.

U cilju evaluacije polineuropatije urađen je EMNG (elektromioneurografija) kojim nisu ispunjeni elektrodijagnostički kriterijumi za polineuropatiju.

U daljem toku hospitalizacije urađena je biopsija kožnih promena na dlanovima.

PH analizom materijala u dermisu prisutan nekrotični vaskulitis sa eozinofilnim granulomima. Nalaz je ukazivao na klinički postavljenu dijagnozu *eosinophil rich granulomatous vasculitis*.

U terapiju je uveden glikokortikoid (prednizolon tbl. u inicijalnoj dozi  $1 \text{ mg/kg}$ ). Pacijent je terapiju dobro podnosio, bez neželjenih efekata. Kontrolna krvna slika treći dan po uvođenju terapije ukazivala je na normalne vrednosti eozinofila dok su kožne promene bile u regresiji.

Bolesnik je dalje praćen od strane imunologa, te je uvidom u medicinsku dokumentaciju potvrđena dijagnoza Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitisom, te je aktuelno stabilnog stanja na terapiji Imuran (azatioprim) tbl. A  $50 \text{ mg } 2 \times 1$ , prednison tbl a  $30 \text{ mg } 1 \times 1$ .



## DISKUSIJA

Kako je već navedeno, srednja dob početka bolesti je između 38. i 54. godine. U slučaju našeg bolesnika početak javljanja je dosta raniji. Razlog za to bi mogao ležati u činjenici da je bolesnik u terapiji astme koristio antagoniste leukotrijenskih receptora (montelukast). U radovima mnogih autora uočava se veza između korištenja ovih lekova u lečenju astme i razvoja EGPA, dok je u nekim studijama uočeno da je EGPA dijagnostikovana nakon smanjenja doze kortikosteroida, što dovodi do zaključka da je smanjena doza kortikosteroida bio faktor koji je podstakao razotkrivanje vaskulitisa. Ovu teoriju podržavaju postojeći izveštaji o pacijentima sa astmom koji nisu primali antagoniste leukotrijenskih receptora, a koji su razvili simptome EGPA nakon smanjivanja doze oralnih kortikosteroida (10,11,12).

Kliničke manifestacije kod EGPA mogu da se podele u dva glavna podtipa bolesti. U jednim dominiraju simptomi izazvani vaskulitisom, dok u drugima preovlađuju eozinofilne manifestacije. Određivanje ANCA (antineutrofilna citoplazmatska antitela) u serumu može razlikovati ova dva podtipa. Dva velika istraživanja su pokazala da su ANCA-pozitivni pacijenti češće imali perifernu neuropatiju, glomerulonefritis i purpore (koji su posledica vaskulitisa malih krvnih sudova) u poređenju sa zahvatanjem srčanog mišića, infiltratima u plućima i gastrointestinalnim simptomima koji su preovladavali u ANCA-negativnom podtipu (13).

EGPA se tradicionalno opisuje kao bolest koja se razvija kroz prodromalni stadijum koji karakterišu kliničke manifestacije astme i rinosinuzitisa. Eozinofilni stadijum obeležen je perifernom eozinofilijom i simptomima i znacima oštećenja zahvaćenih organa, i vaskulitisi stadijum sa kliničkim manifestacijama koje su posledica vaskulitisa malih krvnih sudova (14).

Kod našeg bolesnika su bili prisutne opšte tegobe u vidu febrilnosti, slabosti, malaksalosti, mialgija, pored toga uočene su kožne promene, miokarditis, perikardni izliv, kao i gastrointestinalne smetnje. Prethodno je naglašeno kako se na osnovu nalaza ANCA ovaj sindrom može diferencirati na dva podtipa. ANCA-pozitivni pacijenti su češće imali perifernu neuropatiju, glomerulonefritis i purpore, dok se u poređenju sa ANCA-negativnom podtipom, kao što je i slučaj sa našim bolesnikom,

češće javlja zahvatanje srčanog mišića, infiltrati u plućima i gastrointestinalni simptomi.

Do 2022. godine dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze EGPA zasnivali su se na preporukama Američkog koledža za reumatologiju (ACR). Da bi se postavila dijagnoza bolesti bilo je potrebno četiri ili više kriterijuma od ukupno šest za postavljanje dijagnoze bolesti. Kriterijumi su uključivali dijagnozu astme, eozinofiliju (> 10% u perifernoj krvi), paranazalni sinuzitis, plućne infiltrate, histološki dokaz vaskulitisa sa ekstravaskularnim eozinofilima i mononeuritis multiplex ili polineuropatiju. Prema ovim kriterijumima moguće je postaviti dijagnozu bolesti jer se ispunjavaju četiri kriterijuma, dok izostaju plućni infiltrati i neurološke manifestacije (15).

Prema prethodno opisanim kriterijumima *Američkog koledža za reumatologiju i Evropske alijanse udruženja u reumatologiji za dijagnostikovanje EGPA takođe je moguće postaviti dijagnozu bolesti jer je ukupan zbir poena 10, a za potvrdu dijagnoze je potrebno 6.*

Terapija EGPA se zasniva na primeni kortikosteroida, imunosupresiva, imunoglobulina, ciljane biološke imunoterapije (mepolizumab, rituximab, omalizumab) (16).

## ZAKLJUČAK

Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitisom je relativno retko oboljenje koje se najčešće javlja kod bolesnika sa astmom i eozinofilijom. Ukoliko je to stanje praćeno tegobama izazvanim zahvatanjem srca, bubrega, kože, gastrointestinalnog trakta ili neurološkim manifestacijama, potrebno je izvršiti pravovremenu dijagnostiku radi ranog postavljanja dijagnoze i adekvatnog lečenja.

## LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170. J.E. Kahn, O. Blety, L. Guillevin, Hypereosinophilic



- syndromes *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 22 (2008), pp. 863-882
2. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):863-82. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.010. PMID: 19028368.
  3. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Jun;23(3):355-66. doi: 10.1016/j.berh.2009.02.004. PMID: 19508943.
  4. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Aug;36(3):527-43. doi: 10.1016/j.rdc.2010.05.003. Epub 2010 Jun 20. PMID: 20688248.
  5. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):92-9. doi: 10.1002/art.20077. PMID: 14872461
  6. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):193-200. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835059e5. PMID: 22249352.
  7. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Jun;32(3):298-309. doi: 10.1055/s-0031-1279826. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21674415
  8. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110334.
  9. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):341-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.004. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25500434.
  10. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2):175-83. doi: 10.1067/mai.2001.117176. PMID: 11496231.
  11. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax*. 2010 Feb;65(2):132-8. doi: 10.1136/thx.2009.120972. PMID: 20147592.
  12. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*. 2000 Mar;117(3):708-13. doi: 10.1378/chest.117.3.708. PMID: 10712995. Greco, Antonio, et al. "Churg–Strauss syndrome." *Autoimmunity reviews* 14.4 (2015): 341-348.
  13. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005 Nov

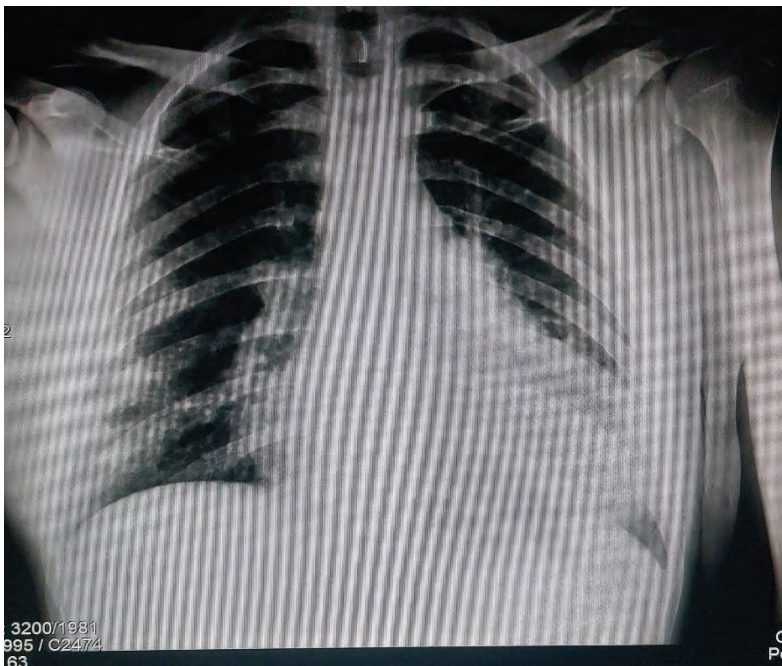


- 1;143(9):632-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006. PMID: 16263885.
14. Agmon-Levin N, Selmi C. The autoimmune side of heart and lung diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Feb;44(1):1-5. doi: 10.1007/s12016-012-8335-x. PMID: 23054981.
15. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019 Oct;68(4):430-436. doi: 10.1016/j.alit.2019.06.004. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31266709.
16. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med.* 2020 Oct;49(3):104036. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104036. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32652104.

## PRILOZI



Slika 1. Kožne manifestacije



Slika 2. RTG srca i pluća

**Summary:Introduction:** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a condition characterized by the presence of eosinophil-rich inflammation and necrotizing granulomas that often affect the respiratory tract, as well as necrotizing vasculitis of small and medium-sized blood vessels, and occurs in patients with asthma and eosinophilia. The clinical characteristics of this syndrome include general symptoms, pulmonary manifestations, neurological manifestations, problems caused by involvement of the kidneys, heart, gastrointestinal tract, as well as skin changes.

**Case report:**

A 22-year-old male patient was hospitalized at the Institute for Pulmonary Diseases in Vojvodina with complaints of fever, fatigue, vomiting, and myalgia. He had a history of bronchial asthma and allergic rhinitis. Previously, cardiac magnetic resonance imaging was performed at another institution, which described signs of myocarditis, pericarditis, and pericardial effusion. Sinusitis was confirmed on the cranial magnetic resonance imaging. Cutaneous changes were present on the palmar side of the hand. Eosinophilia was noted on a complete blood count. Immunological testing was negative. Pathohistological analysis of skin changes revealed necrotizing vasculitis with eosinophilic granulomas. The diagnosis of eosinophil-rich granulomatous vasculitis was clinically established. Based on the diagnosis of asthma, pansinusitis, confirmed eosinophilia, obstructive findings on spirometry, and findings of necrotizing vasculitis with eosinophilic granulomas, the diagnosis of EGPA was made.

**Conclusion:**

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is a relatively rare condition that most commonly occurs in patients with asthma and eosinophilia. If this condition is accompanied by symptoms caused by involvement of the heart, kidneys, skin, gastrointestinal tract, or neurological manifestations, timely diagnosis is necessary for early diagnosis and appropriate treatment.



<sup>1</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

Autor za korespondenciju: Miloš Cvetković

Adresa: Put dr Goldmana 4, 21204, Sremska Kamenica, Srbija

Broj telefona: +381621621521

Email adresa: [miloseve94@gmail.com](mailto:miloseve94@gmail.com)





## TEŠKA ASTMA ILI ASTMA TEŠKA ZA LIJEČENJE – DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP

### SEVERE ASTHMA OR DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Marina Kalem<sup>2</sup>, Darko Depčinski<sup>1,2</sup>, Maja Latinčić<sup>2</sup>, Tea Vlačić<sup>2</sup>, Tanja Ćorić<sup>2</sup>

**Sažetak:** Teška astma se definiše kao astma koja ostaje nekontrolisana uprkos optimizovanom liječenju visokom dozom ICS-LABA, ili koja zahtijeva visoku dozu ICS-LABA kako bi se spriječilo da postane nekontrolisana. Tešku astmu treba razlikovati od astme koju je teško kontrolisati zbog neadekvatnog ili neodgovarajućeg liječenja, ili upornih problema s adherencijom ili komorbiditetima kao što su hronični rinosinuzitis, GERB, gojaznost ili opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, budući da postoje vrlo različite implikacije liječenja u poređenju s astmom ako je astma relativno otporna na visoke doze ICS-LABA ili čak OCS. Ovim radom ćemo prikazati slučaj pacijentkinje koja je inicijalno liječena kao teška astma, bez adekvatnog odgovora na terapiju. Nakon proširenih dijagnostičkih procedura i adekvatnog liječenja komorbiditeta kod pacijentkinje dolazi do značajnog poboljšanja opšteg stanja i smanjene učestalosti pogoršanja astme. Cilj rada je prikazati da teška astma nije uvijek zaista teška astma, nego da je jednako važno obratiti pažnju i na liječenje udruženih bolesti.

### UVOD

Astma je heterogena bolest koju karakteriše hronična upala disajnih puteva. Karakteriše se brojnim respiratornim simptomima, kao što su zviždanje, otežano disanje, stezanje u grudima i kašalj, koji variraju tokom vremena i po intenzitetu, zajedno s promjenjivim ograničenjem protoka zraka pri ekspirijumu.<sup>1</sup>

Prema težini simptoma astma je klasifikovana u tri kategorije: teška, umjerena i blaga astma.

1. Teška astma se definiše kao astma koja ostaje nekontrolisana unatoč optimizovanom liječenju visokom dozom ICS-LABA, ili koja zahtijeva visoku dozu ICS-LABA kako bi se spriječilo da postane nekontrolisana. Od svih pacijenata koji boluju od bronhijalne astme, oko 3,7% su pacijenti sa teškom astmom.

2. Tešku astmu treba razlikovati od astme koju

je teško kontrolisati zbog neadekvatnog ili neodgovarajućeg liječenja, ili upornih problema s adherencijom ili komorbiditetima kao što su hronični rinosinuzitis, GERB ili gojaznost, budući da postoje vrlo različite implikacije liječenja u poređenju s astmom ako je astma relativno otporna na visoke doze ICS-LABA ili čak OCS. Važno je napraviti razliku između teške astme i teško kontrolisane astme koja je mnogo češći razlog za uporne simptome i egzacerbacije i može se uspješnije liječiti.

3. Umjerena astma je trenutno definisana kao astma koja se dobro kontroliše liječenjem sa niskom ili srednjom dozom ICS-LABA u bilo kojoj fazi tretmana.

4. Blaga astma je trenutno definisana kao astma koja se dobro kontroliše ICS-LABA po potrebi ili niskom dozom ICS plus SABA po potrebi.<sup>2-4</sup>



Na osnovu demografskih, kliničkih i/ili patofizioloških karakteristika astma se može podijeliti i na nekoliko fenotipova.

1. Alergijska astma je tip astme koji je najlakše prepoznati. Uglavnom počinje u djetinjstvu i povezan je sa ličnom i/ili porodičnom historijom alergijskih bolesti kao što su ekcem, alergijski rinitis ili alergija na hranu i lijekove. Pregledom sputuma ovih pacijenata prije liječenja često se otkriva eozinofilna upala disajnih puteva. Pacijenti s ovim fenotipom astme obično dobro reaguju na liječenje inhalatornim kortikosteroidima (ICS).
2. Nealergijska astma je tip astme koji nije povezan sa atopičnim karakteristikama. Čelijski profil sputuma ovih pacijenata može biti neutrofilan, eozinofilan ili sadržavati samo nekoliko inflamatornih ćelija. Pacijenti sa nealergijskom astmom često pokazuju slabiji odgovor na ICS.
3. Astma sa kasnim početkom kod odraslih se javlja po prvi put u kasnijoj životnoj dobi, češće kod žena. Ovi pacijenti obično nisu alergični i često zahtijevaju veće doze ICS-a ili su relativno otporni na liječenje kortikosteroidima. Profesionalnu astmu (tj. astmu zbog izloženosti na poslu) treba isključiti kod pacijenata koji imaju astmu u odrasloj dobi.
4. Astma sa trajnim ograničenjem protoka vazduha je astma za koju se smatra da nastaje zbog remodelovanja zida disajnih puteva.
5. Astma povezana sa gojaznošću se javlja kod određenog broja gojaznih pacijenata koji imaju izražene respiratorne simptome i malu eozinofilnu upalu disajnih puteva.<sup>5-7</sup>

Prema većini smjernica za astmu, težina astme se procjenjuje retrospektivno na osnovu doze i učestalosti korištenja inhalatorne terapije potrebne za kontrolu simptoma i pogoršanja simptoma nakon najmanje nekoliko mjeseci liječenja.

Važno je razlikovati tešku astmu od nekontrolisane astme, jer je ovo drugo mnogo češći razlog za uporne simptome i egzacerbacije i može se lakše liječiti. Najčešći problemi koje treba isključiti prije postavljanja dijagnoze teške astme su:

- Loša tehnika inhalatora (do 80% pacijenata u zajednici).
- Loša adherencija.
- Netačna dijagnoza astme, sa simptomima uzrokovanim alternativnim stanjima kao što su opstrukcija larinksa, srčana insuficijencija ili nedostatak kondicije.
- Brojni komorbiditeti kao što su rinosinuzitis, GERB, gojaznost i opstruktivna apneja za vrijeme spavanja.
- Stalna izloženost senzibilizirajućim ili iritantnim agensima u kućnom ili radnom okruženju.<sup>8-10</sup>

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 65 godina se javlja na kontrolni pregled pulmologu u julu mjesecu 2021. godine zbog čestih pogoršanja astme. Od tegoba navodi konstantni osjećaj pritiska u području lica i čela, slijevanje sekreta niz grlo te kašalj koji se posebno intenzivira u toku noći. Navodi da često posjećuje SHMP (2-3 puta sedmično) zbog pogoršanja astme koje se završi ordiniranjem dezopstruktivne terapije.

Radi se o pacijentkinji koja unazad 4 godine pred pregled ima dijagnostikovanu astmu, u terapiji koristi antagoniste leukotrijenskih receptora, ICS + LABA u obliku spreja u dozi 250/25mcg 2x1 dnevno, te povremeno inhalatornu dezopstruktivnu terapiju (SAMA). Od komorbiditeta navodi rinosinuzitis i gastroezofagealnu refluksnu bolest, koja je ranije verifikovana, ali za istu nije uvedena redovna terapija. Pacijentkinja je duži vremenski period na kontinuiranoj oralnoj kortikosteroidnoj terapiji. Tri mjeseca pred pregled je bolovala COVID 19 virusnu infekciju, lakše kliničke forme. U kliničkom nalazu auskultatorno nad plućnim parenhimom čujan je produžen ekspirijum. Prilaže KT toraksa kojim se verifikuju post-covid promjene, kao i spirometriju koja potvrđuje srednje težak poremećaj ventilacije opstruktivnog tipa, te mikrobiološki nalaz koji potvrđuje izolovanu *Candida* spp. iz brisa grla. Pacijentkinji se koriguje terapija za astmu (ICS+LABA 500/50 mcg redovno

preko DPI, SABA po potrebi), te se uvede redovna terapija inhibitorima protonske pumpe uz antirefluksni lijek (prema smjernicama za liječenje GERB-a), antimikotici uz redovnu toaletu usne duplje, kao i redovna toaleta nosne duplje hipertoničnim otopinama i intranazalni kortikosteroid. Preporuča se pregled ORL fonijatra i alergologa rinologa, RTG pluća i srca kao i paranazalnih šupljina, IgE, bris nosa na eozinofile, serologija na Aspergillus, Chlamydia pneumoniae i Mycoplasma pneumoniae, sputum na kulturu, antibiogram i gljivice, bris jezika i grla na gljivice te ponovni bris grla i nosa.

Pri narednom pregledu pacijentkinja navodi da se bolje osjeća, a auskultatorno nad plućnim parenhimom je uredan disajni šum. Prilaže nalaze tražene na prethodnom pregledu u kojima se na RTG-u paranazalnih šupljina utvrdi hronično zapaljenje oba maksilarna sinusa, a od seroloških pretraga pozitivan IgM na Mycoplasma pneumoniae. U mikrobiološkim analizama sputuma na kulturu pristigne pozitivan nalaz na Escherichia coli, te se ponovno iz sputuma na gljivice izoluje Candida. U laboratorijskim nalazima se verifikuje IgE 320. S obzirom na kliničku sliku i težinu bronhijalne astme uz perzistentan opstruktivan spirometrijski nalaz, u terapiju se dodaje LAMA i antibiotska terapija na osnovu antibiograma i serološki potvrđene infekcije Mycoplasma pneumoniae (fluorohinolon narednih 14 dana) i antihistaminici. Preporuča se testiranje na Helicobacter Ag iz stolice i mikrobiološka analiza stolice na gljivice.

Nakon mjesec dana pacijentkinja se javlja na kontrolni pregled, kada navodi značajno poboljšanje opšteg stanja, te da od posljednjeg pregleda nije došlo niti do jednog pogoršanja i potrebe za javljanjem u SHMP. Navodi povremeni osip potkoljenica i oticanje nogu. Navodi da redovno koristi terapiju. Prilaže ponovljeni nalaz spirometrije koji je u značajnom poboljšanju. Takođe, prilaže negativne tražene ponovljene mikrobiološke pretrage sputuma na kulturu i antibiogram nakon završene antibiotske terapije, te negativne briseve jezika i nosa, kao i negativan bris nosa na eozinofile. Nalaz ORL rinologa potvrdi hronični

rinosinuzitis i devijaciju nazalnog septuma, te se preporuča nastavak kortikosteroidnih i hipertoničnih sprejeva za nos.

Pacijentkinja je narednih godinu i po dana redovno ambulantno laboratorijski i radiološki praćena. Navodi da se osjeća dobro, te da niti jednom nije došlo intenziviranja respiratornih tegoba. Pri ponovljenim testovima plućne funkcije se dobiju uredni nalazi, kontrolni brisevi nosa i grla pristignu negativni, a vrijednost IgE (248) je u padu. S obzirom da je bolest stabilna unazad godinu i po dana, učini se step down u terapiji bronhijalne astme sa smanjenjem doze ICS + LABA u trajanju od mjesec dana, ali se pri narednom pregledu zbog pojave suhog kašlja ponovno vrati puna doza. Nakon toga, pacijentkinja navodi da se bolje osjeća.

## SPIROMETRIJA

Pri pregledu u julu mjesecu 2021. godine, pacijentkinja ima srednje težak poremećaj ventilacije opstruktivnog tipa (VC 96%, FEV1 65%, Tiff 79%). Nakon dva mjeseca, spirometrijski nalaz je u značajnom poboljšanju, preko 50% (VC 158%. FEV2 128%, Tiff 76%), te je nadalje imala uredne spirometrijske nalaze.

## ZAKLJUČAK

U ovom radu smo prikazali pacijentkinju sa neregulisanom bronhijalnom astmom koja po svim kriterijumima ispunjava definiciju astme teške za liječenje. Na kontrolnim pregledima pulmologa ova astma je izgledala kao teška astma, međutim promjenom doze i device-a inhalatorne terapije, adekvatnim dijagnostičko-terapijskim tretmanom komorbiditeta i mikrobiološkom obradom postigla se potpuna kontrola astme, te napravila jasna razlika između astme teške za liječenje i teške astme. Kada god kod pacijenta imamo sumnju na tešku astmu potrebno je kompletno se vratiti na početak, provjeriti svaki korak u dosadašnjem liječenju, obraditi komorbiditete, mikrobiološki i fenotipski obraditi pacijenta te tek onda, ukoliko nemamo adekvatan odgovor, razmišljati o teškoj astmi.



## LITERATURA

1. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
3. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545-554
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373
5. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 44-50. 13.
6. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323. 14.
7. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine* 2012; 18: 716-725.
8. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma. *Clinics in Chest Medicine* 2012; 33: 405-417.
9. Murphy J, McSharry J, Hynes L, et al. Prevalence and predictors of adherence to inhaled corticosteroids in young adults (15-30 years) with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2020: 1-23.
10. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A framework for addressing multimorbidity in clinical practice guidelines for pulmonary disease, critical illness, and sleep disorders. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: S12-21

**Summary:** Severe asthma is defined as asthma that remains uncontrolled despite optimized treatment with a high-dose ICS-LABA, or that requires a high-dose ICS-LABA to prevent it from becoming uncontrolled. Severe asthma should be distinguished from asthma that is difficult to control due to inadequate or inappropriate treatment, or persistent adherence problems or comorbidities such as chronic rhinosinusitis, GERD, obesity or obstructive sleep apnea, as there are very different treatment implications compared to asthma, if asthma is relatively resistant to high doses of ICS-LABA or even OCS. This paper presents the case of a patient who was initially treated as severe asthma, without an adequate response to therapy. After extended diagnostic procedures and adequate treatment of comorbidities, the patient's general condition improved significantly and the frequency of asthma exacerbations decreased. The aim of the paper is to show that severe asthma is not always really severe asthma, but that it is equally important to pay attention to the treatment of associated diseases.

<sup>1</sup> Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti

<sup>1</sup> University of Banjaluka, Faculty of Medicine

<sup>2</sup> University clinical center of the Republic of Srpska, Lung Disease Clinic

Kontakt osoba: Marina KalemKlinika za plućne bolesti UKC Republike Srpske

Mail: marina.kalem@kc-bl.com



## IZAZOVI I ZAMKE U DIJAGNOSTICI SOLITARNOG PLUĆNOG NODUSA – prikaz slučaja

Kristina Jović\*, Marija Marinković, Marija Topalović, Marko Bjelaković, Borislav Božanić, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović

**Sažetak:** *Pojedinačni plućni čvor definiše se kao diskretna lezija plućnog parenhima, okružena normalnim plućnim tkivom, bez udružene limfadenopatije, atelektaze i/ili pleuralnog izliva. Široka upotreba imidžing metoda je dovela do eksponencijalnog porasta detekcije pojedinačnog plućnog čvora. Veliki broj ovih promena su benigne, ali se često otkrije i karcinom pluća, kao rana bolest sa boljom prognozom. Cilj rada je da se kroz slučaj iz kliničke prakse prikažu izazovi i dileme u proceni etiologije pojedinačne promene plućnog parenhima. Pouzdana procena etiologije asimptomatskog i slučajno otkrivenog pojedinačnog plućnog čvora i dalje predstavlja značajnu diferencijalno dijagnostičku dilemu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.*

*Ključne reči: pojedinačni plućni čvor, radiografija, kompjuterizovana tomografija.*

### UVOD

Solitarni plućni nodus (pojedinačni plućni čvor) definiše se kao pojedinačna, jasno ograničena, diskretna radiološka "svetlina" u plućnom parenhimu, veličine  $\leq 3$  cm, okružena normalnim plućnim tkivom, bez udružene hilarne limfadenopatije, atelektaze i/ili pleuralne efuzije.

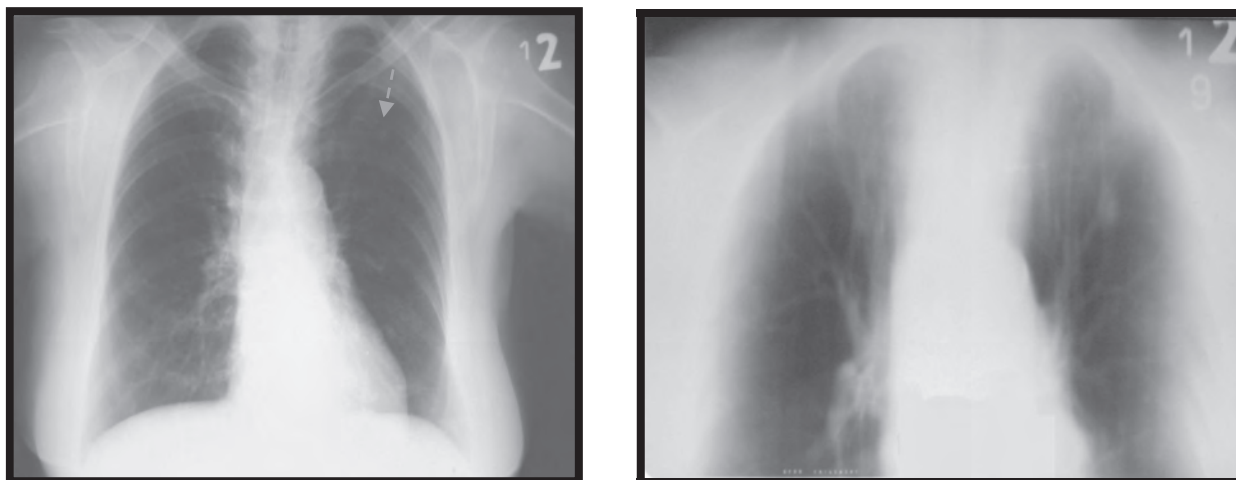
Učestalost otkrivanja pojedinačnog plućnog čvora raste sa porastom interesovanja o skriningu karcinoma pluća i porastom popularnosti imidžing metoda, kao što su kompjuterizovana tomografija (MSCT), pozitronska emisiona tomografija (PET), magnetna rezonanca (MRI), ultrazvuk,. Procena prirode pojedinačnog plućnog čvora predstavlja veliki dijagnostički izazov za lekare, posebno kada se on otkrije slučajno tokom radiografije grudnog koša, kod relativno asimptomatskih pacijenata.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 72 godine, bez štetnih navika, pregledana je u našoj ustanovi sa tegobama u vidu učestalijih epizoda dispneje, uznemirenosti, glavobolje i povišenog krvnog pritiska, a pod sumnjom na akutizaciju hronične opstruktivne bolesti pluća, od koje boluje i leći se unazad 35 godina. Pri pregledu pacijentkinja eupnoična u

mirovanju, bez cijanoze, a auskultatorno nad plućima se obostrano difuzno registruje oslabljen disajni šum, produžen ekspirijum i diskretni niskotonski i visokotonski polifoni zvižduci, respiratorne frekvence od 22/min, saturacije oksihemoglobina kiseonikom (SatO<sub>2</sub>) od 98%, povišenim arterijskim pritiskom od 180/90 mmHg, i srčanom frekvencom od 78/min. Spirometrijski je verifikovan lak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije i negativan bronhodilatantni test (tabela 1.).

Na standardnom postero-anteriornom radiogramu pluća i srca se u gornjem režnju levog plućnog krila, registruje ovalna mekotkivna formacija, veličine do 1,5 cm u najvećem prečniku, sa centralnom kalcifikacijom, jasno ograničena od okolnog plućnog tkiva (slika 1.). Pacijentkinja je hospitalizovana radi sprovođenja dopunskih dijagnostičkih procedura. U laboratorijskim analizama seruma se ne registruju značajniji ispadi (C-reaktivni protein: 4,2 mg/l, fibrinogen: 3,5 g/l, alkalna fosfataza: 87,3 U/l, laktat dehidrogenaza: 358,3 U/l, Ca: 2,49 mmol/l). U biogramu sputuma registrovana je normalna flora, uz ćelije respiratornog epitela u citološkom pregledu. Direktnom mikroskopijom razmaza sputum u serijama M negativan, kao i naknadno na kulturi.

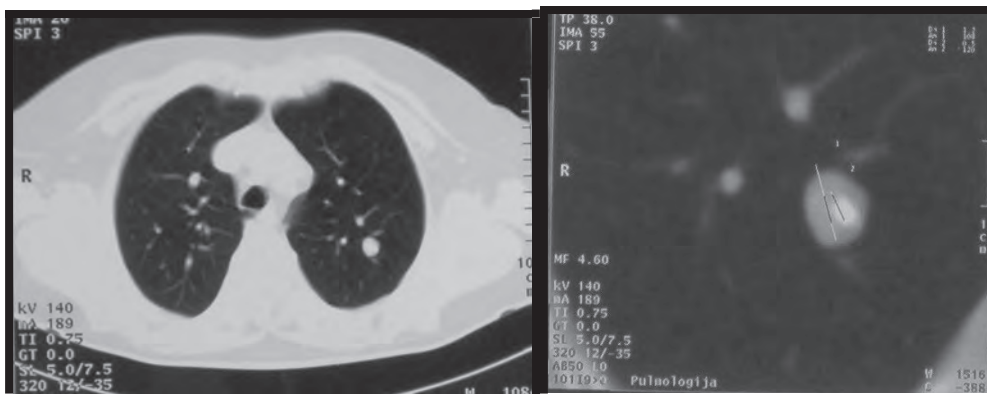


Slika 1. Radiografija pluća (PA projekcija) i tomografija obe gornje 2/3 pluća na 9 cm.

U cilju procene prirode uočene promene načinjena je kompjuterizovana tomografija pluća visoke rezolucije (HRCT – high resolution CT), gde se u posteriorom segmentu gornjeg levog plućnog lobusa, kaudalno, registruje promena ovalnog oblika promera 12mm, denziteta masnog tkiva, sa centralno lociranim kalcifikatom promera 6 mm. Traheja i bronhije su obostrano kalcifikovanih zidova, kao i traheobronhijalne limfoglandule. U zaključku

interpretacije MSCT skena radiolog se izjašnjava u prilog hamartoma (slika 2.).

Nakon pregleda torakalnog hirurga i onkologa, procenjeno da je promena najverovatnije benigne prirode, te je pacijentkinja otpuštena na kućno lečenje, sa savetom za periodične radiološke i spirometrijske kontrole na 6 meseci, koje i nakon 12 meseci verifikuju stacionarnost opisane promene (slika 3. i tabela 1.).



Slika 2. MSCT sken pluća pacijentkinje.



Tabela 1. Vrednosti parametara plućne funkcije pacijentkinje od inicijalnog pregleda do završne kontrole.



	Predviđene vrednosti	Ostvarene vrednosti	Ostvarene post BD vrednosti	Ostvarene vrednosti (12 m.)
VC IN (l)	2.37	2.48	2.37	2.51
FVC (l)	2.39			
FEV1 (l)	1.97	2.23	2.19	2.32
FEV1%FVC	-	64.18	66.47	66.90
PEF (l/s)	5.61	3.80	3.71	4.42
MEF <sub>50</sub> (l/s)	3.30	0.73	0.87	0.95
MEF <sub>25</sub> (l/s)	0.99	0.26	0.26	0.26



Slika 3. Kontrolna standardna radiografija pluća u PA projekciji nakon 12 meseci.

## DISKUSIJA

Pojedinačni plućni čvor koji se na standardnom radiogramu pluća registruje kao novootkriveni, predstavlja mogućnost maligniteta i zahteva dalje dijagnostičko ispitivanje. Benigni plućni nodusi mogu biti infektivne, inflamatorne etiologije ili kongenitalni. Primeri su granulomatozne infekcije, i to tuberkulozni, gljivični, parazitarne granulomi, neinfektivni granulomi, koji se javljaju kod sarkoidoze, inflamatornih bolesti, kao što je reumatoidni artritis, kongenitalne bronhogene ciste ili arteriovenske malformacije. Benigni tumori poput hamartroma, fibroma, hondroma i drugih, se javljaju u manje od 10% novootkrivenih benignih pojedinačnih plućnih čvorova. Sa druge strane, kao plućni čvor se mogu prezentovati i sitnoćelijski i nesitnoćelijski karcinom pluća, metastatski karcinom, karcinoid, limfom, sarkom.

Prvi korak u proceni prirode pojedinačnog plućnog čvora je procena kliničkih parametara, detaljan fizikalni pregled, starost pacijenta, pušački

status i staž, postojanje drugih plućnih bolesti i maligniteta u ličnoj i porodičnoj anamnezi. Drugi korak je evaluacija promene i to veličine, rasta i vremena udvostručavanja, koji su ključni faktori u proceni malignog potencijala nodula. Verovatnoća maligniteta je u pozitivnoj korelaciji sa prečnikom čvora, kako se prečnik povećava, povećava se i verovatnoća maligniteta. Malignost, međutim, nije isključena u malim čvorovima. Druge karakteristike malignosti su spikularne ivice (sunburst, corona radiata), uvećanje promene nakon aplikovanja kontrasta, visoka stopa rasta.

Radiološka dijagnostika je suverena i pouzdana metoda u otkrivanju solitarnog plućnog čvora. Radiografija grudnog koša, upotpunjena nalazima MSCT-a pluća, bilo standardnih, bilo onih visoke rezolucije (HRCT), su naročito značajne u opisivanju onih nodusa manjih od 3 cm. HRCT značajno bolje određuje granice samog nodusa, kao i njegove odnose sa okolnim strukturama, kao što su krvni sudovi i pleura. Senzitivnija je metoda i u otkrivanju i



opisivanju vrste kalcifikacija unutar promena, kao i masnog tkiva oko samog nodusa, što u visokom procentu pozitivno sugerise na benignu prirodu lezije, kao na primer, kod hamartoma. Kod naše pacijentkinje dijagnoza benignog pojedinačnog plućnog čvora je pouzdano postavljena na osnovu MSCT-a pluća visoke rezolucije. Iako MRI nije metoda izbora, ukoliko je nodus cističan ili intenziteta mlečnog stakla, može biti od koristi. Ispitivanje metabolizma čvorova pomoću pozitronske emisije tomografije (PET) može imati dodatnu vrednost, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću većom od 90%, ali treba imati na umu da mali noduli (< 8 mm), adenokarcinomi i karcinoidi mogu pokazati nisku ili odsutnu apsorpciju. Krajnji korak u proceni je biopsija, i to aspiraciona biopsija tankom iglom, liquid biopsija ili ekscizionna, u zavisnosti od lokalizacije promene, a zatim se vrši patohistološko ispitivanje uzorka.

Periodično praćenje rasta nodusa na radiografijama pluća je veoma značajno. Benigni nodusi se dupliraju ili na manje od 20 dana, kada je najčešće reč o infektivnom nodusu ili na više od 400 dana. Takvi nodusi, ako su manji od 3 cm ne zahtevaju biopsiju i patohistološku verifikaciju, već se mogu radiološki pratiti u intervalima od 6 meseci, kao i slučaju prikazane pacijentkinje.

### ZAKLJUČAK

Pouzdana procena etiologije slučajno otkrivenog, asimptomatskog pojedinačnog plućnog čvora i dalje predstavlja značajan izazov i diferencijalno dijagnostičku dilemu u svakodnevnoj kliničkoj praksi, i za kliničare i radiologe. Detaljni

anamnestički podaci i fizikalni pregled pacijenta, uz adekvatnu procenu veličine, oblika i lokalizacije pojedinačnog plućnog čvora su značajan deo dijagnostičke slagalice, koji ne treba podceniti.

### LITERATURA

1. Cruickshank A., Stieler G., Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Internal Medicine Journal*. 2019;49(3):306–315. doi: 10.1111/imj.14219.
2. Kadir T, Gleeson F. Lung cancer prediction using machine learning and advanced imaging techniques. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:304–312.
3. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology*. 1993;186:405–413. doi: 10.1148/radiology.186.2.8421743.
4. Khan T, Usman Y, Abdo T, Chaudry F, Keddissi JI, Youness HA. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):348.
5. Supić O, Stojanović M. Hamartroma pulmonum-prikaz slučaja. *Pneumon*, 2002/2003;40:101-103.
6. Simon M, Zukotynski K, Naeger DM. Pulmonary nodules as incidental findings. *CMAJ*. 2018 Feb 12;190(6):E167.
7. Brooks S J, Lippincott W. Disorders of soft tissue. In: Sternberg S (ed), *Diagnostic surgical pathology*, 3<sup>rd</sup> edition, Wilkins, Philadelphia, USA, 1999:133-142.
8. Ito M, Miyata Y, Okada M. Management pathways for solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis*. 2018 Apr;10(Suppl 7):S860-S866.

Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš





## METASTAZA PRIMARNOG ADENOKARCINOMA PLUĆA U ŠTITASTOJ ŽLEZDI

### METASTASIS OF PRIMARY LUNG ADENOCARCINOMA IN THE THYROID GLAND

Jelena Mikov<sup>1,2</sup>, Nevena Sečen<sup>1,2</sup>, Nensi Lalić<sup>1,2</sup>, Aleksandar Tepavac<sup>2</sup>, Ivana Čanak<sup>1,2</sup>, Svetlana Kašiković Lečić<sup>1,2</sup>, Tijana Vasiljević<sup>1,3</sup>, Dragana Tegeltija<sup>1,2</sup>, Danica Sazdanić Velikić<sup>1,2</sup>

**Sažetak: Uvod:** Uprkos dobroj vaskularizaciji štitaste žlezde, karcinomi retko metastaziraju u ovaj organ.

**Prikaz slučaja:** Prikazujemo pacijenta starosti 42 godine kod kojeg je povodom tegoba u vidu oticanja leve strane vrata radiološki uočena promena u levom plućnom krilu. Ehosonografijom vrata je viđena tumorska formacija u levom režnju štitaste žlezde i uvećani limfni čvorovi vrata. Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša se prikazuje: u donjem lobusu sa leve strane tumorska formacija dimenzija 100x103x120mm sa brojnim nodularnim promenama u prvom redu neoplastičnih karakteristika, promena u telu L4 pršljena i u S5 jetre po tipu sekundarnog depozita. Urađena je punkcija štitaste žlezde, a citološki nalaz je ukazao da se na prvom mestu radi o loše diferentovanom adenokarcinomu plućnog porekla. Potom je učinjena core biopsija limfnog čvora vrata, a definitivni patohistološki nalaz uz imunohistohemijsku analizu odgovarao je limfogenoj metastazi adenokarcinoma plućnog porekla (imunohistohemijski TTF-1 (thyroid transcription factor) i napsin A pozitivni, thyreoglobulin negativni), kliničkog stadijuma T4N2M1c. Urađena je biopsija promene u štitastoj žlezdi i napravljen je čelijski blok punktata u kojem je dokazana metastaza loše diferentovanog adenokarcinoma pluća. Sprovedeno je lečenje hemioterapijom i palijativna zračna terapija supraklavikularnih regija.

**Zaključak:** Kod metastatske bolesti izazov za kliničara predstavlja da se odredi lokalizacija primarnog tumora u odnosu na metastaze ili postojanje sinhronih tumora. U tome nam je važna uloga patologa koji će na biopsijskom materijalu uraditi imunohistohemijski pregled, a najznačajniji markeri za karcinom pluća su: citokeratini (CK5/6, CK7), TTF-1, napsin A, p63 i p40.

**Cljučne reči:** adenokarcinom pluća, imunohistohemija, metastaza, štitna žlezda

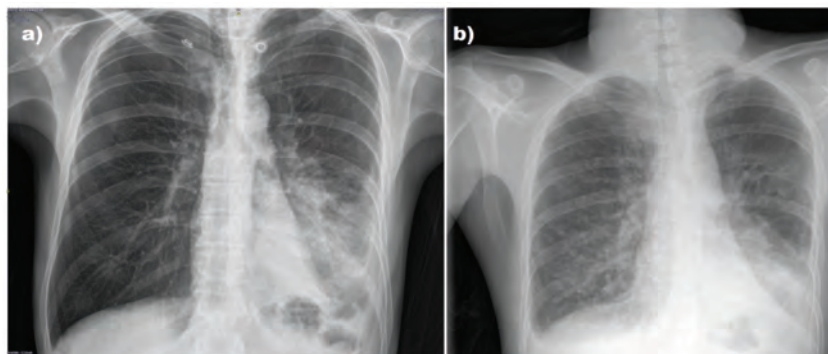
### UVOD

Prema podacima Nacionalnog Instituta za karcinom (NCI-National Cancer Institute-SEER -Surveillance, Epidemiology and End Results Program) preko 70% pacijenata sa karcinomom pluća ima metastatsku bolest u vreme postavljanja inicijalne dijagnoze (1). Najčešće lokalizacije metastaza karcinoma pluća su: mozak, kosti, jetra, limfni čvorovi, pluća i nadbubrežne žlezde. Uprkos dobroj vaskularizaciji štitne žlezde, karcinomi retko metastaziraju u ovaj organ. U odnosu na patohistološki tip karcinoma

pluća, najčešća lokalizacija metastaza mikrocelularnog karcinoma pluća su jetra i mozak, a metastaze na kostima i plućima se češće javljaju kod obolelih od adenokarcinoma (2,3,4).

### PRIKAZ SLUČAJA

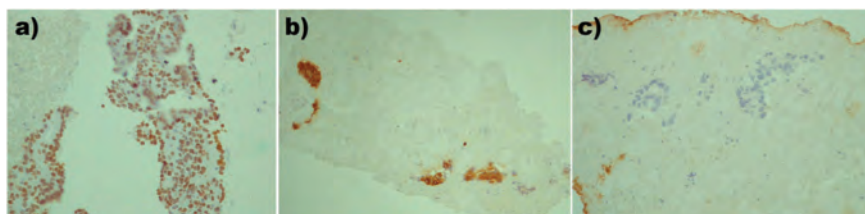
Pacijent starosti 42 godine je hospitalizovan u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u oktobru 2022. godine radi dijagnostičkog ispitivanja, zbog radiološki uočene promene u levom plućnom krilu (Slika 1).



Slika 1: a) RTG snimak pluća i srca pri prijemu u IPBV: uočava se u donjem lobusu levo masivno inhomogeno zasenčenje, zatupljen levi frenokostalni sinus, b) RTG snimak pluća i srca posle sprovedene hemioterapije prve linije.

Anamnestički i uvidom iz dostupne medicinske dokumentacije mesec dana pred prijem pacijent je primetio oticanje vrata sa leve strane, zbog čega se javio lekaru. Urađena je ehosonografija vrata, kojom je viđena tumorska formacija u levom režnju štitaste žlezde i uvećani limfni čvorovi vrata, pojedinačno i u konglomeratu. Kod bolesnika je urađena punkcija štitaste žlezde, a citološkom analizom dobijenog materijala obrađenog kao citoblok i dopunjenim imunohistohemijским bojenjima na TTF-1 i Thyreoglobulin je dokazano da se radi o loše diferentovanom adenokarcinomu plućnog porekla. U sklopu preoperativne pripreme za operaciju štitaste žlezde, urađen je RTG snimak pluća, a potom CT grudnog koša na kome se opisuje: u donjem lobusu sa leve strane tumorska formacija dimenzija 100x103x120mm sa brojnim nodularnim

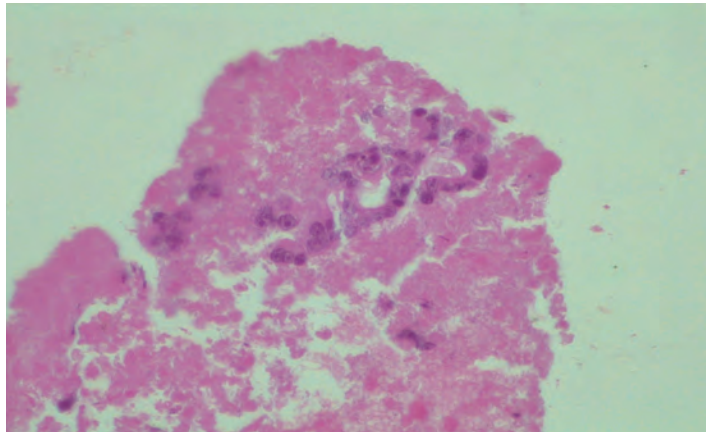
promenama u prvom redu neoplastičnih karakteristika, promena u telu L4 pršljena i u S5 jetre po tipu sekundarnog depozita. S obzirom na nalaz CT grudnog koša odustalo se od operacije štitaste žlezde i bolesnik je prvi put upućen u Institut za plućne bolesti Vojvodine radi dalje morfološke dijagnostike radiološki uočenih plućnih promena. U konsultaciji sa onkologom Instituta za onkologiju Vojvodine, bolesnik je bio upućen na Onkološku komisiju za štitastu žlezdu, prema čijoj indikaciji je učinjena core biopsija limfnog čvora vrata, a definitivni patohistološki nalaz uz imunohistohemijšku analizu (TTF-1 (thyroid transcription factor) i napsin A pozitivan, tireoglobulin - negativan), su potvrdili da se radi o limfogenoj metastazi primarnog adenokarcinoma pluća, kliničkog stadijuma T4N2M1c. (Slika 2).



Slika 2. Metastaza primarnog adenokarcinoma pluća (IHCx10) a) TTF-1- pozitivan, b) napsin A- pozitivan, c) tireoglobulin-negativan.

Urađena je biopsija promene u štitastoj žlezdi i napravljen je ćelijski citoblok punktata u kojem je

dokazana metastaza loše diferentovanog adenokarcinoma pluća (Slika 3).

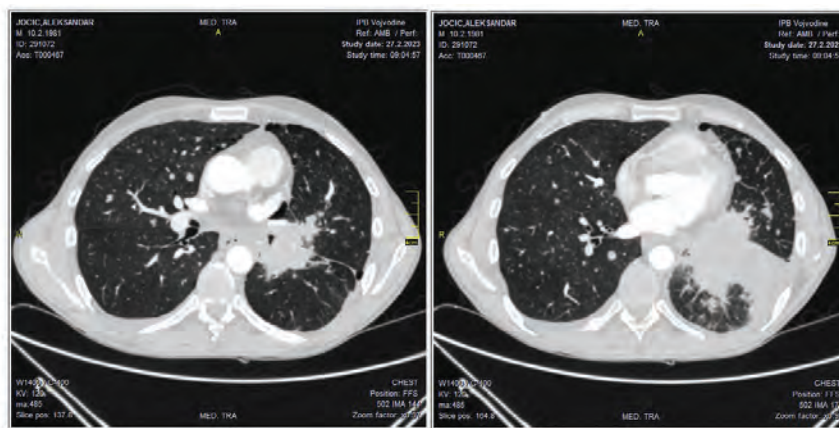


Slika 3. Citoblok aspirata štitaste žlezde (H&E x40).

Urađena su molekularna i imunohistohemijska testiranja tumorskog tkiva na receptore EGFR i ALK koja su bila negativna, a nalaz PD-L1-je ukazao na 0% pozitivnih tumorskih ćelija. Indikovana je hemioterapija prve linije po protokolu paclitaxel/cisplatin, koju je bolesnik primio u četiri ciklusa zaključno sa januarom 2023.godine (Slika 1).

Na kontrolnom CT pregledu grudnog koša nakon sprovedene prve linije hemioterapije uočavaju se

znaci radiološke progresije bolesti, u smislu perzistiranja ranijih i pojave novonastalih mikronodularnih i nodularnih promena u plućnom parenhimu obostrano, po tipu sekundarnih depozita, delimična progresija medijastinalne limfadenomegalije i progresija lezije štitaste žlezde sa značajnim suženjem početnog dela traheje (Slika 4).



Slika 4. Nalaz kontrolnog CT grudnog koša –radiološka progresija.

Odlukom Onkološke komisije Instituta za plućne bolesti Vojvodine indikuje se druga linija hemioterapije prema protokolu cisplatin/etoposid u IV ciklusa i palijativna zračna terapija supraklavikularnih regija u TD 20Gy/5fr.

## DISKUSIJA

Metastaze drugih karcinoma u štitastu žlezdu su vrlo redak nalaz, a incidenca je 1,4%. Smatra se da



razlog tome može biti brz protok krvi u arterijama, visoka saturacija kiseonikom i visok sadržaj joda u štitastoj žlezdi koji inhibišu rast metastatskih tumorskih ćelija. U odnosu na patohistološki tip u štitastoj žlezdi metastaze češće daju nemikrocelularni karcinom i to adenokarcinom sa često prisutnim mutacijama u genu EGFR i EML4-ALK, u odnosu na mikrocelularni karcinom pluća. (4,5). Anaplastični karcinom štitaste žlezde pokazuje slične karakteristike kao i brojni drugi karcinomi, što može otežati postavljanje dijagnoze (4). U koreanskoj studiji Megumi Miyakawa primarni karcinom štitaste žlezde ima dobro preživljavanje i to 10-to godišnje preživljavanje do 85%, a 20-to godišnje preživljavanje do 71%. Međutim preživljavanje za metastatski karcinom štitaste žlezde je značajno manje i to 19% jednogodišnje preživljavanje, a 5% petogodišnje preživljavanje (6). Novijim istraživanjima metastaza nemikrocelularnog karcinoma uključena je i nekarcinomska komponenta kao što je ćelijska stroma i ekstracelularni matriks koji obuhvataju mikrookruženje, što objašnjava tropizam primarnog tumora za određeni organ (7). Precizna dijagnoza lezije štitaste žlezde, u odnosu na primarnu ili metastatsku neoplazmu je značajan izazov, jer primarne i sekundarne lezije ne pokazuju specifične karakteristike na kompjuterizovanoj tomografiji ili ultrazvuku. Standardna patohistološka i imunohistohemijska analiza predstavlja zlatni standard u diferenciranju primarnih i sekundarnih neoplazmi raznih organa, pa i štitaste žlezde (4). U sudiji Fei-Yu Niu i saradnika prisustvo metastaza nemikrocelularnog karcinoma pluća na neuobičajenim lokacijama kao što su meka tkiva, bubreg, pankreas, slezina, peritoneum, tanko crevo, koštana srž, oko, ovarijum, štitasta žlezda, srce dojke, tonzile, nosna šupljina je loš prognostički faktor i ovi pacijenti pored sistemskog tretmana imaju benefit i od lokalnog tretmana (8). Albany i saradnici su prikazali slučaj bolesnika kod kojeg sa potvrđenim adenokarcinomom kod kojeg se u dobijenoj biopsiji štitne žlezde nije moglo diferencirati da li je metastaza ili primarni karcinom štitaste žlezde, ali su s obzirom na pozitivnu EGFR mutaciju zaključili da se radi o primarnom adenokarcinomu pluća i metastazi u štitnoj žlezdi. Prisustvo mutacija unutar EGFR gena može pomoći

u razlikovanju adenokarcinoma pluća od drugih karcinoma (9).

## ZAKLJUČAK

Razlikovanje primarnih od sekundarnih karcinoma pluća moguće je uz primenu široke palete imunohistohemijskih markera, ali uz ekstenzivnu kliničku evaluaciju i pozitivnu kliničko-radiološko-patološku korelaciju. Kod metastatske bolesti izazov za kliničara predstavlja da se odredi lokalizacija primarnog tumora u odnosu na metastaze ili postojanje sinhronih tumora. U tome nam je važna uloga patologa koji će na bioptičkom ili citološkom materijalu uraditi imunohistohemijski pregled, a najznačajniji markeri za karcinom pluća su: citokeratini (CK5/6, CK7), TTF-1, napsin A, p63 i p40.

## LITERATURA

1. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Preuzeto aprila 2023.
2. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86(1):78-84.
3. Popper H H. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35:75-91.
4. Hye Mi K, Je-Ryong K. An Unusual Case of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Misidentified as Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Thyroidol* 2020;13(2):170-174.
5. Tsz-Kit C. Thyroid Metastasis from Lung Adenocarcinoma. *Radiology: Imaging Cancer* 2023;5(2):e220154.
6. Jun C, Yan-Er Y, Ning-Ning L, et al. Thyroid metastasis from non-small cell lung cancer. *Int J Clin Pathol* 2019;12(8):3013-3021.
7. Wood LS, Pernemalm M, Crosbie AP, Whetton DA. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(4):558-566.
8. Niu FY, Zhou Q, Yang JJ, Zhong WZ, Chen ZH, Deng W, He YY, Chen HJ, Zeng Z, Ke EE, Zhao N. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2016;16:1-6.
9. Albany C, A Jain A, Ulbright MT, Einhor HL. Lung cancer, thyroid cancer or both: An unusual case presentation. *J Thorac Dis*. 2011;3:271-273.



---

**Summary :Introduction:** Despite the good vascularization of the thyroid gland, cancers rarely metastasize to this organ.

**Case report:** We present a 42-year-old patient in whom, due to complaints in the form of swelling of the left side of the neck, a change in the left lung was observed radiologically. Echosonography of the neck showed a tumor formation in the left lobe of the thyroid gland and enlarged neck lymph nodes. CT of the chest shows: in the lower lobe on the left side, a tumor formation measuring 100x103x120mm with numerous nodular changes, in the first place of neoplastic characteristics, changes in the body of the L4 vertebra and in the S5 of the liver according to the type of secondary deposit. A puncture of the thyroid gland was performed, and the cytological findings indicated that it was primarily a poorly differentiated thyroid carcinoma. Then a core biopsy of the neck lymph node was performed, and the definitive pathohistological findings with immunohistochemical analysis confirmed lymphogenic metastasis of the primary lung adenocarcinoma (TTF-1 (thyroid transcription factor) and napsin A positive, Thyreoglobulin negative), clinical stage T4N2M1c. A biopsy of tumor in the thyroid gland was performed and the cytoblock preparation ruled out the existence of thyroid cancer, and a tumor inside the thyroid gland of poorly differentiated adenocarcinoma of the lung was confirmed. Treatment with chemotherapy and palliative radiation therapy of the supraclavicular regions was carried out.

**Conclusion:** In metastatic disease, the challenge for the clinician is to determine the localization of the primary tumor in relation to metastases or the existence of synchronous tumors. In this, the role of the pathologist who will perform an immunohistochemical examination on the biopsy material is important, and the most important markers for lung cancer are: cytokeratins (CK5/6, CK7), TTF-1, napsin A, p63 and p40.

**Key words:** lung adenocarcinoma, immunohistochemical analysis, metastases, thyroid gland.

---

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>2</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

<sup>3</sup>Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

Autor za korespondenciju:

Jelena Mikov,

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinsku fakultet Novi Sad, Srbija,

Hajduk Veljkova 4, 21000 Novi Sad, Srbija,

Mob. tel: +381 66 880 5738,

e-mail: 903001d21@mf.uns.ac.rs



## DIFUZNA ALVEOLARNA HEMORAGIJA KAO POSLEDICA INHALACIJE HEMIJSKIH AGENASA

Marko Bjelaković, Kristina Jović, Borislav Božanić, Marija Topalović, Marija Marinković, Nikola Rančev, Stefan Šajnović, Bojan Ljubenović

**Sažetak:** Difuzna alveolarna hemoragija (DAH) nastaje kao posledica difuznog krvarenja u acinarnim delovima pluća. Može nastati u sklopu autoimunih bolesti, plućnih infekcija, koagulopatija kao i strukturnih oštećenja pluća. U vezu sa DAH se mogu dovesti neki lekovi i nevoljno udisanje toksina. Prikazan je redak slučaj DAH nastale kao posledica korišćenja kokaina pomešanog sa rodenticidima. Pacijent star 21 godinu primljen je zbog otežanog disanja, iskašljavanja krvavog iskašljaja i visoke febrilnosti. Rodbina je naknadno dala podatak da je pacijent radio kao konobar, koristio kokain pomešan sa rodenticidima, da je konzumirao velike količine alkohola i da je pušio 3 pakle cigareta dnevno. Na prijemu, izmereni vitalni parametri iznosili su: TA 97/47 mmHg, SF 138/min i RR 30/min. Na kiseoničnoj potpori od 10 L/min maksimalna saturacija iznosila je 56%. Na MSCT plućnih arterija opisana je obostrana laminarna pleuralna efuzija, multipli subsantimetarski limfni nodusi medijastinalno, zadebljan zid leve komore srca. U plućnom parenhimu, desno u celini i levo u većem delu, bile su prisutne zone nehomogene konsolidacije sa pozitivnim vazдушnim bronhogramom. Pacijent je hospitalizovan u jedinici intenzivne nege i inicijalno stavljen na high flow aparat flow 70L/min i FiO<sub>2</sub> 100%. Konsultovan je kardiolog, infektolog, gastroenterolog i hematolog. Četvrtog dana hospitalizacije, zbog produbljanjvanj teškog opšteg stanja i respiratorne acidoze, pacijent je intubiran. Iz tubusa je u više navrata aspirirana velika količina penušavog serohemoragičnog sadržaja. Ubrzo nakon intubacije došlo je do bradikardije, a zatim i asistolije nakon čega je usledio letalni ishod. DAH je akutno stanje u pulmologiji koje može dovesti do akutne respiratorne insuficijencije i letalnog ishoda. Neophodno brzo otkrivanje uzroka radi adekvatnog lečenja.

*Ključne reči:* difuzna alveolarna hemoragija,

### UVOD

Difuzna alveolarna hemoragija (DAH) je urgentno, ali retko stanje u pulmologiji. Nastaje kao posledica difuznog krvarenja u acinarnim delovima pluća. Krvarenje potiče iz plućne mikrocirkulacije (1). DAH može nastati u sklopu autoimunih bolesti kao što su sistemski lupus eritematodes, Goodpastureov sindrom i sistemski vaskulitis. Uzrok mogu biti i plućne infekcije i koagulopatija koja može nastati kao posledica različitih bolesti ili primene antikoagulantne terapije. Bronhiektazije i maligniteti takodje mogu dovesti do DAH (2,3,4,5). Iako su autoimune bolesti najčešći uzrok, u vezu sa DAH se mogu dovesti neki lekovi i nevoljno udisanje toksina uključujući anhidrid sirćetne kiseline, pesticide, alkohole i kokain (6,7,8). U kliničkoj slici DAH dominiraju dispneja, kašalj i hemoptizije. Ipak, hemoptizije mogu biti odsutne kod trećine pacijenata (9). Takodje, povišena telesna temperatura, anemija, obostrani difuzni alveolarni plućni infiltrati i akutna respiratorna insuficijencija mogu biti prisutni. DAH se u 20-50% slučajeva završava letalnim ishodom (1). Brzo otkrivanje

uzroka DAH je od suštinskog značaja da bi se započelo odgovarajuće lečenje i izbegla akutna respiratorna insuficijencija.

Prikazan je redak slučaj DAH nastale kao posledica korišćenja kokaina pomešanog sa rodenticidima.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent star 21 godinu primljen je u Odeljenje reanimacije Univerzitetskog kliničkog centra Niš zbog otežanog disanja, iskašljavanja krvavog iskašljaja i visoke febrilnosti. Na prijemu, izmereni vitalni parametri su iznosili: TA 97/47 mmHg, SF 138/min i RR 30/min. Na kiseoničnoj potpori od 10 L/min maksimalna saturacija iznosila je 56%. Uvidom u medicinsku dokumentaciju koju je rodbina naknadno dostavila, dobijen je podatak da se pacijent kao dete lečio pod dijagnozom Cardiomyopathia hypertrophica. Takođe, rodbina je naknadno dala podatak da je pacijent radio kao konobar, koristio kokain pomešan sa rodenticidima, da je konzumirao velike količine alkohola i da je pušio 3 pakle cigareta dnevno. Antigenski i PCR

test na SARS-CoV-2 su bili negativni. Laboratorijske analize na prijemu su bile značajne za sledeće parametre: glukoza 6.2 mmol/L, urea 6.2 mmol/L, direktni bilirubin 7.9 umol/L, ukupni proteini 54 g/L, CRP 285.4 mg/L, albumini 29 g/L, Na 134 mmol/L, Ca 2.02 mmol/L, Fe 4.1 umol/L, AST 306 U/L, ALT 68 U/L, GGT 59 U/L, LDH 3743 U/L, Neu 92.805, Ly 6.80%, Tr  $115 \times 10^9/L$ , prokalcitonin 12.770 ng/ml, presepsin 1212.0 pg/ml, hs Troponin I 0.282 ng/ml, D-dimer 9174.0 ng/ml. Vrednosti gasnih analiza arterijske krvi iznosile su: pH 7.34, pCO<sub>2</sub> 35.5 mmHg, HCO<sub>3</sub> 18.9 mmol/L, BE<sub>ecf</sub> -6.8, pO<sub>2</sub> 41 mmHg, Spo<sub>2</sub> 74%. Zbog visokih vrednosti D-dimera, od strane pulmologa je indikovano MSCT plućnih arterija na kome je opisana obostrana laminarna pleuralna efuzija, multipli subsantimetarski limfni nodusi medijastinalno, zadebljan zid leve komore srca. U plućnom parenhimu, desno u celini i levo u većem delu, bile su prisutne zone nehomogene konsolidacije sa pozitivnim vazдушnim bronhogramom. Opisane promene diferencijalno dijagnostički mogle su odgovarati DAH, akutnom respiratornom distres sindromu, pneumoniji, promenama druge etiologije, zbog čega je bila potrebna korelacija sa kliničkom slikom (Slika 1). Pacijent je hospitalizovan u jedinici intenzivne nege Klinike za pulmologiju UKC Niš i inicijalno je bio stavljen na high flow aparat flow 70L/min i FiO<sub>2</sub> 100%. U kontrolnim gasnim analizama urađenim istog dana vrednosti su iznosile: pH 7.45, pCO<sub>2</sub> 38.8 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26.1 mmol/L, BE<sub>ecf</sub> 2.0, pO<sub>2</sub> 48.2 mmHg, Spo<sub>2</sub> 85.7%. Započeto je intenzivno lečenje parenteralnom rehidratacionom, antibiotskom i antimikotičnom, bronhodilatatornom, kortikosteroidnom, hemostiptičnom, diuretskom i ostalom simptomatskom terapijom, nakon čega se pacijent klinički i subjektivno bolje osećao. Prvog dana hospitalizacije, uprkos primenjenoj terapiji, hemoptizije su se i dalje održavale. Obavljena je konsultacija infektologa i uzeta je krv za imunološke analize (rezultati u granicama referentnih vrednosti), bris grla i nosa za mikrobiološke analize (sterilan), hemokultura (sterilna), urinokultura (sterilna), serološke analize na HIV (ELISA anti HIV negativan), CMV (IgM negativan, IgG 109.69 U/L), EBV (IgM negativan, IgG 22.39 U/L). Uz konsultaciju sa kardiologom, urađen je ultrazvučni pregled srca koji je opisao normalni unutrašnji dijametar leve komore sa urednom kontraktilnom funkcijom. Koren aorte je

bio uredne širine. Leva pretkomora je bila blago uvećana i registrovala se mitralna regurgitacija +++ u ekscentričnom mlazu iz posteriornog kuspisa. Uočavalo se minimalno razdvajanje listova perikarda. Drugog dana hospitalizacije, zbog pogoršanja parametara gasne razmene, pacijent je bio prebačen na neinvazivnu mehaničku ventilaciju koju je dobro tolerisao. Trećeg dana hospitalizacije urađena je radiografija grudnog koša na kojoj su se uočavale difuzne nehomogene mrljaste senke konsolidacije plućnog parenhima (Slika 2). Trećeg dana hospitalizacije urađena je kontrolna laboratorija: glukoza 7.5 mmol/L, urea 9.8 mmol/L, ukupni bilirubin 23.6 umol/L, direktni bilirubin 9.2 umol/L, ukupni proteini 53 g/L, albumini 27 g/L, CRP 104.4 mg/L, holesterol 3.10 mmol/L, Ca 1.96 mmol/L, AST 472 U/L, ALT 115 U/L, ALP 139 U/L, LDH 6084 U/L, Le  $12.6 \times 10^9/L$ , Neu 83.72%, Ly 4.74%, Tr  $115 \times 10^9/L$ , prokalcitonin 8.210 ng/ml, presepsin 1061 pg/ml, D-dimer 24163.0 ng/ml. Ostali nalazi su bili u referentnim granicama. Obavljena je konsultacija gastroenterologa, ordinirana hepatoprotektivna terapija, kao i konsultacija hematologa koji je preporučio hemostiptičnu terapiju. Četvrtog dana hospitalizacije došlo je do produblivanja teškog opšteg stanja. U acidobaznom statusu registrovana je respiratorna acidoza: pH 6.98, pCO<sub>2</sub> 90.2 mmHg, HCO<sub>3</sub> 20.8 mmol/L, BE -13, pO<sub>2</sub> 29.2 mmHg, Spo<sub>2</sub> 30%. Pacijent je inubiran na BiPAP modu mehaničke ventilacije sa podešenim parametrima za hiperventilaciju. Iz tubusa je u više navrata aspirirana velika količina penušavog serohemoragičnog sadržaja. Ubrzo nakon intubacije došlo je do bradikardije, a zatim i asistolije nakon čega je došlo do letalnog ishoda.

## DISKUSIJA

Opisan je DAH koja je kao posledicu imala akutnu respiratornu insuficijenciju i letalni ishod. U pulmologiji DAH predstavlja akutno stanje sa veoma lošom prognozom i zato je neophodno brzo otkrivanje uzroka kroz detaljno uzetu anamnezu (1,10). Uzroci DAH mogu biti različiti. Udisanje hemijskih supstanci je jedan od najredjih uzroka (6). U diferencijalnoj dijagnozi mora postojati oprez kada su u pitanju hemoptizije, s obzirom da ih mogu dati i bronhiektazije ili neoplazme pluća koje uzrokuju aspiraciju krvi što u nekim slučajevima može da simulira DAH (10). Takođe, moramo

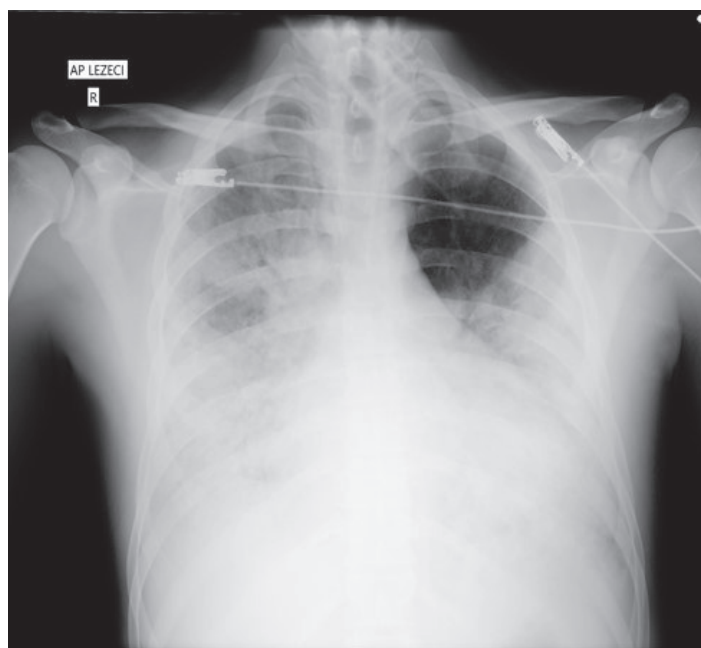


imati na umu da trećina pacijenata sa DAH nema hemoptizije. Pacijenti sa DAH obično imaju skok markera inflamacije, leukocitozu i anemiju mada to nije specifično. Radiografija grudnog koša karakteriše se difuznim alveolarnim plućnim infiltratima sa dominacijom u donjim radiološkim poljima. Ponovljene epizode krvarenja mogu dovesti do fibroze. Uprkos tome, radiografija pluća može biti uredna u 20 do 50% pacijenata. Sve ovo ukazuje da za postavljanje diagnoze DAH treba uzeti u obzir sve anamnestičke podatke, kliničku sliku i dijagnostičke procedure (10). U opisanom slučaju heteroanamnestički je dobijen podatak da je pacijent uživatelj psihoaktivnih supstanci i da je koristio mešavinu kokaina i rodenticida. Rodenticidi inhibišu sintezu II, VII, IX i X faktora koagulacije jetre preko inhibicije oba enzima vitamina K u jetri i

inhibišu njegove aktivne forme, što dovodi do poremećaja koagulacije. Kao posledica nastaje difuzno krvarenje u acinarnim delovima pluća koje potiče iz plućne mikrocirkulacije uključujući alveolarne kapilare, arteriole i venule. Sve to vodi poremećaju gasne razmene i akutnoj respiratornoj insuficijenciji. U našem slučaju, na osnovu kliničke slike i MSCT nalaza plućnih arterija pomogli su definitivnom postavljanju dijagnoze DAH.

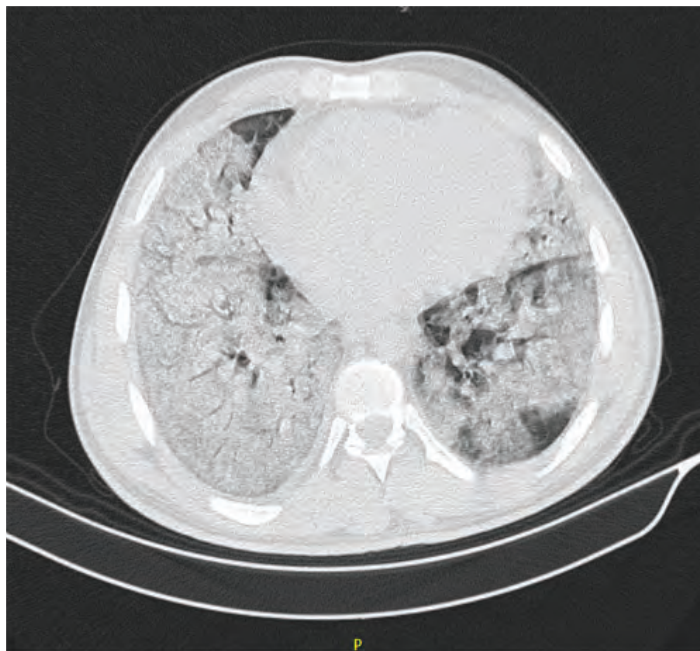
### ZAKLJUČAK

DAH je akutno stanje u pulmologiji koje može dovesti do akutne respiratorne insuficijencije i letalnog ishoda. Neophodno brzo otkrivanje uzroka radi adekvatnog lečenja.



Slika 1. Radiografija grudnog koša





Slika 2. MSCT plućnih arterija

## LITERATURA

1. Collard HR, Marvin IS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583-92.
2. Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112-25.
3. Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:430-5.
4. Mark EJ, Ramirez JF. Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109(5):413-8.
5. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999;14(1):118-24.
6. Greening AP, Hughes JM. Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. *Clin Sci (Lond)* 1981;60(5):507-12.
7. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2(8364):1390-3.
8. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;1(8159):66-8.
9. Jennings CA, King Jr TE, Tudor R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1101-9.
10. Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schuck R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. *Pneumologie*. 2006;60:347-54.
11. Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001;5(5):309-19.

*Klinika za pulmologiju, Univerziteti klinički centar Niš*



## KOINFEKCIJA INVAZIVNE PNEUMOKOKNE I KLEBSIELOM UZROKOVANE PNEUMONIJE KOMPLIKOVANA SEPSOM I EMPIJEMOM PLEURE – PRIKAZ SLUČAJA

COINFECTION OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL AND KLEBSIELLA CAUSED PNEUMONIA  
COMPLICATED BY SEPSIS AND PLEURAL EMPYEMA - CASE REPORT

Sonja Ukmar<sup>1</sup>, Darko Depčinski<sup>1,2</sup>, Brankica Marković Furtula<sup>3</sup>, Lora Novaković Lacković<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** *Streptococcus pneumoniae* i *Klebsiella* spp. su veoma česti uzročnici pneumonija stečenih u zajednici, sa najvećom incidencom u dječijem uzrastu i starijem životnom dobu (preko 55.godine). Najčešći predisponirajući faktori za nastanak ovih pneumonija su starija životna dob, pušenje, konzumiranje alkohola, boravak u zajednicama i hronična opstruktivna bolest pluća. Incidenca pneumokokne bakterijemije među odraslima ima najveći pik sredinom zime i najveći pad tokom ljeta, a često je komplikovana empijemom pleure. Smanjenje prevalencije pneumokoknih infekcija se postiže vakcinacijom. U radu je prikazan 67-ogodišnji pacijent koji je hospitalizovan u Kliniku za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog verifikovane desnostrane upale pluća udružene sa pogoršanjem HOBP-a i potrebe za kiseoničnom terapijom. Mikrobiološkim analizama su identifikovani *Streptococcus pneumoniae* iz hemokulture i *Klebsiellae* spp. iz sputuma. Tok bolesti je komplikovan empijemom pleure koji je zahtijevao intervenciju grudnog hirurga zbog potrebe za toraks drenažom. Svakodnevan monitoring visokorizičnih pacijenata rezultuje adekvatnom dijagnostikom koja u kombinaciji sa timskim radom ljekara rezultuje pravovremenim prepoznavanjem mogućih komplikacija i njihovim hitnim zbrinjavanjem. Pacijent je oporavljen, hemodinamski i respiratorno stabilan otpušten kući 24-og hospitalnog dana. U literaturi je malo podataka o koinfekciji navedenih mikroorganizama.

**Ključne riječi:** *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella* spp., pneumonija, sepsa, koinfekcija, empijem

### UVOD

*Streptococcus pneumoniae*, β hemolitički diplokok, glavni je uzročnik pneumonija krajem 19. vijeka kada i počinje njegovo detaljno istraživanje. Produkuje pneumolizin koji razara hemoglobin, C supstancu ćelijskog zida čije bočne lance većine sojeva razaraju β-laktamski antibiotici i sadrži površinski antigen A (adhezin) kojim se priljubljuje na površinu nazofaringsa i započinje kolonizaciju. Odatle se infekcija može proširiti Eustahijevom tubom u srednje uho, moždane ovojnice, paranazalne sinuse i pluća. Ukoliko dospiju u krv, pneumokoke se mogu proširiti na udaljena mjesta (1).

Incidenca pneumokokne bakterijemije je niska među mladim odraslim osobama i adolescentima, ali relativno visoka među malom djecom uzrasta do 2 godine i osoba starosti preko 55.godina. Incidenca pneumokokne bakterijemije

među odraslima ima najveći pik sredinom zime i najveći pad tokom ljeta. Najčešća komplikacija pneumokokne infekcije je empijem pleure, bilo da on nastaje direktnim širenjem sa pluća na viseralnu pleuru, ili hematogenim širenjem bakterija iz plućnog u vanplućna žarišta. Pacijenti koji su imunokompromitovani zbog nedostatka slezine (organa pomoću kojeg se uklanjaju krvlju pristigli streptokoki) su visokorizični za potencijalni nastanak fulminantnog toka bolesti. Ovi pacijenti najčešće imaju tešku kliničku sliku i prije RTG vidljivih konsolidacija pluća (2).

Prevenција pneumokoknih infekcija postiže se vakcinacijom, a stopa zaštite je 85%, 5 i više godina nakon vakcinacije (1). Ipak, analiza preko 700 slučajeva invazivne bolesti kod potpuno imunizovane djece pokazala je da je 96% uzrokovano nevakcinalnim serotipovima (3).

Infekcije uzrokovane sa *Klebsiella spp.* su pored vanbolničkih, sve češće intahospitalne, u jedinicama intenzivnog liječenja i u uslovima produženog liječenja. Široko je rasprostranjena u okolini i kolonizuje mukožu sisara. Prenos je predominantno interhumani, a u slučaju vanbolnički pneumonija najčešća je kod alkoholičara. Zbog razlika u kolonizaciji i mjestu specifičnih faktora virulencije, pored primarno kolonizovanog gastrointestinalnog trakta, uzrokuje najčešće pneumonije, potom komplikovane infekcije urinarnog trakta, postoperativne infekcije, infekcije mekih tkiva i posljedične bakterijemije (1). Za pacijente se verifikovanim pneumonijama, karakterističan je purulentan ispljuvak, tipične RTG slike lobarnih infiltrata sa povećanom vazdušnosti pluća. Uz progresiju bolesti se javljaju i nekroza pluća i empijem pleure.

Oba mirkoorganizma su česti uzročnici pneumonija stečenih u zajednici (engl. „Community-Acquired Pneumonia“ – CAP), a predisponirajući faktori su brojni. Najčešće se susrećemo sa prethodnim virusnim infekcijama, defektnim stvaranjem antitijela (npr.kod multiplog mijeloma), starijom životnom dobi, hroničnim bolestima, konzumiranjem duvana, alkoholizmom, HIV infekcijom, bubrežnom insuficijencijom, šećernom bolesti, alergijama, hroničnom bolesti pluća, dok su za pneumokoka karakteristični i boravak u izolovanim zajednicama i splenektomija (4).

## PRIKAZ SLUČAJA

Šezdesetsedmogodišnji pacijent, štićenik doma za stare osobe, hospitalizovan je u Kliniku za plućne bolesti UKC RS tokom marta 2023.godine zbog akutizacije hronične respiratorne insuficijencije uzrokovane radiološki verifikovanom desnostranom pneumonijom, egzacerbacijom ranije verifikovanog HOBP-a, te septičnog stanja. Inicijalno je dovežen sanitetskim vozilom u Urgentni centar zbog tegoba u vidu povišene tjelesne temperature (maksimalno do 38,5°C), otežanog disanja sa osjećajem probadanja u desnom hemitoraksu koje se širi prema leđima. Prisutan je kašalj sa iskašljavanjem žućkastog sekreta i učestalo mokrenje sa osjećajem peckanja. Pacijent je od

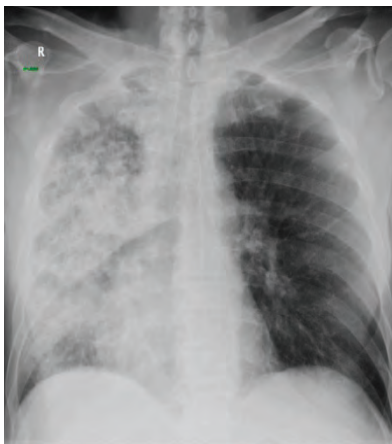
ranije pod nadzorom pulmolog zbog HOBP-a, dugogodišnji pušač i povremeno konzumira alkohol. U redovnoj terapiji koristi inhalacionu dezopstruktivnu terapiju (Ultibro breezhaler i Ventolin sprej). U martu 2022.godine je bolnički liječen zbog plućne tromboembolije, a tokom decembra 2022. godine mu je amputirana desna potkoljenica zbog okluzije ranije postavljene femoro-poplitealne prenosnice i posljedične ishemije ekstremiteta. Aneurizmu abdominalne aorte je operisao tokom 2019.godine.

Pacijent je hospitalizovan u teškom opštem stanju, hipotenzivan, dispnoičan, periferne saturacije mjerene pulsним oksimetrom 75%. Auskultatorno je nad plućnim parenhimom disajni šum je difuzno oslabljen. U laboratorijskim nalazima su uočeni visoki upalni parametri (CRP 408,9 mg/L; prokalcitonin 2,92 ng/mL), u urinu prisutna proteinurija i dosta bakterija. U gasnim analizama je verifikovana hipoksija. Na inicijalno urađenom RTG-u grudnog koša vidi se inhomogeno zasjenjenje cijelog desnog plućnog krila u prilog pneumoničnih promjena (slika 1).

U terapijski protokol se uvede oksigenoterapija srednjih protoka (titrirana preme vrijednostima gasnih analiza i pulsne oksimetrije, 88-92%), infuzione otopine, trojna empirijska antibiotska terapija, ulkus i tromboprofilaksa, kortikosteroidi, diuretici i inhalaciona dezopstruktivna terapija, uz ostalu suportivno – simptomatsku terapiju.

Urađena je detaljna mikrobiološka obrada: PCR test na SARS-CoV-2, Influenza A i B i RSV - negativni, urin na *Streptococcus pneumoniae* - negativan, iz hemokulture se izoluje multisenzitivan *Streptococcus pneumoniae*, a iz bakteriološkog pregleda sputuma multisenzitivna *Klebsiella spp.* Ponovljeni nalaz urina na *S.pneumoniae* pristigne pozitivan. Započeta antibiotska terapija je korigovana prema antibiogramu i smjernicama. Na ordiniranu terapiju dolazi do poboljšanja kliničkog stanja pacijenta, pada upalnih parametara, blage radiološke regresije i isključivanja oksigenoterapije 6.dan hospitalizacije. Sproveden je rani fizikalni tretman shodno stanju pacijenta.

Izvor: Zavod za Kliničku radiologiju UKC RS.



**Slika 1:** Inicijalni RTG PA grudnog koša (stojeći stav)



**Slika 2:** RTG grudnog koša u ležećem položaju 7. dan



**Slika 3:** RTG PA grudnog koša po otpustu iz bolnice.

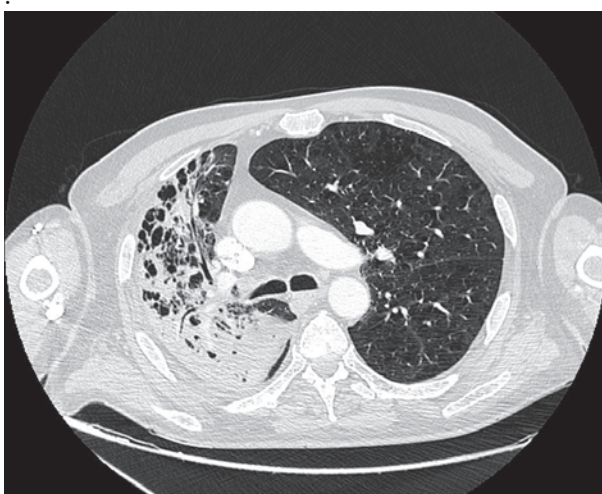
Na primjenjenu terapiju dolazi do subjektivnog i objektivnog poboljšanja sve do devetog dana antibiotske terapije, kada dolazi do radiološke progresije i porasta upalnih parametara. KT grudnog koša opiše inkapsuliran pleuralni izliv dijametra do 5,3cm sa nehomogenom opacifikacijom prilježućeg plućnog parenhima uz od ranije verifikovane konsolidacije gornjeg i srednjeg lobusa desnog plućnog krila (slike 4 i 5).

Koriguje se antibiotska terapija, uradi pleuralna punkcija kojom se dobije zamućen sadržaj po tipu eksudata (ukupni proteini 33 g/L; LDH 633 U/L; glukoza 5,8 mmol/L) sa citološki

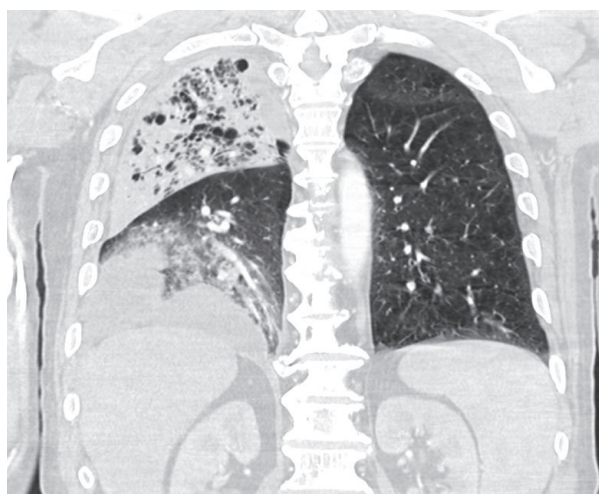
verifikovanom masom neutrofila i mikrobiološki sterilnim analizama.

Konsultuje se torakalni hirurg i uradi toraks drenaža. Po sticanju uslova, prestanka sekrecije, dana 27.03.2023. godine se odstrani torakalni dren i preporuči nastavak konzervativnog tretmana. Kontrolni KT grudnog koša opiše regresiju empijema sa fibroziranjem, bronhiektazijama, kao i konsolidacije desno (slike 6 i 7). Kontrolne mikrobiološke analize hemokulture i sputuma su bile sterilne.

Izvor: Zavod za kliničku radiologiju UKC RS



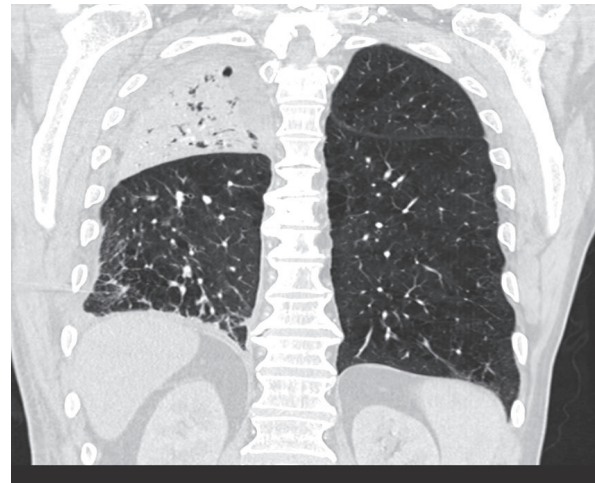
**Slika 4:** KT grudnog koša 16.03.2023.godine



**Slika 5:** KT grudnog koša 16.03.2023.godine



Slika 6: KT grudnog koša 27.03.2023.godine



Slika 7: KT grudnog koša 27.03.2023.godine

Zahvaljujući pravovremenom prepoznavanju razvoja komplikacija, brzom i adekvatnom reagovanju i adekvatnom liječenju, pacijent je oporavljen, hemodinamski i respiratorno stabilan otpušten kući 24. dana hospitalnog liječenja. U toku je i dalje ambulantno praćenje pacijenta.

### DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

U radu je prikazan pacijent hospitalizovan u Kliniku za plućne bolesti u septičnom stanju sa verifikovanom desnostranom lobarnom pneumonijom, egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća i potrebom za kiseoničnom terapijom. Po pristizanju pozitivnih kultura na *Streptococcus pneumoniae* i *Klebsiella* spp. antibiotska terapija je korigovana prema antibiogramu i smjericama. Od velike važnosti je pravovremeno prepoznavanje mogućih komplikacija, naročito pojave sepse kao jednog od životno ugrožavajućih stanja, radi adekvatnog tretmana. Uprkos pozitivnom kliničkom toku pacijenta (pad upalnih parametara, radiološka regresija, prekid oksigenoterapije i bolje opšte stanje), nastupile su neočekivane komplikacije u formi empijema pleure. Zahvaljujući pravovremenom prepoznavanju komplikacija, adekvatnoj dijagnostici i angažovanju grudnog hirurga, pacijent je oporavljen, hemodinamski i respiratorno stabilan otpušten kući 24. dana hospitalnog tretmana.

Predisponirajući faktori našeg pacijenta za nastanak pneumonije uzrokovane koinfekcijom *S.pneumoniae* i *Klebsiella* spp. su: boravak u izolovanoj zajednici, starija životna dob, pušenje, konzumiranje alkohola i HOBP. Procjenjuje se da je 80% slučajeva akutnih egzacerbacija HOBP-a uzrokovano infekcijama, pri čemu je polovina uzrokovana aerobnim bakterijama. Najčešće izolovani patogen je *S.pneumoniae* (5). Pneumokokna bolest (uključujući upalu pluća stečenu u zajednici i invazivnu pneumokoknu bolest) predstavlja teret zajednici tokom cijele godine, posebno kod pacijenata sa hroničnim oboljenjima. Pokazalo se da su pojedinci sa HOBP-om, astmom ili pušači, kao i oni sa hroničnom srčanom bolešću ili dijabetes melitusom, pod povećanim rizikom od pneumokokne bolesti u poređenju sa onima bez ovih faktora rizika. Oni mogu negativno uticati na ishode pacijenata, uključujući kratkoročne i dugoročne stope smrtnosti nakon upale pluća. Upala pluća koja je stečena u zajednici povezana je sa značajnim ekonomskim opterećenjem, posebno kod onih pacijenata koji zahtijevaju hospitalizaciju, a takođe ima uticaj na kvalitet života pacijenata (6). Akcenat se stavlja na prevenciju nastanka bolesti, koja uključuje korigovanje životnih navika i vakcinaciju, naročito visokorizične populacije (pacijenata sa hroničnim bolestima i predisponirajućim faktorima).

U kliničkoj praksi se posljednjih decenija sve više susrećemo sa pojavom multirezistencije mikroorganizama (naročito intrahospitalnih sojeva),



čak i onih koji su ranije bili izrazito multisenzitivni i koji su liječeni širokospektralno. Za povoljan prognostički ishod bitna je činjenica da su oba detektovana mikroorganizma kod našeg pacijenta, i *S.pneumoniae* i *Klebsiella* multisenzitivni na antibiotike, čime je terapijski pristup značajno olakšan.

Koinfekcija *S.pneumoniae* i *Klebsiella* spp. nije česta. To potvrđuje i veoma mali broj objavljenih i publikovanih radova (istraživanje PubMed-a i UpToDate-a), što svakako otvara nova pitanja i daje osnovu za nova istraživanja i publikacije. Većina radova se odnosi na poređenje ova dva mikroorganizma i njihove razlike. Interesantno je da su češći razvoj nekrotizirajuće pneumonije i empijama povezani uz duži boravak pacijenata u bolnici i sa izolovanom *Klebsiellom* (7).

Koinfekcije *S.pneumoniae* i *Klebsiella pneumoniae* su opisane u literaturi, iako patofiziološki mehanizmi nastanka istog nisu detaljno pojašnjeni i jasni (8).

#### LITERATURA:

1. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.
2. Naomi J Gadsby, Daniel M Musher. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Dec 21;35(4):e0001522. doi: 10.1128/cmr.00015-22.
3. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 May. 16(3):217-25.
4. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007 Apr 25. 297(16):1784-92.
5. Runton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care.* 2004 Oct. 10(10):689-96.
6. Antoni Torres, Francesco Blasi, Nathalie Dartois, Murat Akova. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015 Oct;70(10):984-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780. Epub 2015 Jul 28.
7. Akashi Ishiguro et al. Comparison between Patients with Chest Infection due to *Klebsiella* spp. and *Streptococcus pneumoniae*. *Intern Med.* 2020 Mar 1; 59(5): 611–618. doi: 10.2169/internalmedicine.3531-19.
8. Patrick Gérôme, Nicolas Bourilhon et al. Acute appendicitis due to both *Klebsiella pneumoniae* and serotype 35B *Streptococcus pneumoniae*, an emergent serotype. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011 Jul-Aug;69(4):485-8. doi: 10.1684/abc.2011.0594.



**Summary:** *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella* spp. are very common causes of community-acquired pneumonia, with the highest incidence in children and the elderly (over 55). The most common predisposing factors for the occurrence of these pneumonias are old age, smoking, alcohol consumption, living in communities and chronic obstructive pulmonary disease. The incidence of pneumococcal bacteremia among adults peaks in mid-winter and declines in summer, and is often complicated by pleural empyema. Reducing the prevalence of pneumococcal infections is achieved by vaccination. The case report presents a 67-year-old patient who was hospitalized in the Clinic for Pulmonary Diseases of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska due to verified right-sided pneumonia associated with exacerbation of COPD and the need for oxygen therapy. Microbiological analyzes identified *Streptococcus pneumoniae* from blood culture and *Klebsiellae* spp. from sputum. The clinical course of the disease is complicated by pleural empyema, which requires the intervention of a thoracic surgeon due to the need for thorax drainage. Daily monitoring of high-risk patients results in adequate diagnostics, which, in combination with the team work of doctors, results in timely recognition of possible complications and their immediate care. The patient recovered, hemodynamically and respiratoryly stable and was discharged home on the 24th hospital day. There is little information in the literature about coinfection of these mentioned microorganisms.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, pneumonia, sepsis, coinfection, empyema

<sup>1</sup> Klinika za plućne bolesti, JZU Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

<sup>3</sup> JZU Bolnica Trebinje

Kontakt osoba: dr Sonja Ukmar  
Klinika za plućne bolesti UKC RS  
E-mail: sonjaukmar241@gmail.com  
Kontakt telefon: +387 66 467 823



## LEGIONELOZA SA AKUTNIM HEPATITISOM NAKON COVID19 INFEKCIJE- PRIKAZ SLUČAJA

CASE REPORT: LEGIONELLOSIS WITH ACUTE HEPATITIS AFTER COVID19 INFECTION-  
CASE REPORT

Darko Depčinski<sup>1,2</sup>, Maja Latinčić<sup>2</sup>, Marina Kalem<sup>2</sup>, Tea Vlačić<sup>2</sup>, Vladimir Milenović<sup>1</sup>

**Sažetak:** Legioneloza je akutna infektivna bolest izazvana različitim sojevima gram-negativnih bakterija iz roda *Legionellae*, najčešće sa *Legionella pneumophila*. Najčešća klinička manifestacija je obostrana atipična pneumonija, dok se ekstrapulmonalne manifestacije bolesti rjeđe sreću, uglavnom kod imunokompromitovanih pacijenata. U radu smo prikazali srednje tešku kliničku formu legioneloze sa obostranom pneumonijom i akutnim hepatitisom u sklopu kliničke slike kod pacijenta mlađe životne dobi, a koja je nastala unutar mjesec dana od lakše kliničke forme COVID19 infekcije. Dijagnoza akutnog hepatitisa je postavljena na osnovu desetostrukog porasta alanin transferaze, aspartat transfere, kao i na osnovu ostalih pokazatelja jetrene funkcije (laktat dehidrogenaze, gama glutamil transferaze, alkalne fosfataze), pri čemu su kliničkim i radiološkim analizama isključeni ostali mogući uzročnici akutnog hepatitisa. Iako je pacijent u akutnoj formi COVID19 infekcije imao lakšu kliničku formu koja je završena ambulantnim liječenjem, u sklopu post-COVID perioda pacijent je hospitalizovan zbog srednje teške kliničke forme legioneloze, navjerovatnije nastale usljed imunodeficijencije prouzrokovane COVID19 infekcijom.

**Cljučne riječi:** Legioneloza, akutni hepatitis, COVID19

### UVOD

Legioneloza je akutno infektivno oboljenje koje je izazvano različitim sojevima gram-negativnih, intracelularnih bakterija iz roda *Legionella*, najčešće sa *Legionella pneumophila*-om.(1) *Legionellae* su ubikvitarni organizmi koje se najlakše razmnožavaju u vodi i vlažnom tlu. Izvor infekcije su najčešće sistemi za zagrijavanje vode u kojima *Legionellae* u povoljnim uslovima mogu preživjeti i do godinu dana.(2) Uzročnik se prenosi putem aerosola, a ulazno mjesto infekcije je sluznica respiratornog trakta.(1) Dokazano je da je osnovno mjesto ulaska sluznica donjih dijelova respiratornog sistema, odnosno sluznica bronha i alveokapilarna membrana.(1,2) Još uvijek nije poznato koji je osnovni faktor koji pokreće infekciju, ali se smatra da je oslabljen imuni odgovor domaćina glavni faktor rizika za nastanak infektivnog oboljenja, posebno težih kliničkih formi. Najčešća klinička forma je obostrana pneumonija nerijetko sa akutnom respiratornom insuficijencijom, dok se ekstrapulmonalne manifestacije rjeđe sreću (zahvaćenost jetre, centralnog nervnog sistema, srca i bubrega).(1,3) Kada su prisutni znaci opšteg

infektivnog sindroma bez pneumonije i vanpulmonalnih lokalnih manifestacija tada se bolest naziva pontijačna groznica. Ukoliko se radi samo o pneumoniji kao kliničkoj manifestaciji tada govorimo o legionarskoj bolesti, a ukoliko se radi o proširenoj infekciji na druge organske sisteme tada se ova infektivna bolest naziva legioneloza.(2,4)

COVID19 infekcija je akutno infektivno oboljenje izazvano SARS CoV2 virusom. Od pojave prvih dokazanih slučajeva ove infekcije pa do danas objavljeni su brojni radovi na temu komplikacija, kako za vrijeme akutne infekcije, tako i za vrijeme post-COVID19 perioda. Opisani su brojni simptomi koji su prisutni sedmicama i mjesecima nakon prebolovane akutne bolesti. Prema definiciji post-COVID stanje se definiše kao kontinuirano prisustvo simptoma i/ili zakašnjelih komplikacija tri do četiri sedmice nakon prebolovane COVID19 infekcije.(5,6) U ovom periodu su česte različite infekcije među kojima dominiraju infekcije respiratornog sistema izazvane različitim bakterijskim, virusnim i gljivičnim uzročnicima. Objavljeni su brojni radovi o sve češćem pojavljivanju legioneloze i legionarske bolesti različitih kliničkih formi i težine bolesti kod pacijenata nakon COVID19 infekcije.(7,8) Razlog



tome je još uvijek nepoznat, ali smatra se da je jedan od osnovnih uzroka oštećenje alveolarno-kapilarne membrane u toku COVID19 infekcije koje olakšava ulazak Legionellae pneumophilaee u organizam, s obzirom da bakterije ovog roda koriste upravo sluznicu donjih respiratornih puteva kao ulazno mjesto infekcije. Naravno, i sekundarno nastala imunodeficijencija kod pacijenata nakon COVID19 infekcije se uzima kao bitan faktor koji olakšava kako ulazak i razvoj infekcije, tako i mogućnost nastanka pulmonalnih i ekstrapulmonalnih manifestacija bolesti.(7,8,9)

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent B.M., 1989.godište je hospitalizovan u Klinici za plućne bolesti 28.01.2022. zbog tegoba u vidu povišene tjelesne temperature, mučnine, povraćanja, te povremenog bola u grudima.

Radi se o pacijentu koji je dana 26.01.2022. godine pregledan u Centru urgentne medicine-COVID dio UKC-a gdje je upućen od strane ljekara porodične medicine zbog laboratorijski verifikovanog porasta vrijednosti zapaljenskih parametara. Tada se uradi i RTG pluća i srca koji isključi infiltracije i konsolidacije plućnog parenhima. Uzme se bris nazofarinksa za PCR test na SARS CoV2 virusnu infekciju, te se pacijent otpusti na kućno liječenje-izolacija do prispjeća rezultata PCR testa, i naruči na kontrolni pregled za dva dana. Dana 28.01.2022. godine pacijent dolazi na zakazani pregled, kada se zbog i dalje prisutne febrilnosti i povišenih markera zapaljenja, a po prispjeću negativnog rezultata PCR testa uputi pulmologu na pregled, koji indikuje prijem u Kliniku za plućne bolesti radi daljnje dijagnostičke obrade i liječenja.

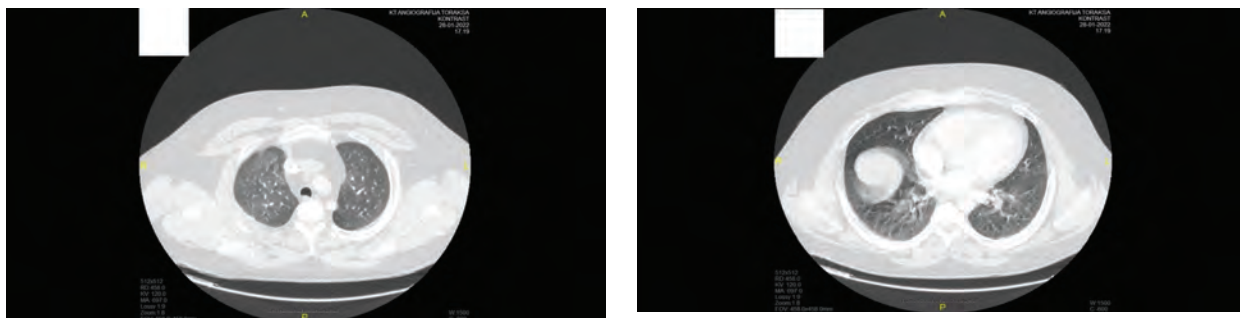
Negira hronična oboljenja, kao i alergije za hranu i lijekove. Nepušač. Povremeno konzumira alkohol. Prebolovao COVID-19 virusnu infekciju u januaru 2022. godine (pozitivan test 06.01.2022.); nije vakcinisan protiv iste. Liječenje COVID19 infekcije sprovedeno u kućnim uslovima bez klinički i radiološki verifikovanih promjena u plućnom parenhimu.

Objektivno na prijemu: Pacijent svjestan, orijentisan ka sebi, licima, u vremenu i prostoru, komunikativan, pokretan, gojazan, afebrilan, eupnoičan u miru, koža i vidljive sluznice normalne prebojenosti. Klinički nalaz glave i vrata bez patoloških promjena. Grudni koš simetričan,

obostrano respiratorno pokretan, bez vidljivih deformiteta skeleta. Auskultatorno nad plućnim parenhimom diskretno oslabljen disajni šum, bez popratnih zvučnih fenomena. Akcija srca tahikardna, tonovi jasni, šum ne čujem, RR 120/80mmHg. Abdomen iznad ravni grudnog koša, mek, palpatorno bezbolan na površnu i duboku palpaciju, auskultatorno čujna crijevna peristaltika, jetru palpiram 2pp, slezenu palpiram rubom. Ekstremiteti bez edema, varikoziteta i deformiteta.

Po prijemu se uradi EKG: Sinus ritam, fr. oko 100/min, bez znakova AKS, te kompletni laboratorijski nalazi: Bilirubin U 8.2  $\mu\text{mol/L}$ ; Bilirubin K4.5  $\mu\text{mol/L}$ ; AST 129 U/L; ALT 171 U/L; CK 82 U/L; CK-MB 8 U/L; GGT 465 U/L; ALP 146 U/L; Lipaza 49 U/L; Alfa-amilaza 44 U/L; Pankreatična amilaza 26 U/L; Urea 3.8 mmol/L; Kreatinin 86  $\mu\text{mol/L}$ ; Mg 0.77 mmol/L; K 4.5 mmol/L; Ca 2.20 mmol/L; P 1.07 mmol/L; Na 139 mmol/L; Cl 103 mmol/L; CRP 98.4 mg/L; Prokalcitonin 0.290 ng/mL; Tnt 1.30 pg/ml; Er 4.67 [1e12]/L; Le 5.48 [1e9]/L; Hgb 131 g/L; Hct 0.41 L/L; Nezreli granulociti 0.90 %; Neutrofilni granulociti 70.1 %; Limfociti 17.2 %; Monociti 10.9 %; Eozinofilni granulociti 0.9%; Bazofilni granulociti 0.9 %; D-dimer 4.26 mg/L.

Uradi se KT angiografija grudnog koša kojom se isključi postojanje plućne tromboembolije, ali se opišu obostrano nježne konsolidacije po tipu bronhopneumoničnih konsolidacija uz diskretne fibrozne promjene najvjerovatnije u sklopu bronhopneumonične konsolidacije u toku ranije verifikovane COVID19 infekcije( slika 1. i slika2.)



Slika 1. i Slika 2. Nalaz kompjuterizovane tomografije na prijemu pacijenta

U terapiju se uključi dvojna empirijska antibiotska terapija (Cefepime uz Moksifloxacin), ulkus i tromboprofilaksa, probiotik, infuzione otopine uz ostalu simptomatsko-suportivnu terapiju. Uzmu se i uzorci za mikrobiološku obradu (hemokultura i urinokultura, te se ponovno uzme bris nazofarinksa za PCR test na SARS CoV2 virusnu infekciju). Pristignu rezultati traženih pretraga: PCR SARS Cov2 negativan, a antigenskim testom urina se dokaže prisustvo Legionella pneumophylla antigena. U okviru serološke dijagnostike markeri hepatitisa B i C negativni, HIV Ag/At negativan.

Koriguje se antibiotska terapija prema nalazu dokazane Legionellae (nastavi se sa Moksifloxacinom uz isključivanje Cefepima).

U nastavku svakodnevno praćen trend kretanja vrijednosti hepatograma:  
AST 112..177..160..135..99 U/L; ALT 358..369..414..445 U/L; LDH 340..333..504..290..308 U/L; GGT 551..464..412..407 U/L; ALP 187..106..108..115 U/L.

Dana 31.03.2022. se uradi KT abdomena, iz nalaza: Jetra je uvećana, AP dijametra desnog lobusa 18 cm, sniženog denziteta, homogene strukture, bez fokalnih lezija. Žučna kesa kontrahovana. Nema dilatacije intra i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Pankreas i slezina urednog položaja i veličine, bez fokalnih lezija. Umnoženi mezenterijalni inframezokolični lgl i mezenterikokolično desno lgl dijametra do ,12 mm, retroperitonealni lgl - paraaortalni i parailijačni umnoženi. S obzirom na kliničko poboljšanje nastavak liječenja sproveden preko Dnevne bolnice. Pacijent subjektivno i objektivno u poboljšanju, mirnih upalnih parametara sa trendom pada vrijednosti jetrenih enzima nakon uključivanja hepatoprotektiva što odgovara i kliničkom toku oporavka od infekcije sa Legionella pneumophyllom. Radiološki je došlo do kompletne regresije ranije opisanih konsolidacija u plućnom parenhimu. (slika 3.)



Slika 3. RTG srca i pluća na otpustu pacijenta

## DISKUSIJA

U ovom radu smo prikazali klinički tok pacijenta nakon prebolovane lakše kliničke forme COVID19 infekcije koji je u ranom post-COVID periodu komplikovan sa obostranom pneumonijom prouzrokovanom *Legionella pneumophilla*-om te akutnim hepatitisom. Dijagnoza je postavljena na osnovu pozitivnog urinskog antigenskog testa i laboratorijskih pokazatelja akutnog hepatitisa (deset puta uvećane transaminaze, a na osnovu ostalih mikrobioloških i radioloških analiza isključena druga etiologija hepatitisa). Iako je akutna COVID19 infekcija prošla bez komplikacija i liječenje je završeno ambulantno, legioneloza je dovela do komplikacija u ranom post-COVID periodu sa prisutnom obostranom pneumonijom i akutnim hepatitisom koji su produžili liječenje pacijenta i dovele do neophodne hospitalizacije. Postavlja se pitanje i otvara mogućnost za daljnja istraživanja razloga sve češće pristutne infekcije bakterija iz roda *Legionellae* kod pacijenata u post-COVID periodu.

7. Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020;370,m3026
8. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, i sur. Post-acute COVID syndrome. *Nature Medicine.* 2021;27 (April):601–615
9. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 2021:220–232

## LITERATURA

1. Michael A. Grippi, Jack A. Elias, Jay A. Fishman, Robert M. Kotloff, Allan I. Pack, Robert M. Senior Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5th. ed., New York, McGraw-Hill Medical, 2015.
2. Begovac J. Infektologija, Profil, Zagreb 2008.
3. Verhasselt, H. L., Buer, J., Dedy, J., Ziegler, R., Steinmann, J., Herbstreit, F., Brenner, T., & Rath, P. M. (2021). COVID-19 Co-infection with *Legionella pneumophila* in 2 Tertiary-Care Hospitals, Germany. *Emerging infectious diseases*, 27(5), 1535–1537.
4. Kao A S, Myer S, Wickrama M, et al. (November 02, 2021) Multidisciplinary Management of *Legionella* Disease in Immunocompromised Patients. *Cureus* 13(11): e19214. doi:10.7759/cureus.19214
5. Huang C, Huang L, Wang Y, i sur. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232
6. Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* 2020:324,2251–2252



---

**Summary:** Legionellosis is an acute infectious disease caused by different strains of gram-negative bacteria from the genus *Legionella*, most commonly from *Legionella pneumophila*. The most common clinical manifestation is bilateral atypical pneumonia, while extrapulmonary manifestations of the disease are less common, more common in immunocompromised patients. In this paper, we present a moderate clinical form of legionellosis with bilateral pneumonia and acute hepatitis as part of the clinical picture in a younger patient who developed within a month of a milder clinical form of COVID19 infection. The diagnosis of acute hepatitis was made on the basis of a tenfold increase in alanine transferase, aspartate transferase as well as on the basis of other indicators of liver function (lactate dehydrogenase, gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase), and other possible causes of acute hepatitis have been ruled out on the basis of clinical and radiological analyzes. Although the patient in the acute form of COVID19 infection had a milder clinical form that ended in outpatient treatment, in the postCOVID period the patient was hospitalized for moderate clinical form of legionellosis, most likely due to immunodeficiency caused by COVID19 infection.

**Key words:** Legionellosis, acute hepatitis, COVID19

---

<sup>1</sup> Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti

<sup>1</sup> University of Banjaluka, Faculty of Medicine

<sup>2</sup> University clinical center of the Republic of Srpska, Lung Disease Clinic

Dr Darko Depčinski Klinika za plućne bolesti UKC RS Telefon: +387 51 343 321 E-mail: darko.depcinski@kc-bl.com
---

## NODULARNA PLUĆNA AMILOIDOZA- PRIKAZ SLUČAJA

### NODULAR PULMONARY AMYLOIDOSIS- A CASE REPORT

Ana Milenković<sup>1</sup>, Siniša Maksimović<sup>1,2</sup>, Jovan Javorac<sup>1,2</sup>, Dragica Kovačević<sup>1</sup>, Miloš Cvetković<sup>1</sup>,  
Dejan Vučković<sup>1,2</sup>, Jelena Đekić-Malbaša<sup>1,2</sup>, Darinka Kukavica<sup>1</sup>

**Sažetak:** Uvod. Amiloidoza je retko oboljenje koje se karakteriše ekstracelularnim taloženjem proteina u obliku fibrila, što za posledicu ima disfunkciju/afunkciju zahvaćenog organa. Cilj rada je prikazati slučaj bolesnika sa lokalizovanom plućnom amiloidozom, čiji je dijagnostički tok bio prolongiran zbog sumnje na tumorsku infiltraciju.

Prikaz slučaja. Pacijent, starosti 70 godina, bivši pušač, primljen je u Institut za tegobama u vidu otežanog disanja i ubrzanog zamaranja koje traju poslednje dve godine. Pregledom plućne funkcije postavljena je dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća te započeta odgovarajuća dezopstruktivna terapija. Radiološkim pregledima grudnog koša opisana je promena levog plućnog krila dimenzija 65x56mm. Obzirom da nakon tri transtorakalne punkcije i dve bronhoskopije nije razjašnjenja etiologija promene, urađena je torakotomija i u celosti je ekstirpirana tumorska promena. Definitivni patohistološki nalaz je postavio dijagnozu nodularne amiloidoze. Hematološkim pregledom isključeno je postojanje sistemske forme bolesti i drugih limfoproliferativnih oboljenja.

Zaključak. Amiloidoza je retko oboljenje i dobar imitator tumora, zbog čega neretko ima prolongiran dijagnostički tok. Definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom.

### UVOD

Amiloidoza je oboljenje koje se karakteriše ekstracelularnim taloženjem proteina u obliku fibrila, što za posledicu ima disfunkciju/afunkciju zahvaćenog organa [1]. Obzirom da je ovo retka bolest, sa nekarakterističnim simptomima, često se radiološki i klinički diferencijalno dijagnostički ne uzima u obzir, već se dijagnoza postavlja nakon patohistološkog pregleda bioptiranog organa. Cilj rada je prikazati slučaj bolesnika sa lokalizovanom plućnom amiloidozom, čiji je dijagnostički tok bio prolongiran zbog sumnje na tumorsku infiltraciju.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 70 godina primljen je u Institut za plućne bolesti Vojvodine radi razjašnjenja etiologije infiltrativne promene u levom plućnom krilu. Od tegoba navodi otežano disanje i ubrzano zamaranje poslednje dve godine pred prijem. Od komorbiditeta ima povišeni krvni pritisak, insulin nezavisnu šećernu bolest i deformitet desnog stopala nakon povrede u mladosti. Bivši pušač, 20 paklo/godina. U sklopu evaluacije gore navedenih tegoba urađen je pregled plućne funkcije kojom se

postavlja dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća te započinje dezopstruktivna terapija prema važećim GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) smernicama. Radiološkim pregledima (Slika 1. RTG i CT grudnog koša) opisuje se nepravilna hiperdenzna promena levog plućnog krila dimenzija 65x56mm koja se proteže kroz S4 i S8 segment naležući na okolne strukture bez jasnih znakova infiltracije istih. Ultrazvučni pregledi abdomena i srca su urednog nalaza. Urađene su dve bronhoskopije i tri transtorakalne iglene punkcije međutim citološkim i patohistološkim pregledom uzetih materijala nije razjašnjenja etiologija promene. Endoskopski nalazi prilikom bronhoskopija su bili uredni. Nakon odgovarajuće preoperativne pripreme urađena je leva anterolateralna torakotomija. Uočena je beličasta, polilobulirana tumorska promena koja nije pokazivala znake infiltracije plućnog parenhima te je u celosti ekstirpirana. Definitivni patohistološki nalaz je opisao čvor izgrađen od acelarne i slabo vaskularizovane supstance. Congo-red bojenjem snopovi se boje smeđecrvenkasto, a na polarizaciji dvolome svetlo koje je zelene boje (Slika 2). Na osnovu navedenog opisa zaključeno je da se radi o nodularnoj plućnoj amiloidozi. Hematološkim ispitivanjem je isključeno prisustvo sistemske forme



bolesti, te je hirurška resekcija ujedno bila i definitivna terapija kod ovog pacijenta. Planira se kontrolni CT grudnog koša 6 meseci nakon operacije.

## DISKUSIJA

Posmatrano epidemiološki, amiloidoza je retko oboljenje, sa procenjenom incidencijom od 25/100 000 ljudi u Sjedinjenim Američkim državama [2], dok za Republiku Srbiju ne postoje zvanični podaci. U osnovi oboljenja je taloženje proteina-amiloida u formi fibrila ekstracelularno u organima odnosno tkivima. Utvrđeno je više patofizioloških mehanizama nastanka bolesti- reaktivna amiloidoza kao posledica hronične upale, zatim novonastale mutacije gena i starenje gena [1]. Prema poslednjoj nomenklaturi [3], do sada je utvrđeno preko 40 vrsta proteina koji mogu dovesti do nastanka amiloidoze, na osnovu kojih su dodeljeni prefiksi u samom nazivu bolesti (AL-, AH-, AA-, itd.). Ipak za lekarske kliničare, najbitnija je podela po lokalizaciji: sistemska ili lokalizovana amiloidoza.

Kada je reč u plućnoj amiloidozi, u literaturi se opisuju tri forme: nodularna, difuzna alveolarno-septalna i traheobronhijalna amiloidoza. U opisanom prikazu slučaja pacijent je imao nodularnu formu bolesti. Ona se uglavnom javlja kod osoba muškog pola (3:2 u odnosu na ženski pol), prosečne starosti 67 godina [1], što se i uklapa u karakteristike našeg pacijenta. Nodularna plućna amiloidoza može biti unilateralna ili bilateralna, najčešće periferne lokalizacije, a u literaturi se može naći i pod nazivima nodularna parenhimska amiloidoza ili amiloidoma [4]. Pacijenti su najčešće asimptomatski, a promena se otkriva kao uzgredan radiološki nalaz [4]. U našem slučaju pacijent je imao višemesečne tegobe u vidu otežanog disanja i ubrzanog zamaranja, koji su mogu prepisati novootkrivenoj HOBP, ali i veličini amiloidoma (preko 6cm) i pritisku koji je pravio na okolne strukture grudnog koša. Diferencijalno dijagnostički na prvom mestu mora se isključiti primarni ili sekundarni tumor pluća, a definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom tkiva. Prva metoda izbora za dijagnostiku plućne amiloidoze je bronhoskopija [5], premda ona u našem primeru u dva navrata nije razjasnila etiologiju promene. U patohistološkom materijalu nodusi se najčešće opisuju kao jasno ograničeni, ispunjeni eozinofilnim sadržajem, sa nakupinama limfocita ili plazma

ćelija, uz moguće prisustvo i džinovskih ćelija tipa oko stranog tela, kalcifikacija, hrskavice ili koštanog tkiva. Definitivna patohistološka dijagnoza se postavlja Congo-red bojenjem, kada snopovi na polarizaciji daju svetlost zelene boje. Po literaturi potrebno je spektometrijski uraditi subtipizaciju amiloidoze, ali u Institutu za plućne bolesti Vojvodine nemamo mogućnost te dijagnostike. Prognoza nodularne amiloidoze je dobra, a jedini vid terapije je hirurška resekcija. Ponekad je udružena sa MALT limfomom, te se kod novootkrivenih pacijenata uvek mora isključiti i prisustvo limfoproliferativnog oboljenja [6]. Takođe je opisano i češće prisustvo Sjogrenovog sindroma kod ovih bolesnika [7]. Druge najčešće lokalizacije nodularne amiloidoze su urinarni trakt, kapci, grkljan i koža [8].

## ZAKLJUČAK

Amiloidoza je retko oboljenje i u zavisnosti od forme dobar je imitator tumora kao i intersticijskih oboljenja pluća. Dijagnostika našeg pacijenta je bila prolongirana zbog ponavljanih citoloških analiza. Nodularna forma ukoliko nije udružena sa limfoproliferativnim oboljenjem ima odličnu prognozu.

## LITERATURA

1. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G et Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev.* 2017; 26:170046. doi:10.1183/16000617.0046-2017
2. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046-53. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402. PMID: 29748430; PMCID: PMC5965052.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva JM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020;27(4):217-22. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263.
4. Khor A, Colby VT. Amyloidosis of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:247-54. doi: 10.5858/arpa.2016-0102-RA
5. Moy L, Mirza M, Moskal B, Asado N, Shah B, Bitran J. Pulmonary AL amyloidosis: a review and update on treatment options. *Ann Med Surg.*



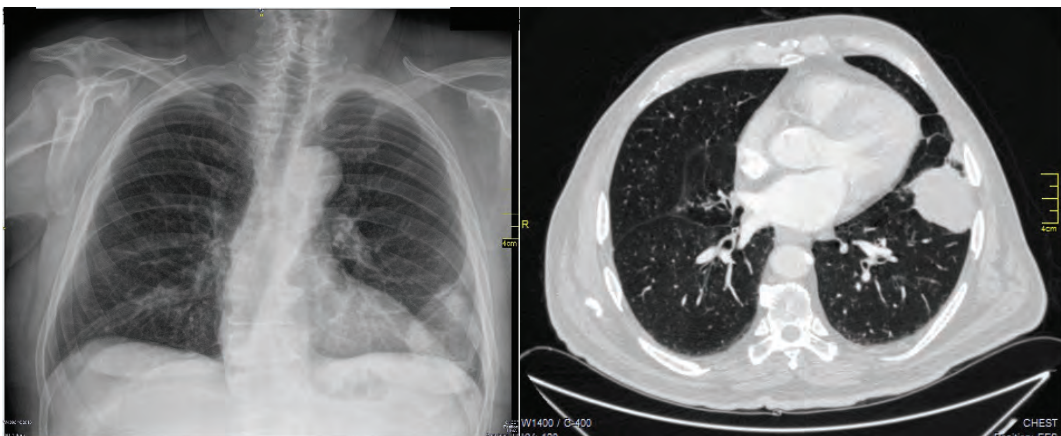
2022;80:104060. doi:  
10.1016/j.amsu.2022.104060

- Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, et al. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:406–12.
- Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung JM, Kim K, et al. Amyloidosis and

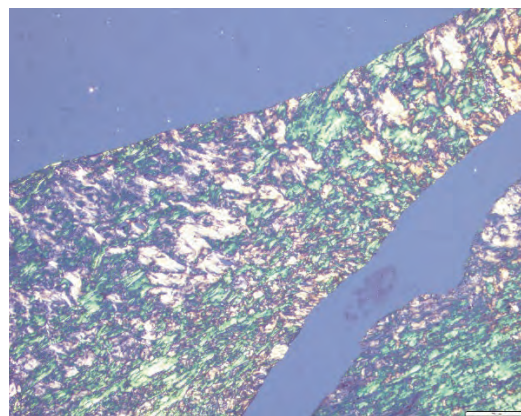
lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:776–81.

- Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2:e241–e250.

## PRILOZI



Slika 1. RTG i CT grudnog koša



Slika 2. Congo-red bojeni snopovi na polarizaciji dvolome svetlo zelene boje



**Summary:** *Introduction. Amyloidosis is a rare disease characterized by the extracellular deposition of proteins in the form of fibrils, which results in dysfunction/malfunction of the affected organ. The aim of this paper is to present a case of a patient with localized pulmonary amyloidosis, whose diagnostic course was prolonged due to suspicion of tumor infiltration.*

*Case report. A 70-year-old patient, a former smoker, was admitted to the Institute for complaints in the form of difficulty breathing and accelerated fatigue that have lasted for the last two years. A diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was made by examination of lung function, and appropriate de-obstructive therapy was started. Radiological examinations of the chest revealed a change in the left lung measuring 65x56mm. Considering that after three transthoracic punctures and two bronchoscopies, the etiology of the change was not clarified, a thoracotomy was performed and the tumor change was completely extirpated. Definitive pathohistological findings established the diagnosis of nodular amyloidosis. A hematological examination ruled out the existence of a systemic form of the disease and other lymphoproliferative diseases.*

*Conclusion. Amyloidosis is a rare disease and a good imitator of tumors, which is the reason for a prolonged diagnostic course. Definitive diagnosis is established by pathohistological examination*

---

<sup>1</sup> - Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

<sup>2</sup> - Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Autor za korespondenciju:

Ana Milenković

Institut za plućne bolesti Vojvodine

Put dr Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Srbija

Mob: (00)381 65 6465582

Email: [ana.m.jakic@gmail.com](mailto:ana.m.jakic@gmail.com)





## IMPULSNA OSCILOMETRIJA VS. HRCT GRUDNOG KOŠA U PRAĆENJU "LONG" COVID-19- PRIKAZ SLUČAJA

Ljiljana Novković<sup>1,2</sup>, Romana Pušica<sup>2</sup>, Miloš Ratinac<sup>2</sup>, Katarina Vujanac<sup>2</sup>, Bojan Đokić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Republika Srbija

<sup>2</sup> Klinika za pulmologiju, UKC Kragujevac, Republika Srbija

**Sažetak:** Pandemija COVID-19 izazvala je krizu javnog zdravlja bez presedana. Aktualna istraživanja ukazuju na nov sindrom poznat kao "long COVID", termin koji se koristi da opiše raznoliki skup simptoma koji traju najmanje tri meseca nakon početne Sars-CoV-2 infekcije, bez jasne etiologije. Cilj rada je da prikazemo bolesnicu, staru 53 godine, bez prethodnih komorbiditeta kod koje perzistira dispneja pri naporu 18 meseci nakon lečenja teške Sars-CoV-2 bilateralne pneumonije. Od ukupno 22 dana hospitalizacije, zbog teške respiratorne insuficijencije je primenjena oksigenoterapija preko HFNC tokom dve sedmice. Otpuštena je u klinički značajnom poboljšanju sa zaostajanjem naglašenog intersticijuma na radiografiji pluća. Zbog perzistiranja dispneje u naporu (mMRC=2), šest meseci nakon hospitalizacije procenjena je plućna funkcija. Spirometrija je ukazivala na normalan nalaz, dok je impulsna oscilometrija (IOS) pokazala bolest malih disajnih puteva (R5: 227%; R20: 208%; X5: -0,25), pa je učinjen HRCT grudnog koša. Uočene su difuzne promene sa zonama GGO, intralobularna zadebljanja i trakaste fibrozne promene u zonama iregularne arhitektonike intersticijuma uglavnom periferne distribucije u okviru postkovid sekvela (CT-skor 14/24). U terapiju je uključen ciklesonid u srednjoj dozi; usledile su šestomesečne kontrole sa praćenjem parametara IOS-a (R5: 191,1%; R20: 170,8%; X5: -0,20). Nakon 18 meseci od hospitalizacije zbog perzistiranja dispneje pri naporu (mMRC=1) uz normalizaciju parametara IOS-a (R5: 125,4%; R20: 121,3%; X5: -0,14) učinjen je kontrolni HRCT grudnog koša koji pokazuje zone očuvane i narušene aeracije sa zarobljavanjem vazduha-znaci mozaicizma čime je potvrđena bolest malih disajnih puteva. Bolest malih disajnih puteva prisutna je kod pacijenata koji se oporavljaju nakon COVID-19, koja se može potvrditi radiološki (HRCT) čak i u odsustvu relevantnih dokaza u IOS-u.  
**Gljučne reči:** "long COVID", mali disajni putevi, HRCT grudnog koša;

### UVOD

Pandemija COVID-19 je dovela do globalnog zdravstvenog opterećenja. Iako su klinička slika i akutne komplikacije bolesti detaljno opisane, aktualna istraživanja ukazuju na nov sindrom poznat kao "long COVID". Ovaj termin se koristi da opiše raznoliki skup simptoma koji traju najmanje tri meseca nakon početne Sars-CoV-2 infekcije, bez jasne etiologije (1). Dok uobičajeni simptomi "long" COVID-19 mogu uključivati zamor, dispneju i kognitivnu disfunkciju, prijavljeno je preko 200 različitih simptoma koji mogu uticati na svakodnevno funkcionisanje (1). U cilju etiološkog razjašnjenja opštih i respiratornih tegoba najčešće korišćene dijagnostičke metode su kompjuterska tomografija grudnog koša (CT) i raznolika ispitivanja plućne funkcije uključujući i impulsnu oscilometriju. Cilj rada je da prikazemo bolesnicu, staru 53 godine, bez prethodnih komorbiditeta kod koje perzistira dispneja pri naporu 18 meseci nakon lečenja teške Sars-CoV-2 bilateralne pneumonije.

### PRIKAZ SLUČAJA

Inicijalna hospitalizacija zbog akutnog Covid-19 i posledičnog razvoja bilateralne pneumonije sa respiratornom insuficijencijom odigrala se decembra 2021.godine. Na prijemu registruje se respiratorna insuficijencija, a na radiografiji pluća desno supradijafragmalno i levo parakardijalno zone konsolidacije plućnog parenhima. U laboratorijskim analizama registruje se leukopenija sa limfopenijom (Le  $3.63 \times 10^9/L$ -ref.  $4-10 \times 10^9/L$ , Limfociti  $0.75 \times 10^9/L$ -ref.  $1.2-3.4 \times 10^9/L$ ), uz povećane vrednosti C reaktivnog proteina (CRP 102.7 mg/ml, ref.do 5mg/ml) i interleukina-6 (IL-6 168.7 mcg/ml, ref. do 7mcg/ml), i normalne vrednosti D-dimera (D dimer 0.42 pg/ml, ref. do 0.5 ug/ml). Trećeg dana hospitalizacije registruje se kliničko pogoršanja toka bolesti. Objektivno bolesnica je svesna, orjentisana, dispnoična, tahipnoična, tahikardična, vidno uplašena. Fizikalnim nalaziom na plućima oslabljen disajni šum sa masom inspirijumskih pukota obostrano. Srčana radnja ritmična, tahikardična, tonovi jasni bez registrovanih šumova. Fizikalni



nalaz na ostalim organskim sistemima uredan. Vitalni parametri TA: 130/80mmHg, Fr: 120/min, SaO<sub>2</sub>: 78% pod kiseoničnim protokom od 10l/min. U laboratorijskim analizama dolazi do izrazitije limfopenije (Limfociti: 0,60x10<sup>9</sup>/L) porasta vrednosti D dimera: 3.32 pg/ml, razvoja hepatične lezije uz perzistiranje povišenih vrednosti CRP-a: 94.7 mg/ml. Kontrolna radiografija pluća pokazuje značajnu progresiju u odnosu na inicijalnu koja se manifestovala bilateralnim difuznim plućnim infiltratima (Slika 1). Regstruje se teška hipoksemija i pored primene oksigenoterapije visokog protoka (pO<sub>2</sub>: 5.7kPa, pCO<sub>2</sub>:4.1kPa, pH: 7.47; SaO<sub>2</sub>: 79%, HCO<sub>3</sub>: 27.2mmol/l) koja je zahtevala primenu oksigenoterapije preko HFNC (high flow nasal canula) u trajanju od ukupno dve sedmice. Sve vreme hospitalizacije primenjivana je optimalna medikamentozna terapija prema aktuelnim preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije. U daljem toku bolesti beleži se dobar klinički odgovor; bolesnica je stabilna na oksigenoterapiji preko binazalnog katetera sa normalizacijom zapaljenskih parametara i urednim parametrima koagulacije. Otpuštena je nakon dvadeset i dva dana hospitalnog lečenja u klinički značajnom poboljšanju sa zaostajanjem naglašenog intersticijuma na radiografiji pluća (Slika 2.). Zbog perzistiranja dispneje u naporu (mMRC=2), šest meseci nakon hospitalizacije procenjena je plućna funkcija. Parametri plućne funkcije bez insuficijencije ventilacije (FVC:88%, FEV<sub>1</sub>: 85%, FEV<sub>1</sub>/FVC:72,5%), dok je impulsna oscilometrija (IOS) pokazala bolest malih disajnih puteva (R5: 227%; R20: 208%; X5: -0,25), pa je učinjen HRCT grudnog koša (Slika 3a,3b). Uočene su difuzne promene sa zonama GGO, intralobularna zadebljanja i trakaste fibrozne promene u zonama narušene arhitektonike intersticijuma uglavnom periferne distribucije u okviru postkovid sekvela (CT-skor 14/24). U terapiju je uključen ciklesonid u srednjoj dozi. Usledile su šestomesečne kontrole sa praćenjem parametara IOS-a (R5: 191,1%; R20: 170,8%; X5: -0,20). Nakon 18 meseci od hospitalizacije zbog perzistiranja dispneje pri naporu (mMRC=1) uz normalizaciju parametara IOS-a (R5: 125,4%; R20: 121,3%; X5: -0,14) učinjen je kontrolni HRCT grudnog koša (Slika 4a,4b) koji pokazuje zone očuvane i narušene aeracije sa zarobljavanjem vazduha- znaci mozaicizma, čime je

potvrđena bolest malih disajnih puteva. Nastavljena je i dalje terapija ciklezonidom u srednjoj dozi.

## DISKUSIJA

Opisali smo slučaj bolesnice kod koje je i pored redukcije dispneje pri naporu, bolest malih disajnih puteva ostala perzistentna 18 meseci nakon lečenja bilateralne COVID-19 pneumonije. Dispneja u naporu je prema većini istraživanja najčešće prijavljen simptom čak i nakon godinu dana od akutnog COVID-19 (2). Iako je češća kod teških formi bolesti i pacijenata lečenih u jedinici intenzivne nege opisani su slučajevi i kod blagih formi bolesti (2). Ovo naglašava potrebu da se koriste standardizovani upitnici za procenu dispneje, poput mMRC skale dispneje, umesto tradicionalnih indikatora kao što su ozbiljnost bolesti ili nivo potrebe za kiseonikom. Impulsna oscilometrija (IOS) može biti značajna metoda u praćenju ove populacije pacijenata. Ovaj jednostavan metod koji ne zahteva manevar prinudnog izdisaja za procenu respiratorne mehanike poseduje visoku senzitivnost i specifičnost u proceni bolesti malih disajnih puteva (SAD) (3). SAD u COVID-19 je verovatno povezana sa direktnim oštećenjem bronhiola. Prekomerni imunološki odgovor domaćina takođe može biti povezan sa intersticijskim i bronhijalnim promenama tokom postakutnog perioda bez obzira na početnu težinu infekcije (4). Prema nekim istraživanjima impulsnom oscilometrijom SAD je dokazan u skoro dve trećine pacijenata u 2. mesecu, a ova učestalost je smanjena na nešto više od polovine pacijenata u 5. mesecu nakon akutne infekcije (5). Kod naše bolesnice SAD je perzistirala čak do 18 meseci po završenoj akutnoj fazi bolesti. Istraživanja su pokazala da je IOS osetljiva metoda za ranu dijagnozu i rano otkrivanje SAD čak i pre nego što se pojave kliničke manifestacije ili spirometrijske abnormalnosti (6). Ostaje otvoreno pitanje da li posledice COVID-19 mogu biti delimično izazvane incipijentnim remodelovanjem malih disajnih puteva. CT je neophodna metoda za dodatnu evaluaciju perzistentnih tegoba tokom "long" COVID-19 (3), sa najčešće opisanim abnormalnostima po tipu mlečnog stakla (GGO). Osim GGO, opisane su još i "fibrosis like" lezije-retikulacije, bronhijalna dilatacija, zadebljanje intra i inter lobularnih septi kao i narušena arhitektonika u različitim vremenskim tokovima, uključujući i kratkoročno praćenje (4). Kod naše bolesnice GGO

opacifikacije i “fibrosis like” lezije su opisane nakon šestomesečne evaluacije. Zahvatanje malih disajnih puteva je retko opisivano u literaturi sa svega nekoliko studija u kojima je prijavljena velika učestalost zarobljavanja vazduha na CT grudnog koša kod bolesnika u postakutnoj fazi COVID-19 (5,6). Kod naše bolesnice i nakon osamnaest meseci praćenja registrovano je zarobljavanje vazduha znaci mozaicizma, što je CT karakteristika bolesti malih disajnih puteva. Mozaicizam koji se često primećuje na CT-u i četiri, i osam i dvanaest meseci nakon infekcije SARS-CoV-2 može se pripisati abnormalnostima u distalnim disajnim putevima, kao što je konstriktivni bronhiolitis sa zarobljavanjem vazduha i sekundarnom refleksnom vazokonstrikcijom (6). Benefiti primene inhalacionih kortikosteroida (IKS) u akutnoj fazi COVID-19 su pokazani u brojnim studijama (7), ali je njihova uloga u “long” COVID i dalje nerazjašnjena; I dalje je predmet intezivnog istraživanja. Iako nas lično iskustvo navodi na mogućnost terapijskog efekta ciklezonida na smanjenje otpora u malim disajnim putevima, još uvek ostaje nerazjašnjeno da li je ovaj pad posledica samo primene IKS terapije, ili se radi o spontanoj regresiji promena u sklopu prirodnog toka bolesti.

### ZAKLJUČAK

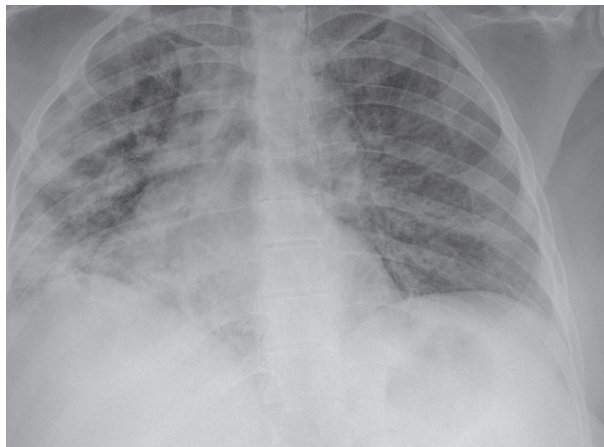
Bolest malih disajnih puteva prisutna je kod pacijenata koji se oporavljaju nakon COVID-19, koja se može potvrditi radiološki (HRCT) čak i u odsustvu relevantnih dokaza u IOS-u.

### LITERATURA

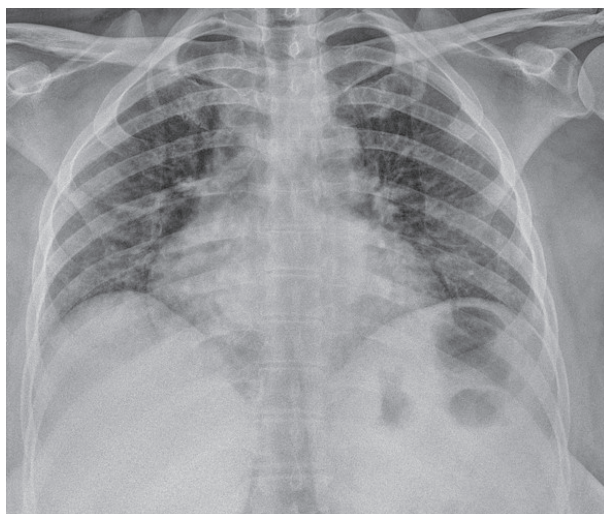
1. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. Saudi Med J. 2023 Apr;44(4):427. PMID: 37062542. Available at: <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>
2. Grewal JS, Carlsten C, Johnston JC, Shah AS, Wong AW, Ryerson CJ. Post-COVID dyspnea: prevalence, predictors, and outcomes in a longitudinal, prospective cohort. BMC Pulm Med. 2023 Mar 13;23(1):84. doi: 10.1186/s12890-023-02376-w.
3. Gupta N, Sachdev A, Gupta D. Oscillometry-A reasonable option to monitor lung functions in the era of COVID-19 pandemic. Pediatr Pulmonol. 2021 Jan;56(1):14-15. doi: 10.1002/ppul.25121. Epub 2020 Oct 26.
4. Cho JL, Villacreses R, Nagpal P, Guo J, Pezzulo AA, Thurman AL, Hamzeh NY, Blount RJ, Fortis S, Hoffman EA, Zabner J, Comellas AP. Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection. Radiology. 2022 Jul;304(1):185-192. doi: 10.1148/radiol.212170.
5. B. T. Society, “British thoracic society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 Pneumonia,” 2013, <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/>.
6. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
7. Mona Bafadhel, Rosa Faner, Camille Taillé, Richard E.K. Russell, Tobias Welte, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. European Respiratory Review Dec 2022, 31 (166) 220099; DOI: 10.1183/16000617.0099-2022



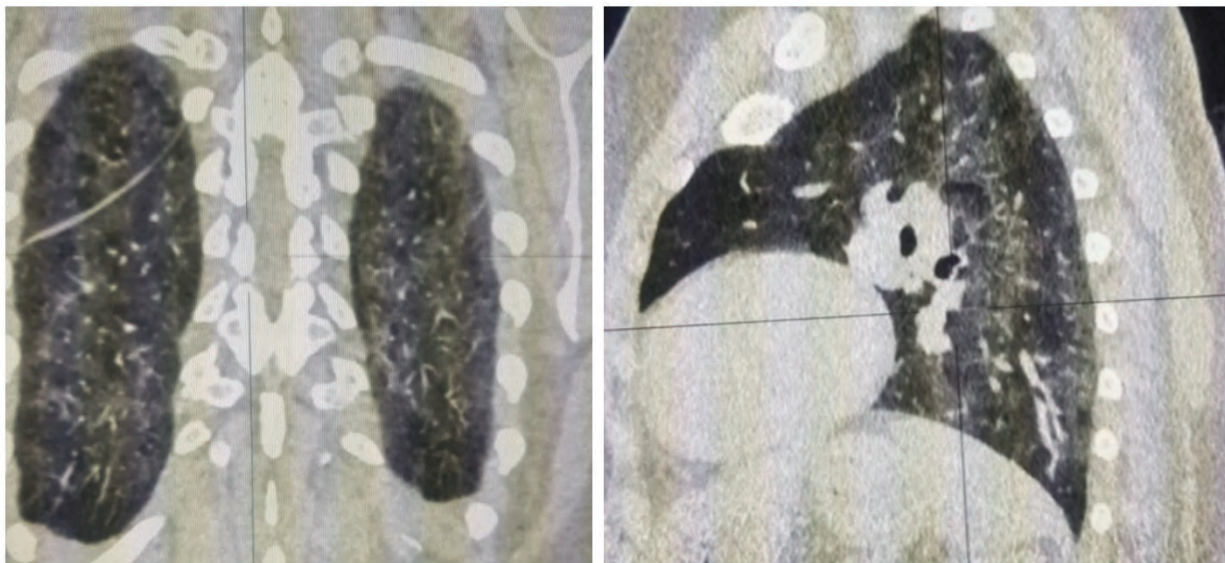
**PRILOZI**



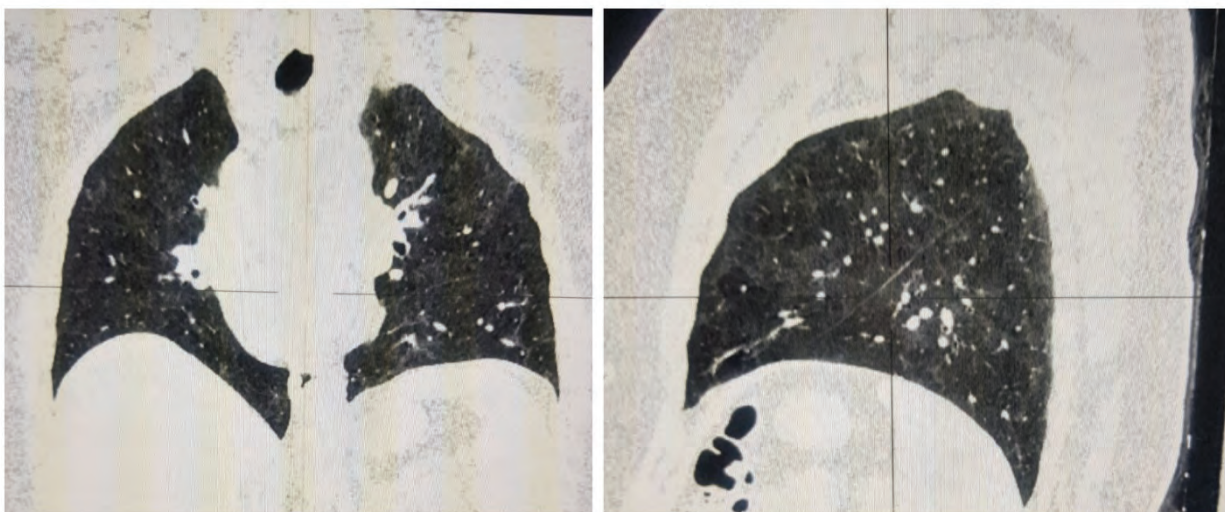
*Slika 1. Radiografija pluća trećeg dana hospitalizacije kada je registrovano pogoršanje bolesti*



*Slika 2. Radiografija pluća pri otpustu*



Slika 3a-levo, 3b-desno- HRCT grudnog koša nakon 6 meseci od akutnog COVID-19-sagitalni i koronalni presek



Slika 4a-levo, 4b-desno - HRCT grudnog koša nakon 18 meseci od akutnog COVID-19- sagitalni i koronalni presek



**Abstract:** COVID-19 pandemic has caused an unprecedented public health crisis. Current research points to a new syndrome known as "long COVID", a term used to describe a diverse set of symptoms that persist for at least three months after an initial Sars-CoV-2 infection, without a clear etiology. The aim of this paper is to present a 53-year-old patient with no previous comorbidities who has persistent dyspnea on exertion 18 months after treatment for severe Sars-CoV-2 bilateral pneumonia. Out of a total of 22 days of hospitalization, due to severe respiratory insufficiency, oxygen therapy was administered via HFNC for two weeks. She was discharged in clinically significant improvement with pulmonary abnormalities on chest radiography. Due to persistence of dyspnea on exertion (mMRC=2), pulmonary function was assessed six months after hospitalization. Spirometry indicated a normal finding, while impulse oscillometry (IOS) showed small airway disease (R5: 227%; R20: 208%; X5: -0.25), so HRCT of the chest was performed. Diffuse changes with zones of GGO, intralobular thickening and band-like fibrous changes in the zones of impaired architecture were observed, mainly peripheral distribution within the post-covid sequel (CT-score 14/24). Ciclesonide in a medium dose is included in the therapy; followed by six-month controls with monitoring of IOS parameters (R5: 191.1%; R20: 170.8%; X5: -0.20). After 18 months of hospitalization due to persistent dyspnea on exertion (mMRC=1) with normalization of IOS parameters (R5: 125.4%; R20: 121.3%; X5: -0.14), a control HRCT of the chest was performed, which shows zones of preserved and impaired aeration with air trapping - signs of mosaicism, which confirmed the disease of the small airways. Small airway disease is present in patients recovering from COVID-19, which can be confirmed radiologically (HRCT) even in the absence of relevant evidence in IOS.

**Key words:** "long COVID", small airways, chest HRCT

Kontakt osoba:

Dr Bojan Đokić, specijalista interne medicine

E-mail: bbojandh@yahoo.com

### Impulse oscillometry vs. chest HRCT in follow-up of "long" COVID-19 - case report

Ljiljana Novković<sup>1,2</sup>, Romana Pušica<sup>2</sup>, Miloš Ratinac<sup>2</sup>, Katarina Vujanac<sup>2</sup>, Bojan Đokić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

<sup>2</sup>Clinic for pulmonology, UCC Kragujevac, Republic of Serbia



## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ZANEMARENE ASPIRACIJE STRANOG TIJELA I KARCINOMA PLUĆA - PRIKAZ SLUČAJA

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FORGOTTEN FOREIGN BODY ASPIRATION AND LUNG CANCER - CASE REPORT

Dajana Bera<sup>1</sup>, Lora Novaković Lacković<sup>1,2</sup>, Jovana Letić<sup>1</sup>, Slobodan Čosić<sup>3</sup>, Danijela Petrić<sup>1</sup>

**Sažetak:** Iako je traheobronhijalna aspiracija relativno rijetka u odraslih, stope incidence imaju tendencu rasta s godinama. Dijagnostika traheobronhalne aspiracije stranog tijela može biti zahtjevna jer su simptomi često nejasni, a pacijenti mogu imati problema s prisjećanjem istorije gušenja.<sup>(1)</sup> U kliničkom radu postoje situacije u kojima strano tijelo u tkivu ili organu može oponašati tumorske promjene, što u diferencijalnoj dijagnostici malignih bolesti predstavlja izazov.<sup>(2)</sup> Takve situacije mogu dovesti do pogrešne dijagnoze ili kašnjenja u postavljanju ispravne dijagnoze.<sup>(3)</sup> U radu je prikazana pacijentkinja koja je višestruko hospitalizovana u Klinici za plućne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra RS u Banjoj Luci radi dijagnostičko-terapijskog tretmana na terenu skvamoznog potom mikrocelularnog karcinoma pluća. Pacijentkinja se sa subjektivnim osjećajem "pištanja" u grudima i s radiološki verifikovanom "de novo" promjenom dijametra od 10mm u S3 segmentu plućnog parenhima desno, javila na kontrolni pregled u pulmološko onkološku ambulantu. Iako je radiološka obrada upućivala na malignitet pluća, endoskopskom obradom i morfološkom analizom isti nije potvrđen. Definitivna dijagnoza (granulom na terenu stranog tijela) je postavljena na uzorku tkiva dobijenom minimalno invazivnom procedurom – video-asistiranom torakoskopijom (eng. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS).

**Ključne riječi:** karcinom pluća, strana tijela, dijagnoza

### UVOD

Traheobronhalna aspiracija stranog tijela predstavlja hitno stanje koje zahtjeva brzu medicinsku intervenciju u cilju sprečavanja mogućih komplikacija i očuvanja funkcije disajnog sistema. Najčešće se udahnu zalogaji hrane, potom sitni predmeti kao što su sjemenke, orašasti plodovi, fragmenti kostiju, nokti, male igračke, novčići, igle, fragmenti medicinskih instrumenata i zubni aparati. Traheobronhijalna aspiracija može biti izazvana različitim faktorima, kao što su neuromuskularna oboljenja, gastroezofagealna refluksna bolest, hronična opstruktivna plućna bolest (HOBP), astma, srčana oboljenja, loše navike poput pušenja, upotreba sedativa ili drugih lijekova koji utiču na smanjenje svijesti. Iako je relativno rijetka u odraslih stope incidence imaju tendencu rasta s godinama života.

Dijagnostika aspiracije traheobronhalnog stranog tijela može biti zahtjevna jer su simptomi često nejasni, a pacijenti mogu imati problema s prisjećanjem istorije gušenja.<sup>(1)</sup> Postoje situacije u kojima strano tijelo u tkivu ili organu radiološki oponaša tumorske promjene što u diferencijalnoj dijagnostici malignih bolesti može predstavljati

izazov.<sup>(2)</sup> Takve situacije mogu dovesti do pogrešne dijagnoze ili kašnjenja u postavljanju ispravne dijagnoze.<sup>(3)</sup>

Karcinom pluća nastaje kao posljedica nekontrolisanog rasta i proliferacije abnormalnih ćelija u tkivu pluća. Obično se razvija u bronhijalnom stablu i alveolama, i može se širiti na okolna tkiva, limfne čvorove i udaljene organe putem krvotoka i limfnog sistema. Karcinom pluća je jedan od najčešćih tipova karcinoma i vodeći uzrok smrtnosti od raka u svijetu. Podjela karcinoma pluća temelji se na histološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO) iz 2015. godine: mikrocelularni karcinom (engl. Small Cell Lung Cancer, SCLC) i nemikrocelularni karcinom pluća (engl. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). Nemikrocelularni karcinom pluća dalje se, prema morfologiji dijeli na tri glavna podtipa: adenokarcinom (eng. Adenocarcinoma), skvamocelularni karcinom (eng. Squamous Cell Carcinoma), karcinom velikih ćelija (engl. Large Cell Carcinoma). Mikrocelularni karcinom pluća karakteriše se sitnim ćelijama koje brzo rastu i imaju tendencu brzog širenja, te se često otkriju kada je bolest već uznapredovala.



Bitno je naglasiti da se liječenje karcinoma ne može započeti bez patohistološke analize uzorka tkiva i precizne identifikacije tipa karcinoma. Simptomi tumora pluća i aspiracije stranog tijela su slični, mogu se preklapati i otežati dijagnostiku. Često mogu da budu nespecifični i uključuju: kašalj, hemoptizije, otežano disanje, gušenje, osjećaj "pištanja" u grudima, bol iza grudne kosti, groznicu, umor, slabost.

Dijagnoza se temelji na detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu, primjeni različitih imaging metoda (RTG srca i pluća, KT grudnog koša, PET/CT), endoskopskih procedura ali i hirurških zahvata.

### PRIKAZ SLUČAJA- CASE REPORT

Pacijentkinja R. M. starosti 66 godina, višestruko je hospitalizovana u Klinici za plućne bolesti UKC RS radi dijagnostičko-terapijskog tretmana na terenu maligne bolesti pluća. Tokom decembra 2009. godine pacijentkinji je morfološki verifikovan skvamozni karcinom pluća desno (eng. Squamous cell carcinoma, SQCC) te indikovao operativni tretman. Operativno liječenje je završeno na nivou donje lobektomije desno. Na osnovu prognostičkih parametara patohistološke analize, onkološki konzilijum je indikovao nastavak liječenja simptomatskom terapijom.

U martu 2015. godine, šest godina nakon operativnog tretmana, pacijentkinja je ponovo hospitalizovana u regionalnoj bolničkoj ustanovi zbog simptoma u vidu pojačanog intenziteta kašlja uz primjese krvi. Provedenim dijagnostičkim procedurama morfološki je verifikovan mikrocelularni karcinom pluća desno. Po preporuci onkološkog konzilijuma sprovedeno je specifično onkološko liječenje sa četiri ciklusa polihemioterapije po protokolu cisplatina etoposid, te transkutana radioterapija (eng. Thoracic irradiation, TRT) u dozi 40,5Gy/15fr i profilaktička

iradijacija endokranijuma (eng. Prophylactic Cranial Irradiation, PCI) u dozi 25Gy/10fr. Pulmološko onkološki konzilijum je na temelju kliničkog nalaza, kontrolnog KT-a (eng. Computed Tomography, CT) grudnog koša i abdomena i tumorskih markera, bolest definisao stabilnom (eng. stable disease, SD) te preporučio dalje simptomatsko liječenje.

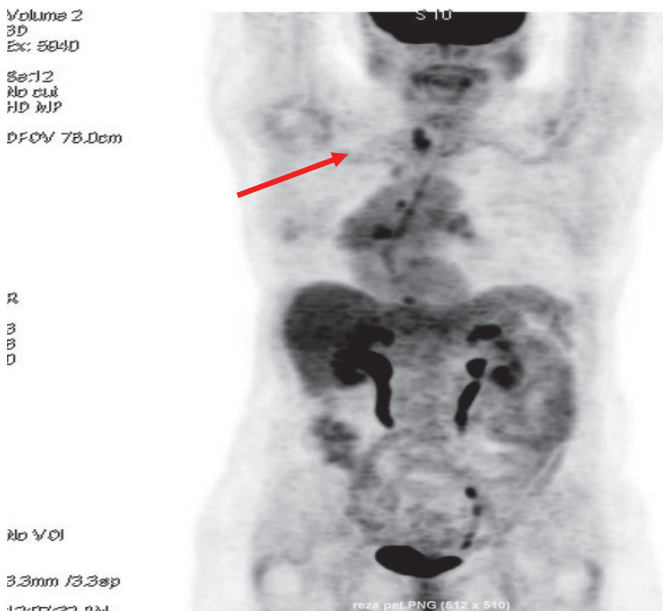
Tokom redovnog praćenja od strane pulmologa onkologa, pacijentkinji je tokom marta 2022. godine indikovao kontrolni PET/CT (eng. Positron Emission Tomography/Computed Tomography) (Slika 1). Na učinjenom PET/CT-u iz maja 2022. godine je uočen suspektan recidiv osnovne bolesti (subpleuralno u S3 pluća desno vidi se nodus dijametra 9mm sa pojačanim nakupljanjem 18F-FDG (SUVmax 1,8); subpleuralno i kaudalno od opisane promjene, paravertebralno desno vidi se još jedna nodularna promjena aksijalno dijametra 12mm sa pojačanim nakupljanjem 18F-FDG (SUVmax 2,6); hilarno desno uz bronh za srednji lobus vidi se kružna zona pojačanog nakupljanja 18F-FDG dijametra 9mm (SUVmax 3,9) sa posljedičnom atelektazom plućnog parenhima i ipsilateralnim pomjeranjem medijastinuma). Zbog radiološki i metabolički neubjedljivih znakova progresije bolesti indikovano je uraditi kontrolni KT grudnog koša i gornjeg trbuha za tri mjeseca.

Tokom oktobra 2022. godine, kontrolni KT grudnog koša je opisao spikuliranu promjenu u plućnom parenhimu desno, dijametra 32x30x37mm, zbog čega je u Klinici za plućne bolesti sprovedena dodatna dijagnostika.

Endoskopski je uočena proširena desna gornja lobarna karina i deformisano ali prolazno ušće za desni gornji i srednji do subsegmenta. Na mjestu operativnog reza je uočena bradavičasta promjena koje je bioptirana.

Snimak učinjen u Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde, UKC RS





Slika 1. PET/CT učinjen 26.05.2022. godine

Patohistološkom analizom bioptičkog materijala dobijenog tokom bronhoskopije, nije potvrđena klinička sumnja recidiva osnovne bolesti.

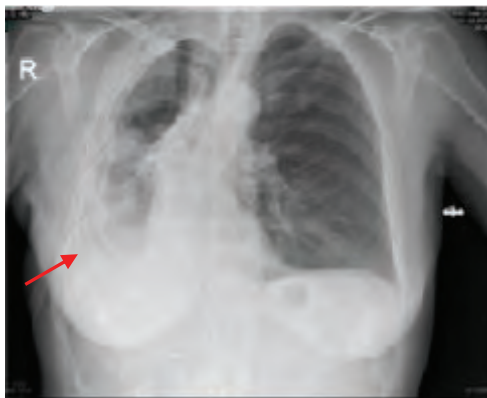
Na kontrolnom pregledu tokom decembra 2022. godine pacijentkinja je subjektivno i dalje bez značajnih tegoba, a traženi kontrolni KT grudnog koša i gornjeg trbuha i dalje opisuje mekotkivno, nejasno ograničenu tumorsku promjenu hilarno desno, dijametra 20x15x16mm (ranije 32x30x37mm) sa spikuliranim nastavcima koji se šire paravertebralno desno. Opisana tumorska promjena obuhvata vaskularne strukture sa stenozom DPA, stenozom bronha za donji režanja, više (pet) nodularnih promjena do 4mm subpleuralno, te limfatike na poziciji 4R (9 i 7mm), 4L (6 i 5mm).

Pacijentkinja je konsultativno pregledana od strane torakalnog hirurga koji indikuje VATS (eng. *Video-assisted thoracoscopic surgery*) u cilju dalje dijagnostičke obrade suspektne tumorske promjene desnog bronha. Tokom januara 2023. godine provedeno je operativno liječenje na nivou atipične resekcije gornjeg režnja desno, te je materijal poslat na PH analizu.

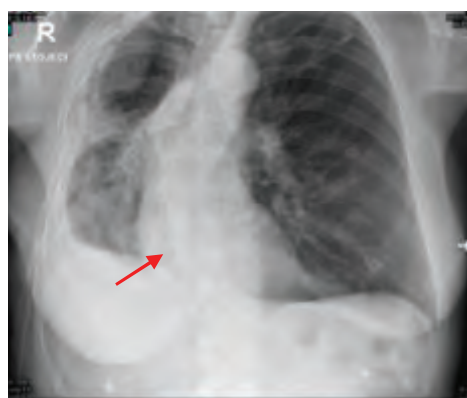
Patohistološkom analizom je definisan granulom na terenu stranog tijela (GRANULOMA PROPTER CORPORIS ALIENI PULMONIS).

Pacijentkinja je i dalje pod nadzorom pulmologa onkologa i torakalnog hirurga. Kontrolni pregled je planiran za maj 2023. godine.

Snimak učinjen u Zavod za radiologiju UKC RS



Slika 2. Postoperativni RTG srca i pluća 01.02.2023. godine (prvi postoperativni dan)



Slika 3. Postoperativni RTG srca i pluća 04.02.2023. godine (četvrti postoperativni dan)



## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

U radu je prikazana pacijentkinja koja je u vremenskom interval od četrnaest godina (2009 – 2023.) u dva navrata liječena zbog karcinoma pluća različite histologije (SQCC i SCLC).

Kod osoba koje su prethodno operisale karcinom pluća, pojava novog karcinoma pluća drugog histološkog tipa nije česta, ali se može dogoditi u određenom procentu slučajeva.<sup>(4)</sup> To se događa jer iako se hirurškim zahvatom uklanja primarni tumor, moguće je da neke ćelije raka prežive i nastave se razvijati u drugi histološki tip karcinoma. Precizan procenat zavisi od brojnih faktora, uključujući dob pacijenta, vrstu histološkog tipa prvog karcinoma, veličinu i stadijum tumora, prisustvo i težinu drugih zdravstvenih problema, kao i faktore rizika kao što su pušenje, izloženost kancerogenima i genetska predispozicija. Prema nekim studijama, pojava novog karcinoma pluća drugog histološkog tipa nakon prethodne operacije karcinoma pluća javlja se u oko 1-5% slučajeva.<sup>(5)</sup>

Pacijenti s NSCLC-om nakon liječenja imaju veći rizik od razvoja novog NSCLC-a u budućnosti. S druge strane, nekoliko studija je pokazalo da nakon liječenja SCLC postoji veća vjerovatnoća razvoja novog raka pluća koji nije SCLC u budućnosti (NSCLC ili druge vrste raka pluća).<sup>(6)</sup> Ove razlike u riziku vjerovatno su povezane s različitim biološkim i molekularnim karakteristikama NSCLC-a i SCLC-a. Petogodišnje praćenje je neophodno nakon liječenja tumora pluća kako bi se otkrili bilo kakvi znakovi ponovnog pojavljivanja tumora. Ako se pojavi karcinom, to može biti recidiv originalnog tumora ili novi tumor u drugom dijelu pluća ili u drugom organu, što zahtjeva dijagnostičke testove, bronhoskopiju i biopsija. Recidiv se obično javlja na istom mjestu kao i originalni tumor, dok se novi tumor javlja na drugom mjestu.<sup>(6)</sup>

U slučaju naše pacijentkinje prvi morfološki verifikovan karcinom pluća bio je skvamozni karcinom donjeg lobusa desno. Nakon šest godina dijagnostičkim procedurama je morfološki verifikovan novi tumor - mikrocelularni karcinom gornjeg lobusa desno. Morfologija karcinoma pluća može biti različita i može imati važne implikacije za terapiju i prognozu.

NSCLC i SCLC su dvije različite vrste karcinoma pluća. NSCLC sa svoja tri histološka

podtipa (adenokarcinom, skvamozni karcinom i karcinom velikih ćelija) čini oko 85% svih karcinoma pluća, dok SCLC čini oko 15%. SCLC smatra jedinstvenim histološkim tipom i iako je rijedi, on je obično agresivniji i ima lošiju prognozu u odnosu na NSCLC. Razumijevanje histološkog tipa tumora pomaže u planiranju terapije i praćenju nakon operacije.<sup>(7)</sup>

Recidiv karcinoma pluća nakon operativnog zahvata može se pojaviti kod oba histološka tipa. Vrijeme do pojave recidiva zavisi od brojnih faktora, uključujući stadijum bolesti, histološki tip tumora i prisustvo metastaza.<sup>(8)</sup> Prema dostupnoj literaturi, otprilike 70-80% pacijenata koji su podvrgnuti operativnom zahvatu za NSCLC će doživjeti recidiv u roku od pet godina, dok je učestalost recidiva nakon operativnog zahvata za SCLC otprilike 90-95%. Uobičajno je da se recidivi javljaju u prve dvije godine nakon operacije, ali se mogu pojaviti i kasnije.<sup>(9,10)</sup>

U radu je potvrđen značaj različitih imaging metoda u detekciji recidiva maligne bolesti pluća. Rendgenski snimak, KT pluća ili PET/CT, u otprilike 20% slučajeva, mogu pomoći u otkrivanju prisustva stranog tijela u plućima i identifikaciji eventualnih malignih promjena, ali oni ponekad nisu dovoljni zapotpuno razjašnjenje dijagnoze.<sup>(11)</sup>

Probleme u diferencijalnoj dijagnostici recidiva karcinoma pluća na terenu stranog tijela opisuju autori rada u kojem je konačna dijagnoza postavljena nakon fiberoptičke bronhoskopije.<sup>(12)</sup> Bronhoskopija je zlatni standard u otkrivanju karcinoma pluća i aspiracije stranog tijela u disajnim putevima, jer omogućava vizuelizaciju disajnih puteva i identifikaciju abnormalnosti u bronhijama, te uzimanje uzorka tkiva (biopsija) za patohistološku analizu i uklanjanje stranog tijela iz disajnih puteva.<sup>(13)</sup>

U prikazanom slučaju zbog sumnje na recidiv malignog procesa je učinjena bronhoskopija. Endoskopski uočena endobronhalna promjena je bioptirana ali je patohistološka analiza bila negativna.

U cilju utvrđivanja morfološke dijagnoza karcinoma pluća ili drugih plućnih bolesti, potrebno je razmatriti i primjenu drugih dijagnostičkih postupaka u domenu hirurgije. VATS je minimalno

invazivna hirurška procedura koja se koristi kada je potrebno uzeti uzorak tkiva ili kada se treba ukloniti patološko tkivo koje uzrokuje problem. U slučaju naše pacijentkinje, primjena VATS postupka je bila neophodna kako bi se uzeli uzorci tkiva za biopsiju i utvrdila tačna dijagnoza.

Sprovedeno istraživanje sa metodologijom sistematskog pregleda literaturnih navoda na temu upotrebe VATS-a u uklanjanju intratorakalnih stranih tijela, obuhvatilo je sve radove objavljene do 1. aprila 2022. godine. Cilj je bio procijeniti efikasnost i bezbjednost primjene VATS-a u uklanjanju intratorakalnih stranih tijela na osnovu dostupnih literaturnih podataka. Nakon prvobitne identifikacije 208 radova, samo njih 54 je ispunjavalo kriterijume za ovaj sistematski pregled. U ovim radovima je prijavljen ukupno 71 slučaj u kojima je primijenjen VATS za uklanjanje intratorakalnih stranih tijela. Na osnovu dostupnih podataka iz ovog istraživanja, može se zaključiti da je primjena VATS-a u ovim slučajevima bila efikasna i bezbjedna.<sup>(14)</sup> Efikasnost VATS-a je potvrđena i u našem radu.

Međutim, pristizanjem PH nalaza otkrili smo da se zapravo radi o stranom tijelu koje nije moglo biti uklonjeno na drugačiji način. Nakon dužeg vremenskog perioda u plućnom parenhimu, strano tijelo je stvorilo granulom, što znači da je bila potrebna hirurška intervencija kako bi se uklonilo. Granulom je zapravo mali čvor koji nastaje kada se imunološki sistem tijela aktivira u pokušaju da izoluje i ukloni strano tijelo. Granulom u plućima ne mora uvijek biti uzrokovan stranim tijelom, već može biti posljedica različitih uzroka, uključujući infekcije (bakterijske, gljivične ili parazitske), autoimune bolesti (npr. sarkoidoza), izlaganje stranim supstancama (npr. kozmetičkim proizvodima, tetovažama, implantatima), alergijske reakcije i neke vrste tumora. Takođe, neke medicinske supstance koje se ubrizgavaju u tijelo, poput nekih lijekova ili vakcina, mogu izazvati reakciju imunološkog sistema koja za rezultat može imati stvaranje granuloma.<sup>(15)</sup> Interesantan je slučaj granulomatozne reakcije u plućima kod bolesnika s eozinofilnom pneumonijom dvije sedmice poslije intravenskog ubrizgavanja amoksicilina, acetaminofena i Shoseiryu-to (japanski biljni lijek) za prehladu.<sup>(16)</sup>

U zaključku, ponmovo naglašavamo i potvrđujemo značaj multidisciplinarnosti. Pristup koji uključuje pulmologe, radiologe, patologe,

onkologe i torakalne hirurge je neophodan u procesu dijagnostike i liječenja.<sup>(17)</sup>

## LITERATURA

1. Bajaj D, Sachdeva A, Deepak D. Foreign body aspiration. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):5159–5175. doi:10.21037/jtd.2020.03.94
2. Hattori A, Hirayama S, Matsunaga T, et al. Distinct Clinicopathologic Characteristics and Prognosis Based on the Presence of Ground Glass Opacity Component in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):265–275. doi:10.1016/j.jtho.2018.09.026
3. Miller A, Wenstrup J, Antic S, et al. A 56-Year-Old Man With Chronic Cough, Hemoptysis, and a Left Lower Lobe Infiltrate. *Chest.* 2021;159(1):e53–e56. doi:10.1016/j.chest.2020.07.091
4. Chen C, Huang X, Peng M, Liu W, Yu F, Wang X. Multiple primary lung cancer: a rising challenge. *J Thorac Dis.* 2019 Mar;11(Suppl 4):S523–S536. doi: 10.21037/jtd.2019.01.56. PMID: 31032071; PMCID: PMC6465434.
5. Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al. Prognostic factors of post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. *Thorax.* 2009;64(3):192–196. doi: 10.1136/thx.2008.104422
6. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.72.4203>
7. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)33571-1/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)33571-1/fulltext)
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. (2021).
9. American Cancer Society. Lung Cancer Recurrence. 2020
10. <https://patologi.com/who%20lunge.pdf>
11. Sersar SI, Rizk WH, Bilal M, et al. Inhaled foreign bodies: presentation, management and value of history and plain chest radiography in delayed presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(1):92–99. doi:10.1016/j.otohns.2005.08.019
12. Li L, Li MJ, Sun L, Jiang YL, Zhu J. Neglected Foreign Body Aspiration Mimicking Lung Cancer Recurrence. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:491–496. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S361081>
13. <https://medlineplus.gov/ency/article/003857.htm>
14. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12055-022-01445-9>



15. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24597-granuloma>
16. Matsuno, O., Takenaka, R., Ando, M., et al. Amoxicillin-induced eosinophilic pneumonia with granulomatous reaction: discordance between drug lymphocyte stimulation test findings and drug provocation test. *All Asth Clin Immun* 3, 70 (2007). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-3-2-70>
17. Pezzuto A, Terzo F, Graziani M.L, Ricci A, Bruno P, Mariotta S. Lung cancer requires multidisciplinary treatment to improve patient survival: A case report. *Oncol Lett*. 2017 Sep; 14(3): 3035–3038. doi: [10.3892/ol.2017.6511](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6511).

**Summary:** Although tracheobronchial aspiration is relatively rare in adults, incidence rates tend to increase with age. Diagnosis of tracheobronchial foreign body aspiration can be challenging as symptoms are often nonspecific, and patients may have difficulty recalling a history of choking.<sup>(1)</sup> In clinical work, there are situations in which a foreign bodies in a tissue or organs can mimic tumor changes, which is a challenge in the differential diagnosis of malignant diseases.<sup>(2)</sup> Such situations can lead to incorrect diagnosis or delayed the correct diagnosis.<sup>(3)</sup> This report presents a patient who was repeatedly hospitalized at the Clinic for Pulmonary Diseases of the University Clinical Center RS in Banja Luka for diagnostic and therapeutic treatment of squamous followed by microcellular lung cancer. The patient presented with a subjective feeling of "whistling" in the chest and with a radiologically verified "de novo" lesion a diameter of 10mm in the S3 segment of the right lung parenchyma was referred for a follow-up examination in the pulmonology oncology clinic. Although the radiological examination suggested to lung malignancy, endoscopic examination and morphological analysis biopsy did not confirm it. The definitive diagnosis (granuloma in the area of the foreign body) was made on tissue samples obtained by a minimally invasive procedure - Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS).

**Key words:** Lung Neoplasms, Foreign Bodies, diagnosis

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

<sup>3</sup>JZU Zdravstveni centar Brčko

<sup>1</sup>University clinical center of the Republic of Srpska, Lung Disease Clinic

<sup>2</sup>Faculty of Medicine Banja Luka

Dr Dajana Bera  
Klinika za plućne bolesti UKC RS  
Telefon: +387 51 343 289  
E-mail: [dajanabera@kc-bl.com](mailto:dajanabera@kc-bl.com)

## EFEKAT PIRFENIDONA U LEČENJU INTERSTICIJUSMKE BOLESTI PLUĆA KOJA NIJE IPF - PRIKAZ SLUČAJA -

Slobodan Belić<sup>1</sup>, Nikola Marić<sup>1</sup>, Mihailo Stjepanović<sup>1,2</sup>

**Sažetak:** Neidiopatska plućna fibroza je nehomogena grupa bolesti koje dovode do trajnog i ireverzibilnog oštećenja plućne funkcije i posledičnog porasta mortaliteta. Za sada još uvek ne postoji standardizovan protokol lečenja, ali se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste imunomodulatori. Pirfenidon je oralni antifibrotik koji predstavlja osnov lečenja idiopatske plućne fibroze, uz potencijalno mesto u lečenju plućne fibroze druge etiologije. Prethodno zdrava pacijentkinja stara 46 godina se javila sa nespecifičnim respiratornim tegobama sa de novo dijagnostikovanom plućnom hipertenzijom. Izuzev pozitivne anamneze za konzumiranje cigareta, drugi faktori rizika nisu pronađeni. Učinjeno je kompletno pulmološko ispitivanje, dokazan mešoviti poremećaj disajne funkcije uz značajno narušen difuzijski kapacitet pluća, sa desaturacijom prilikom šestominutnog testa hodanja, održava se parcijalna respiracijska insuficijencija, isključene sistemske bolesti vezivnog tkiva, dok je kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT) pokazala retikularne promene uz prateće mlečno staklo, subpleuralne mikrociste i emfizemske bule u gornjim lobusima; opsežne ground glass promene u donjim lobusima uz mozaicizam i centrilobularne ciste. Uzimajući u obzir sve podatke, kod bolesnice se može raditi o nekoliko tipova intersticijske bolesti pluća, ali zbog postojanja elemenata uobičajene intersticijske pneumonije, konzilijarno je odlučeno da se započne lečenje primenom pirfenidona. Na primenjenu terapiju se postiže subjektivno poboljšanje, bez razvoja neželjenih reakcija, uz stabilizaciju bolesti, što je i potvrđeno kontrolnim kompjuterizovanim tomografijama i disajnim funkcijama. Upotreba pirfenidona u neidiopatskoj plućnoj fibrozi je i dalje u fazi ispitivanja, a ovaj rad predstavlja slučaj u kojem je primena pirfenidona imala pozitivan efekat.

**Cljučne reči:** neidiopatska plućna fibroza, pirfenidon, HRCT, disajna funkcija

### UVOD

Intersticijske bolesti pluća (ILD) predstavljaju raznovrsnu grupu oboljenja pluća, ali sa dosta zajedničkih karakteristika u vidu radiografskih obrazaca, kliničkih manifestacija, ali i patoloških promena plućnog parenhima. Naziv intersticijske bolesti, koji je od ranije širokoj upotrebi i nije baš najadekvatniji i najprecizniji, istina da sve ove bolesti inicijalno kreću iz plućnog parenhima, ali kod većine postoji i opsežno oštećenje alveolarne arhitekture ali i samih disajnih puteva. U oko trećine pacijenata znamo da je uzrok bolesti delovanje agensa iz spoljašnje sredine (hipersenzitivni pneumonitis, pneumokonioze, urokovane lekovima, zračenjem, postinfektivne (bakterije, virusi, gljivična oboljenja), dok u ostale 2/3 pacijenata uzrok je nepoznat (sarkoidoza, idiopatska intersticijska pneumonija, intersticijske bolesti u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva itd.). Idiopatska intersticijska pneumonija se dalje klasifikuje na idiopatsku plućnu fibrozu (IPF) sa uobičajenom intersticijskom

pneumonijom (UIP), nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP), kriptogena organizujuća pneumonija (COP), intersticijska bolest pluća sa respiratornim bronhitisom, deskvamativna intersticijska pneumonija (DEP), limfoidna intersticijska pneumonija (LIP), akutna intersticijska pneumonija (AIP) [1]. Prema dostupnim podacima najčešće intersticijske bolesti su sarkoidoza i idiopatska plućna fibroza (čine preko 50% ILD). Što se tiče kliničke slike, poznato je da su najčešći simptomi neproduktivan kašalj, otežano disanje, ubrzano zamaranje i loša tolerancija napora, dok se u odmaklim stadijumima verifikuju i cijanoza, maljičasti prsti, gubitak apetita i telesne težine [2]. Zlatni standard u dijagnostici ovih bolesti i dalje je kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT), a nekim slučajevima je potrebno sprovesti i invazivnu dijagnostiku u vidu biopsije plućnog parenhima (kriobiopsija, VATS ili otvorena biopsija) [3]. Lečenje i dalje predstavlja veliki izazov, s obzirom da efikasan lek još uvek ne postoji. Najčešće se primenjuje sistemska kortikosteroidna terapija, potom imunosupresivna



terapija (odabir leka ili kombinacije lekova zavisi koji je tip ILD). U ovom trenutku postoje dva dostupna antifibrotika, a to su pirfenidon i nintedanib. Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, inhibira transformišući faktor rasta beta, smanjuje proizvodnju fibrogenih medijatora, i prema smernicama indikovano je samo za lečenje IPF [4]. Nintedanib kao inhibitor receptora tirozin kinaze, blokira osnovne procese fibroze organa, oslobađanje profibrotskih medijatora iz monocita, proliferaciju i migraciju fibroblasta, i njihovu proliferaciju u aktivne fibroblaste koje luče ekstracelularni matriks [5]. Nintedanib je indikovano za lečenje IPF ali i za forme progresivne plućne fibroze u sklopu drugih bolesti (sistemskih bolesti vezivnog tkiva, hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoza itd.)

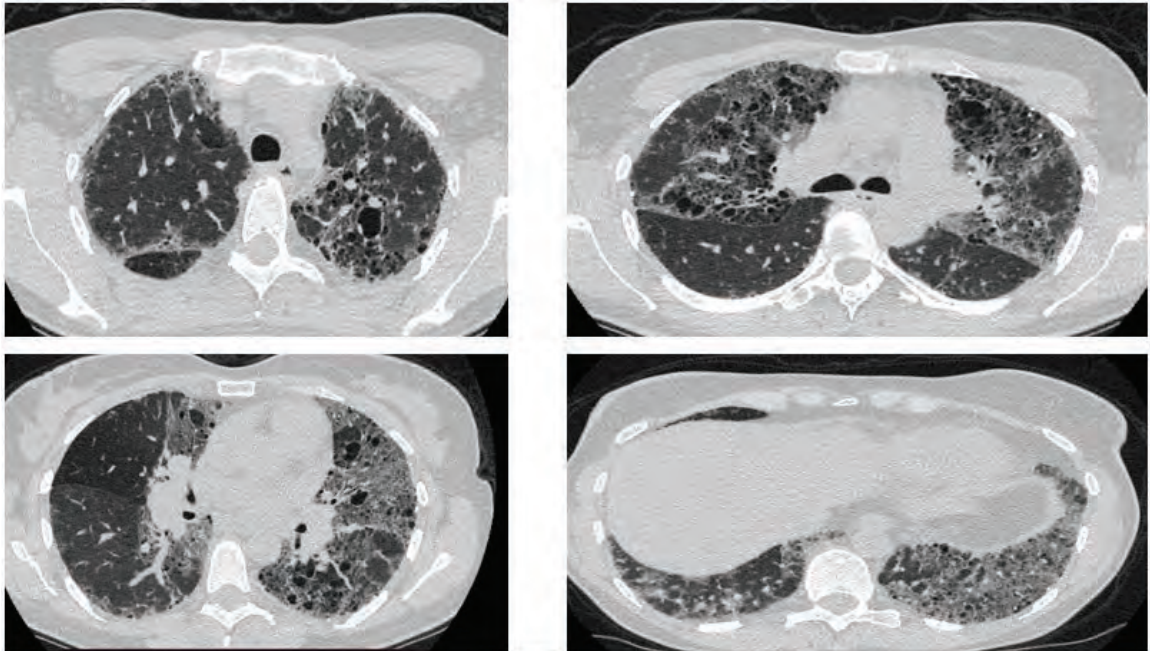
### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosne dobi 46 godina, nikada prethodno lečena zbog plućnih ali i bez istorije o drugim hroničnim bolestima, bez profesionalne izloženosti, pušač 20 paklo godina. Godine 2016. prvi put se javlja lekaru zbog tegoba u vidu zamaranja, otežanog disanja i loše tolerancije fizičkog napora.

Iz dostupne medicinske dokumentacije saznajemo da se u kliničkom nalazu uočavaju kasnoinspirijumski pukoti obostrano pri bazama pluća, naglašen II srčani ton i maljičasti prsti. Saturacija 92% na sobnom vazduhu. Zbog nespecifičnih tegoba kratko ispitivanja u nadležnom medicinskom centru potom ispitivanje nastavljeno u UKCS, u Klinici za kardiologiju. Postavljena sumnja na postojanje primarne plućne hipertenzije, te je dalje dijagnostika sprovedena u tom smeru. Učinjen je eho srca koja je poklazio uvećanu desnu komoru (2.9 cm), indirektno procenjen pritisak u desnoj komori (SPDK) iznosio 80 mmHg, desna pretkomora 15 cm<sup>2</sup>. Nema uočen perikardni izliva, plućna arterija 2,7 cm. Levo srce u fiziološkim granicama, LVEF 65%. VCI 2.3 cm i normalno kolabira u inspirijumu. Potom učinjena ergospirometrija koja je pokazala da je kod pacijentkinje prisutna jako ograničena razmena gasova u plućima kao i kardiopulmonalni limit za opterećenje. Saturacija pada na 76%. Test ne ukazuje na miokardnu ishemiju. Kapacitet je snižen sa znacima plućne hipertenzije uz poboljšanje ventilatornih parametara. Odmah sprovedena i

kateterizacija desnog srca radi započinjanja specifične terapije, sada je jasno bilo da se definitivno radi o plućnoj hipertenziji. Međutim kateterizacija desnog srca je pokazala postojanje izolovane prekapilarne plućne hipertenzije. Ordinirana je specifična terapija, ali je ispitivanje nastavljeno jer i dalje nije otkrivena etiologije ovih pormena.

Početakom 2017. godine nastavljena dijagnostika u Klinici za pulmologiju. Učinjeni testovi disajne funkcije, spirometrijski se verifikuje mešoviti poremećaj ventilacije (FVC 71%, FEV1 61%, FEV1/FVC 74%), dok je difuzijski kapacitet pluća za CO pokazao značajno sniženje u odnosu na predviđene vrednosti (DLCO 31%, KCOc 33%). Gasne analize arterijske krvi na ambijentalnom vazduhu imale su sledeće vrednosti pH 7,43, pO<sub>2</sub> 8 kPa, pCO<sub>2</sub> 5,6 kPa, saturacija O<sub>2</sub> 92%, dok je šestominutni test hodanja pokazao desaturaciju na vrednosti 70%, uz zadovoljavajuću pređenu distancu koja je iznosila 540m (saturacija pre testa 92%, nakon test 70%, i 5 minuta nakon testa 90%). Kako su svi testovili pokazali da pored oštećenja funkcije pluća izazvane sa onih 20 paklo godina koje pacijentkinja anamnestički navodi, postoji još nešto što je narušilo plućnu funkciju. Imunološki testovi (antinuklearna antitela, antineutrofilna citolpazmatska antitela, reuma faktor) pristigli negativni. Učinjena je kompjuterizovana tomografija grudnog koša a nalaz je pokazao da su u plućima prisutne retikularne promene uz prateće mlečno staklo, subpleuralne mikrociste i emfizemske bule u gornjim lobusima; opsežne ground glass promene u donjim lobusima uz mozaicizam i centrilobularne ciste; srednji lobus i VIs obostrano su pošteđeni, plućne arterije su voluminozne, truncus dijametra oko 32mm, a obe plućne arterije do 24mm, nekoliko pojedinačnih LN paratrahealno, hilarno obostrano, parakarinealno, najveći kraćeg dijametra 10mm (slika 1).

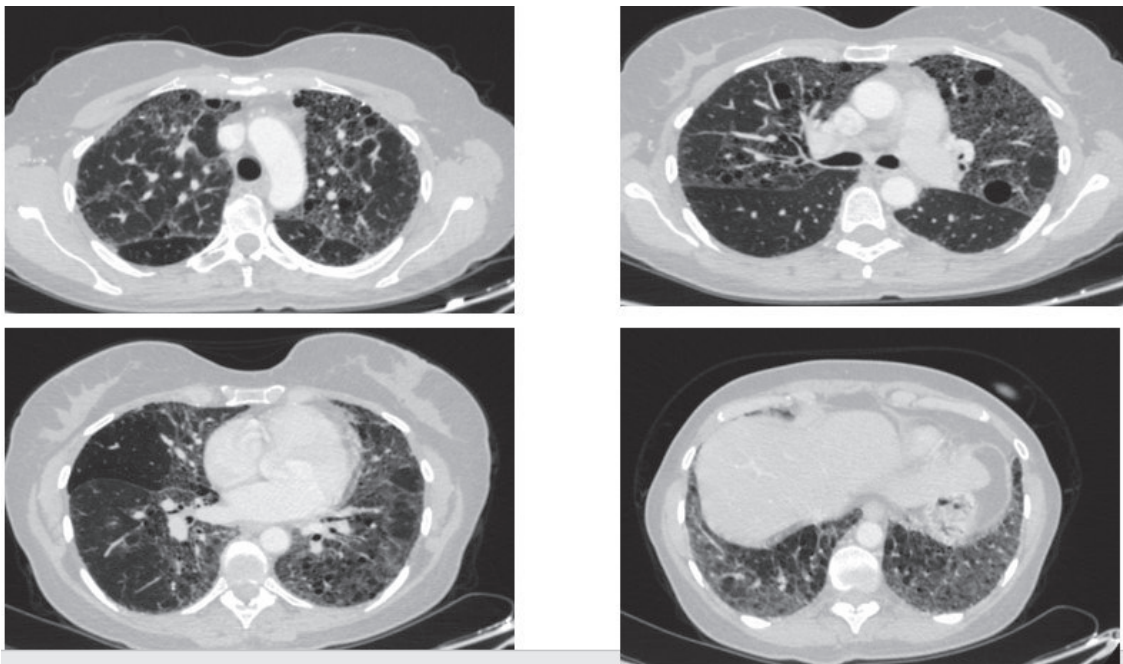


Slika 1

Opisane promene na CT-u su se uočavale u različitim formama intersticijskih bolesti. Za početak jasno je da su bule i emfizemske promene posledica pušenja, te da je masivan nalaz mlečnog stakla delom posledica i uvećanog desnog srca i srčane insuficijencije, retikluarne promene i saćasta pluća deo su obrasca uobičajene intersticijske pneumonije (UIP), međutim mozaicizam, lokalizacija promena i pošteđeni delovi plućnog parenhima svakako sugerišu na alternativnu dijagnozu. Bolesnica prikazana Konzilijumu za intersticijske bolesti pluća Klinike za pulmologiju UKCS. Uvidom u celokupnu medicinsku dokumentaciju razmatrano je nekoliko tipova ILD, razmišljano je u pravcu nespecifične

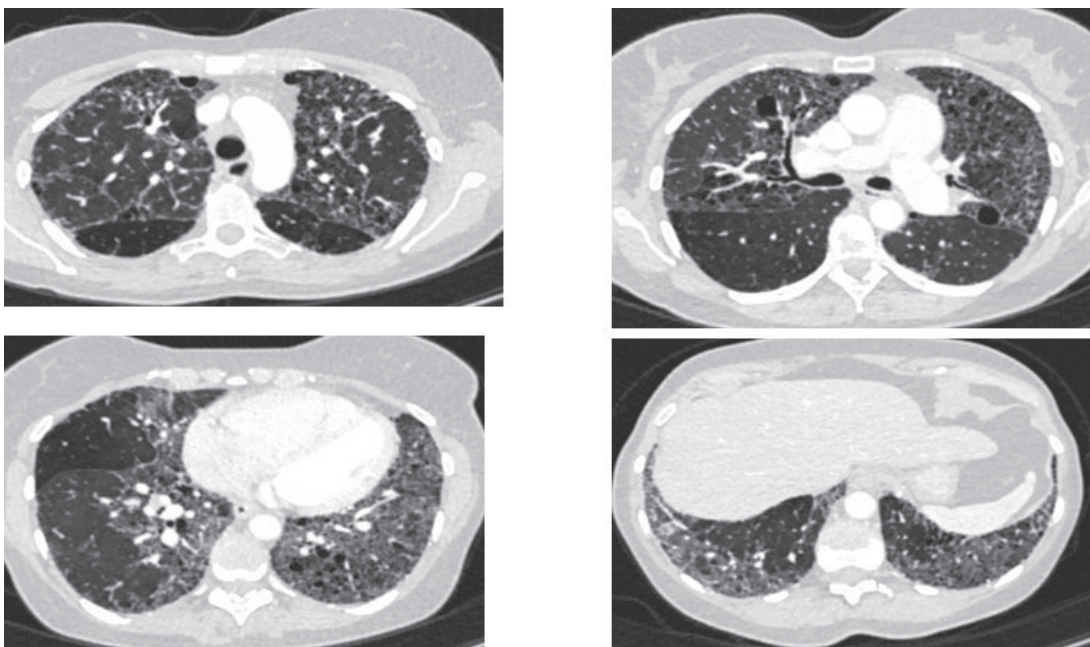
intersticijske pneumonije (NSIP), zatim retke forme fibrozirajućeg hipersenzitivnog pneumonitisa (HP), ali zbog elemenata UIP obrasca zajednički je odlučeno da se započne specifična terapija antifibrotikom pirfenidon. Aprila 2017. godine započeta je terapije lekom pirfenidon u dozi od 801mg dnevno sa podizanjem do pune preporučene doza od 2403mg dnevno. Bolesnica je subjektivno dobro podnosila lek, sve vreme bez neželjenih dejstava. Redovno prikazivana Konzilijumu za ILD u tromesečnom periodu.

Kontrolni CT grudnog koša učinjen nakon godinu dana od započinjana terapije, aprila 2018. Sve prethodno opisane promene i dalje prisutne, u nekim segmentima i manje izražene, bez progresije bolesti (slika 2).



Slika 2

Poslednji CT grudnog koša od novembra 2022. takođe nije pokazao progresiju bolesti, od strana radiologa Klinike za pulmologiju verifikovana stabilna bolseti (slika 3).



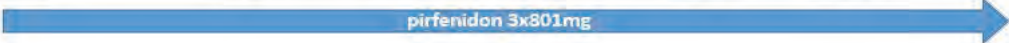
Slika 3



Pored radiografski verifikovane stabilne bolesti, pacijentkinja je praćena klinički ali i testovima disajne funkcije, kao što je već spomenuto, na tromesečnom nivou. Takođe je, u skladu sa principima kardiološke prakse, reevaluiran tok i

lećenje sekundarne plućne hipertenzije. Dinamiku plućne funkcije, ali i ultrazvučnog nalaza srca ćemo pokušati da prikazemo na sledećoj slici (slika 4).

Datum	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.	2022.
FVC	67%	70%	65%	61%	69%	62%
FEV1	60%	60%	57%	51%	52%	52%
FEV1/FVC	78	74	76	72	64,80%	71%
DlCo	23%	27%	24%	25%	22	20%
Sat O2	92%	94%	91%	92%	93%	90%



#### Dinamika plućne hipertenzije

SPDK	90mmHg	95mmHg	98mmHg	105mmHg	80mmHg	127mmHg	135mmHg
------	--------	--------	--------	---------	--------	---------	---------

Slika 4

### DISKUSIJA

Sve intersticijske bolesti pluća imaju nepredvidiv tok. Za neke sigurno znamo da su brzoprogresivne i pored ordinirane terapije (IPF u sklopu sindroma skraćenih telomera, fibroza pluća u sklopu anti MDA5 dermatomiozitisa), ali neke nas i dalje iznenađuju svojim progresivnim tokom. Uzimajući sve to u obzir, grupa eksperata je odredila smernice koje karakterišu progresivnu plućnu fibrozu (PPF) i kada je indikovano započeti terapiju anifibrotikom i u ranijem stadijumu bolesti [6]. U ovom trenutku samo je nintedanib indikovao kao terapija PPF-a.

Efekat leka pirfenidon u lećenju IPF-a je dokazan kroz nekoliko studija, predominantno kroz CAPACITY i ASCEND, ali precizan mehanizam delovanja nije u potpunosti shvaćen. Ipak, veruje se da ima antifibrotičke, antiinflamatorne i antioksidativne efekte, takođe uklanja reaktivne vrste kiseonika, koje igraju značajnu ulogu u patogenezi IPF. U poslednje vreme više se pažnje posvetilo neidiopatskim plućnim fibrozama. Postoje pojedinačne, predominantno retrospektivne studije,

u kojima se ispitivao efekat pirfenidone u ovoj heterogenoj grupi bolesti. Jedna retrospektivna studija iz Nemačke je na osnovu sprovedene studije posmatrala pacijente sa neIPF u jednom referentnom centru za intersticijske bolesti pluća. Ukupno 11 pacijenata je praćeno, koji su lećeni različitim terapijskim protokolima (kortikosteroidi, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid, oralni antifibrotik) i praćen je funkcionalni vitalni kapacitet pluća uz razvoj neželjenih efekata. Zaključak ovog centra je potencijalno značajno mesto pirfenidona i kod pacijenata sa neIPF, ali su svakako zaključci ograničeni samom strukturom studije [7]. Prospektivne studije upotrebe pirfenidona u lećenju neIPF su u toku, dosadašnji preliminarni rezultati su obećavajući, ali je neophodno napomenuti da je i dalje nepoznat efekat pirfenidona u ovim bolestima.

U prikazu ovog slučaja vidimo da je dijagnoza ILD kod pacijentkinje postavljena tokom 2017. godine. U tom trenutku nije bilo zvaničnih smernica za lećenje neIPF fiboze, ali su se pojavili rezultati nekoliko centara koji se bave intersticijskim bolestima pluća, gde je uoćen povoljan efekta



antifibrotske terapije u ovoj grupi pacijenata. Uzimajući u obzir sve činjenice posumnjano je da bi u ovom slučaju moglo da se radi rapidoprogresivnoj fibrozi koja je već dovela do poodmaklog stadijuma plućne hipertenzije, odlučeno je da se primeni antifibrtska terapije, u ovom slučaju lek pirfenidon. Takođe paralelno tretirana je i plućna hipertenzija kombinacijom lekova iz grupe antagonista receptora endotelina i inhibitora fosfodiesteraze 5. U kom smeru će se odvijati tok ove intersticijsmke bolesti pluća niko nije mogao da kaže, da li bi neki drugi vid terapije (sistemska kortikosteroidna, imunosupresivna ) doneo više benefita pitanje je. Nakon šestogodišnjeg kliničko-radiografsko-funkcionalnog praćenja zaključujemo da je usporeno propadanje disajne funkcije (što je očekivani efekat antifibrotske terapije, još uvek ne postoji lek koji povratio izgubljenu funkciju), i da nema dalje radiografske progresije. Cilje je ostvaren.

### ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir rezultate studija koje su u tom trenutku bile dostupne, kao i sve karakteristike prikazanog pacijenta, odlučeno je da se započne primena pirfenidona u lečenju neidiopatske plućne fibroze. Preliminarni rezultati studija, ali i rezultati praćenja ovog pacijenta, idu u prilog dobro kontrolisanoj bolesti spomenutim lekom. Na osnovu svega navedenog, rezultati pokazuju da postoji benefit od primene pirfenidona u lečenju neidiopatske plućne fibroze.

### LITERATURA

1. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1200.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer LJ et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical

- Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:e44.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646.
  4. Yoon HY, Kim DS, Song JW. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2019; 97:242.
  5. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 52.
  6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer LJ et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 198:e5.
  7. Torrisi SE, Kahn N, Wälscher J, Sarmand N, Polke M, Lars K et al. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*. 2019 Nov 12;19(1):213. doi: 10.1186/s12890-019-0937-0. PMID: 31718637; PMCID: PMC6852748.



---

**Summary:** Non-idiopathic pulmonary fibrosis is an heterogenous group of diseases that leads to permanent and irreversible impairment of lung function and consequent increase in mortality. There is still no standardized treatment protocol, but immunomodulators are used in everyday clinical practice. Pirfenidone is an oral antifibrotic that is the basis of treatment for idiopathic pulmonary fibrosis, with a potential place in the treatment of pulmonary fibrosis of other causes. A previously healthy 46-year-old female smoker presented with nonspecific respiratory complaints with newly diagnosed pulmonary hypertension. A complete pulmonological examination was performed: respiratory function had shown a significantly impaired diffusion capacity, with desaturation during the six-minute walking test, partial respiratory insufficiency is persistent, systemic diseases of the connective tissue were excluded, and high-resolution computed tomography (HRCT) showed reticular changes with accompanying milk glass, subpleural microcysts and emphysema bullae in the upper lobes; extensive ground glass changes in the lower lobes with mosaicism and centrilobular cysts. Taking into account all the data, the patient may be suffering from several types of interstitial lung disease, but due to the presence of elements of common interstitial pneumonia, it was decided to start treatment with the use of pirfenidone. Subjective improvement is achieved with the applied therapy, without the development of adverse reactions, along with the stabilization of the disease, which was confirmed by computerized tomography and respiratory functions. The use of pirfenidone in non-idiopathic pulmonary fibrosis is still under investigation, and this paper presents a case in which the use of pirfenidone had a positive effect.

**Keywords:** non-IPF, pirfenidone, HRCT, pulmonary function

---

1. Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za pulmologiju, Beograd, Srbija
2. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija



## PRIMJENA TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD PACIJENTA SA AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE – PRIKAZ SLUČAJA

APPLICATION OF THROMBOLITIC THERAPY IN A PATIENT WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM IN THE INTENSIVE CARE UNIT - CASE REPORT

Dragana Mihaljčić<sup>1</sup>, Dragana Marić<sup>1</sup>, Danica Momčičević<sup>1,2</sup>, Biljana Zlojutro<sup>1</sup>, Saša Dragić<sup>1,2</sup>, Milka Jandrić<sup>1</sup>, Goran Barić<sup>1</sup>, Peđa Kovačević<sup>1,2</sup>

### PRIMJENA TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD PACIJENTA SA AKUTNOM PLUĆNOM EMBOLIJOM U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE – PRIKAZ SLUČAJA

**Sažetak:** Plućna embolija (PE) je često i potencijalno smrtonosno oboljenje. Zbog nespecifične kliničke slike, uprkos napretku dijagnostičkih metoda, često se otkrije kasno ili ostane neprepoznata. Ukoliko se ne liječi, smatra se da je ukupni mortalitet oko 30% u poređenju sa pacijentima koji su liječeni antikoagulantnom terapijom kod kojih je mortalitet oko 2-11% u zavisnosti od težine kliničke slike. Sam ishod liječenja zavisi od brzine primjenjene terapije. U ovom radu prikazan je slučaj odrasle pacijentkinje koja se u Urgentni centar UKC RS javila zbog tegoba u vidu gušenja, slabosti i malaksalosti, povraćanja, bolova u epigastrijumu i kratkotrajnih gubitaka svijesti. Na osnovu kliničke slike, visokih vrijednosti D-dimera i EKG-a postavi se sumnja na plućnu emboliju, i dijagnoza se potvrdi CT angiografijom. Zbog hemodinamske nestabilnosti i početnih znakova šoka pacijentkinja se hospitalizuje u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane. Uz respiratornu i hemodinamsku podršku primjenjena je trombolitička terapija. **Ključne riječi:** plućna embolija, trombolitička terapija, jedinica intenzivne njege

### UVOD

Plućna embolija (PE) predstavlja opstrukciju plućne arterije ili jedne od njenih grana različitim supstratima (tromb, tumor, vazduh, amniomska tečnost ili masnim kapljicama) koji nastaju u nekom drugom dijelu tijela. PE može biti klasifikovana kao akutna i hronična. Pacijenti sa akutnom plućnom embolijom razvijaju simptome i znakove neposredno nakon opstrukcije arterije, dok se kod hronične embolije simptomi razvijaju polako, u vidu progresivne dispneje, tokom nekoliko godina, zbog razvoja plućne hipertenzije.<sup>1,2</sup>

Akutna PE dalje se može klasifikovati kao masivna ili submasivna. Masivna PE izaziva hipotenziju, koja se definiše kao sistolni krvni pritisak <90 mmHg ili pad u sistolnom pritisku za više od 40 mmHg od osnovne vrijednosti, tokom perioda dužeg od 15 minuta. Svaka akutna embolija koja ne spada pod navedenu definiciju masivne PE smatra se

submasivnom.<sup>1,3</sup> Prema epidemiološkim podacima, godišnja incidenca PE kreće se od 39 do 115 pacijenata na 100000 stanovnika. Pojavljuje se češće kod starijih od 45 godina, podjednako kod oba pola.<sup>2</sup> Predisponirajući faktori uključuju bilo koje stanje koje može uzrokovati vensku stazu, povredu vaskularnog endotela ili hiperkoagulabilnost (Virhovljeva trijada). Faktore rizika za nastanak PE možemo podijeliti na urođene i stečene. Stečeni faktori su: prelom donjih ekstremiteta, hospitalizacija zbog srčane slabosti ili atrijalne fibrilacije, zamjena kuka ili koljena, infarkt miokarda u prethodna tri mjeseca, ranija PE, COVID 19, hemoterapija, malignitet, oralna kontraceptivna terapija, postpartalni period, infekcije, trombofilija, dugo sjedenje (putovanje), starija životna dob, gojaznost, trudnoća, varikoziteti vena. Urođeni faktori su: hiperhomocisteinemija, različite mutacije faktora II i V, deficijencije inhibitora koagulacije, kao i viši nivo faktora VIII.<sup>1,3</sup>

Akutna PE ometa i cirkulaciju i gasnu razmjenu. Glavni uzrok smrti je insuficijencija desne komore zbog akutnog opterećanja pritiskom. Pritisak u plućnoj arteriji se povećava ukoliko je više od 30-50% poprečnog presjeka arterijskog stabla okludirano tromboembolusima. Embolijom indukovana vazokonstrikcija koja je posredovana oslobađanjem tromboksana A2 i serotonina dodatno dovodi do povećanja plućne vaskularne rezistencije nakon plućne embolije. Anatomska opstrukcija i hipoksijska vazokonstrikcija će dovesti do povećanja plućne vaskularne rezistencije i proporcionalnog smanjenja komplijanse.<sup>1,2,3</sup> Naglo povećanje plućne rezistencije daje dilataciju desne komore, što mijenja kontraktilna svojstva desnog srca prema Frank-Starlingovom mehanizmu. Porast pritiska i volumena u desnoj komori povećava pritisak na zid komore i uzrokuje istežanje miocita što dovodi do produžavanja vremena koje je potrebno za kontrakciju. Aktivacija neurohumoralnog sistema vodi do inotropne i hronotropne stimulacije. Uz sistemsku vazokonstrikciju ovi kompenzatorini mehanizmi povećavaju plućni arterijski pritisak (PAP) što poboljšava protok kroz suženo stablo plućne arterije i tako privremeno stabilišu krvni pritisak. Opseg ove adaptacije je ograničen, jer sama desna komora ima tanke zidove te ne može generisati PAP >40 mmHg.<sup>1,2</sup> Produžavanje vremena kontraktilnosti desnog ventrikula do vremena rane dijastole vodi ka pomijeranju interventrikularnog septuma ulijevo. Ova disinchronizacija komora se može pogoršati razvojem kompletnog bloka desne grane (RBBB), što opet vodi ka dijastolnoj disfunkciji lijeve komore i posledičnog pada udarnog volumena, pada krvnog pritiska i razvoja hemodinamske nestabilnosti.<sup>1,2</sup> Respiratorna insuficijencija kod akutne plućne embolije dominantno je posljedica hemodinamskih poremećaja. Smanjeni udarni volumen dovodi do desaturacije miješane venske krvi. Zone smanjenog protoka u okludiranim plućnim arterijama u kombinaciji sa zonama sa povećanim protokom dovode do ventilaciono/perfuzionog nesklada, odnosno hipoksemije.<sup>1,2</sup>

Klinički znaci i simptomi PE su nespecifični. Kod većine pacijenata na plućnu emboliju ćemo posumnjati kada se pojave simptomi u vidu naglo nastale dispneje, tahipneje, bola u grudima pleuritičnog karaktera, hemoptizija, presinkope, sinkope i iznenadne hipotenzije. U 25% pacijenata

prvi znak PE je iznenadna smrt. Hemodinamski nastabilnost je rijetka, ali navažnija forma kliničke prezentacije i ukazuje na centralnu ili ekstenzivnu emboliju pluća sa značajno smanjenom hemodinamskom rezervom. U takvim slučajevima često dolazi do razvoja sinkope i simptoma u vidu insuficijencije desnog srca. U određenom broju slučajeva PE može biti i asimptomatska ili se otkriti slučajno tokom dijagnostičke obrade nekog drugog oboljenja.<sup>1,3</sup>

Skrining na plućnu emboliju svakog pacijenta koji ima bol u grudima i dispneju nepotreban je i skup. Zato je razvijen sistem kriterijuma koji isključuju plućnu emboliju – Pulmonary embolism Rule-out Criteria (PERC), koji se sastoji od osam kliničkih znakova koji sa sigurnošću isključuju emboliju. Klasifikacija bolesnika sa suspektnom PE u različite kategorije omogućava i postojanje pretestova vjerovatnoće koji oslikavaju stvarnu prevalencu PE. Neki od najčešćih testova su Wells-ovi kriterijumi i revidirano Geneva pravilo.<sup>2,4</sup> Dijagnostika PE se zasniva na simptomima, znacima i faktorima rizika za PE kao i na mogućnosti provođenja različitih testova, među kojima su laboratorijske analize: D-dimer kao početni korak u postavljanju dijagnoze PE kod ambulantnih pacijenata i pro-BNP čije povišene vrijednosti su pokazatelj težine disfunkcije desne komore. Ostale dijagnostičke metode su: EKG, radiografija grudnog koša, CT angiografija kao zkatni standard za postavljanje dijagnoze PE, potom perfuzijska/ventilacijska scintigrafija, NMR angiografija, ultrazvuk. Korisnost ultrazvuka se posebno ističe kod pacijenata koji su hemodinamski nestabilni, u šoku ili hipotenzivni, te se dijagnoza mora postaviti „uz krevet“ pacijenta. Pomoću ultrazvuka se mogu vidjeti dilatacija desnog srca, ugrušci u desnom srcu ili plućnoj arteriji, McConnel-ov znak (smanjena kontraktilnost slobodnog zida desne komore u poređenju sa apeksom desne komore), disfunkcija DK, zaravnjen intraventrikularni septum.<sup>1,2,4</sup>

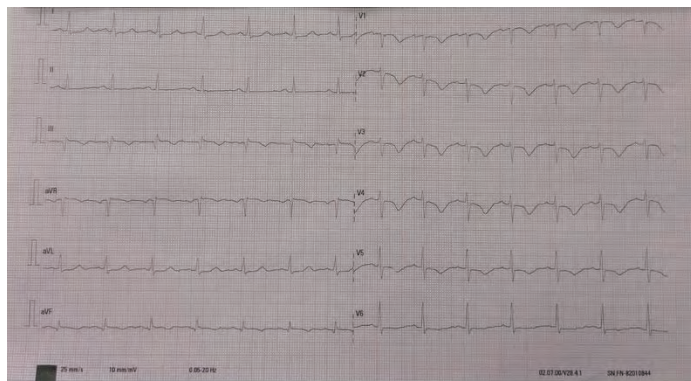
Inicijalni pristup bolesniku kod koga sumnjamo na PE trebao bi biti usmjeren na stabilizaciju bolesnika dok se ne postavi definitivna dijagnoza, a on podrazumijeva respiratornu i hemodinamsku podršku. Liječenje je prije svega antikoagulantno i trombolitičko uz moguću primjenu i određenih hirurških postupaka kao što su embolektomija i ugradnja vena cava inferior filtera.<sup>1,2,5</sup>



### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja životne dobi 70 godina, prvi put se javlja u Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog tegoba u vidu gušenja, slabosti i malaksalosti, povraćanja u nekoliko navrata, bolova u epigastrijumu, kratko gubila svijest. Navedene tegobe su bile prisutne prethodna tri dana, a intenzivirale su se zadnjih par sati. Od ranije liječi hipertenziju, ima hronični

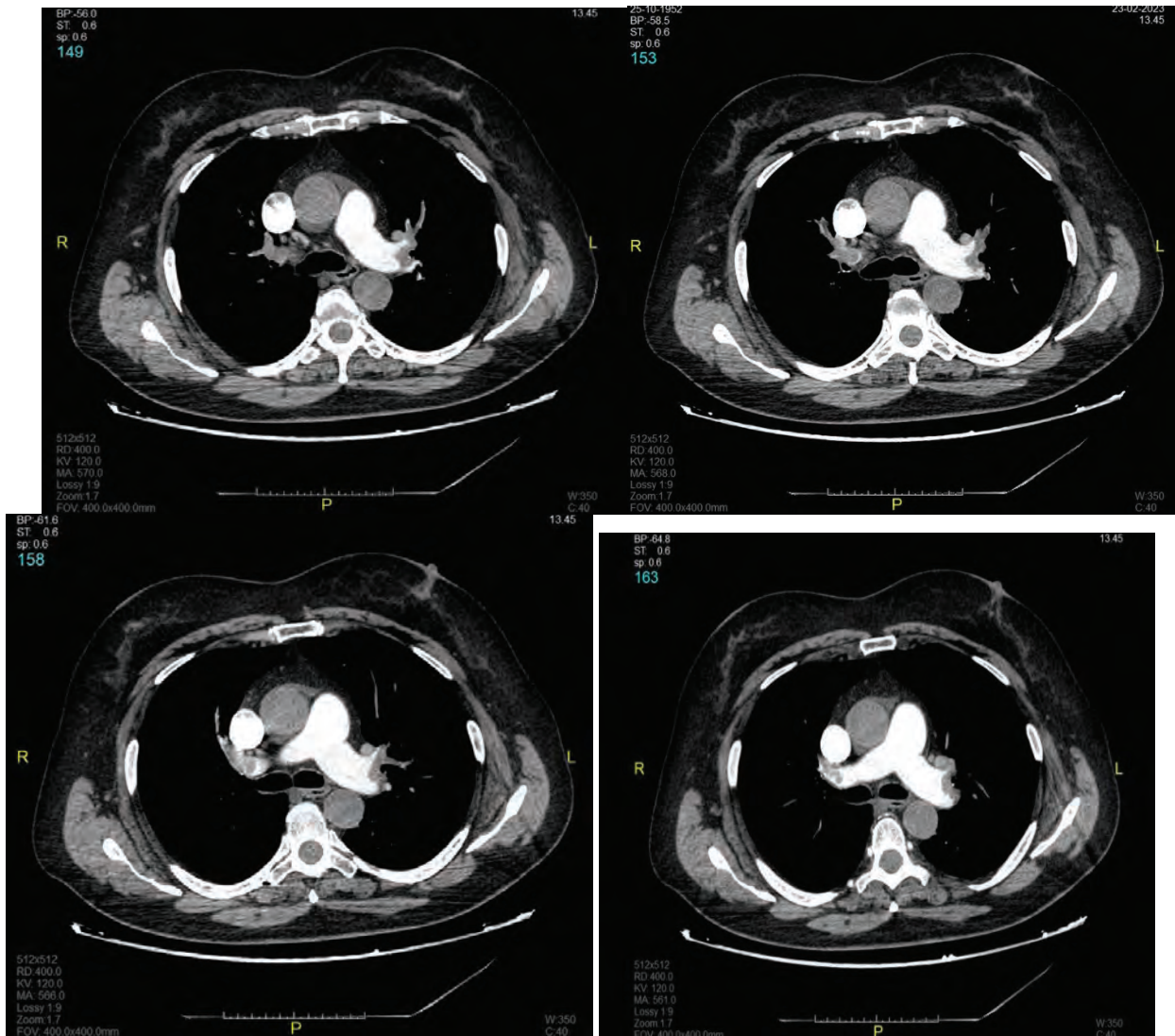
erozivni gastritis sa hijatalnom hernijom. Negira alergije na hranu i lijekove, nije pušač i ima negativnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularne bolesti. Navodi da je u posljednje vrijeme bila pod velikim stresom, a daje podatak i o putovanju na dužoj relaciji. Pri inicijalnom pregledu pacijentkinja je bila blijeda, preznojena, dispnoična sa prethodno navedenim tegobama. U sklopu dijagnostičke obrade u Urgentnom centru uradi se EKG sa sljedećim nalazom: sinus ritam, frekvencija 110/min, normogram, depresija ST segmenta u D1, D2, AVL, V4-V6, negativan T u D3, AVF i prekordijalnim odvodima



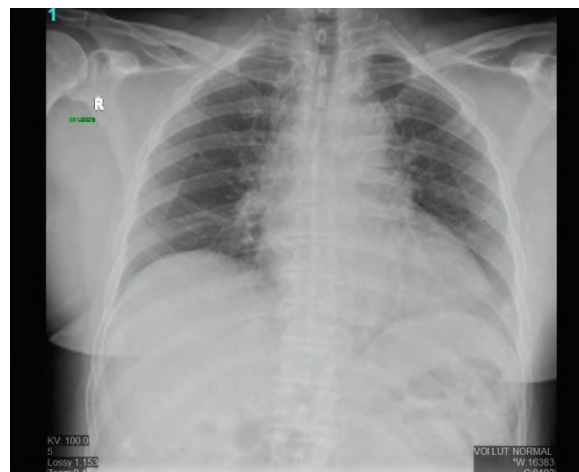
Slika 1: EKG

Iz gasnih analiza pH 7.10, pCO<sub>2</sub> 29 mmHg, pO<sub>2</sub> 84,3 mmHg, HCO<sub>3</sub> 10.2 mmol/l, BE – 16.9 mmol/l, laktat 10.76mmol/l, GUK 26.9mmol/l, sO<sub>2</sub> 94.3%; a iz laboratorijskih analiza dobiju se vrijednosti D-dimera 10000ng/ml (ref. do 500ng/ml) i troponina 601pg/ml. Odmah se postavi indikacija za hitnu CT

angiografiju toraksa na kojoj je opisano: „Na račvama obe glavne plućne arterije veće trombotske mase koje, gotovo u cjelosti, opstruiraju plućnu cirkulaciju.“ Nakon inicijalnog zbrinjavanja i dijagnostičke obrade pacijentkinja je primljena u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane.



Slika 2: CT angiografija



Slika 3: RTG srca i pluća



Po prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane pacijentkinja je spojena na kompletan neinvazivni respiratorni i hemodinamski monitoring pri čemu je bila svjesna, adekvatna, disala spontano uz kiseoničnu suplementaciju preko kiseonične maske sa protokom od 5L/min, tahidispnoična. Hipotenzivna, tahikardna, afebrilna. Auskultatorno nad plućnim parenhimom normalan disajni šum. Akcija srca ritmična, tonovi jasni, šum se ne čuje. Abdomen iznad ravnih grudnog koša, mek pri palpaciju, bezbolan, čujne peristaltike. Blijeda, ekstremiteti bez edema, izraženi varikoziteti desne noge. Plasira se terapijski centralni venski kateter. U gasnoj analizi na prijemu: pH 7.23, pCO<sub>2</sub> 5.8 kPa, pO<sub>2</sub> 3.8 kPa, HCO<sub>3</sub> 18.0 mmol/l, BE – 9.6 mmol/l, GUK 14.3 mmol/L, laktat 4.8 mmol/L. U laboratorijskim analizama nađu se povišene vrijednosti D-dimera 46.50 mg/L. U EKG zapisu evidentni znaci opterećenja desnog srca S1Q3T3. Uradi se orijentacioni ultrazvuk sa sljedećim nalazom: desna komora veća od lijeve komore, zaravnjen septum, nekolapsibilna donja šuplja vena.

U terapijskom protokolu ordiniran trombolitik – rekombinantni aktivator plazminogena (rtPA) po šemi 10mg bolus, a potom 90mg tokom 2h. Tokom primjene trombolitičke terapije dolazi do razvoja hipertenzije te se ordinira antihipertenziv iz grupe alfa blokatora. Na dalje je uključena kontinuirana infuzija nefrakcionisanog heparina, čija je doza korigovana prema vrijednostima aPTT-a (ciljne vrijednosti 50-70s). Uz antikoagulantnu terapiju uključeni su još i infuzione otopine, ulkus profilaksa, antibiotska terapija. Zbog nejasne etiologije i situacije uzrokovane pandemijom Covid19, urađeno je testiranje na kovid infekciju, koje je bilo negativno. Uradi se RTG srca i pluća koji pokaže uredan intratorakalni status.

Narednog dana hospitalizacije, a po stabilizaciji stanja, pacijentkinja je premještena u Kliniku za kardiologiju, odjeljenje koronarna jedinica, radi nastavka liječenja i dodatne dijagnostičke obrade. Ehokardiografski se registruju srčane šupljine normalnih dimenzija, očuvane ukupne sistolne funkcije, ejijska frakcija procijenjena na 60%. Nisu registrovani segmentni ispadi kinetike zidova lijeve komore. U prilog tome i nalaz NT-pro BNP 82.2 pg/ml. Kontrolni D-dimer je bio 2.65 mg/L. Uradi se Color dopler vena donjih ekstremiteta na kome nisu nađeni znaci tromboze dubokih vena

donjih ekstremiteta. Pacijentkinja se oporavljena osmog dana liječenja otpušta na kućno liječenje uz preporuke za dalji higijensko dijetetski režim ishrane, peroralnu antikoagulantnu terapiju rivaroksabanom u dozi od 15mg 2x1 13 dana, potom 20mg 1x1 do kontrole kardiologa za mjesec dana.

Na kontrolnom pregledu pacijentkinja svjesna, adekvatna, kardiopulmonalno kompenzovana, navodi da redovno uzima propisanu terapiju, negira tegobe. U EKG-u: sinus ritam, frekvence 75/min., redukovan R u D3. Preporučena nastavak peroralne antikoagulantne terapije rivaroksabanom u dozi od 20mg jednom dnevno do kontrole za 4-5 mjeseci.

## DISKUSIJA

Plućna tromboembolija je čest poremećaj plućne cirkulacije koji se najčešće manifestuje nespecifičnim simptomima i kliničkim znacima. To je takođe hitno medicinsko stanje koje, ako se ne dijagnostikuje i ne liječi na vrijeme može imati smrtonosan ishod. Prema Smjernicama Evropskog kardiološkog društva iz 2019. godine, procjena pacijenata sa PTE provodi se na osnovu hemodinamskog stanja na prijemu u bolnicu, tj. na temelju podjele pacijenata na hemodinamski stabilne i nestabilne. Pacijentkinja opisana u ovom prikazu slučaja klinički se prezentovala znacima početnog kardiogenog šoka, na terenu masivne plućne tromboembolije verifikovane CT angiografijom, a u prilog tome govore i EKG zapis, ultrazvučni pregled i specifične laboratorijske analize.<sup>1,4</sup>

Inicijalni pristup pacijentu kod koga sumnjamo na PE treba biti usmjeren na stabilizaciju pacijenta dok se ne postavi definitivna dijagnoza. Suportivno liječenje podrazumijeva: respiratornu podršku kiseoničnom suplementacijom, ili mehaničkom ventilacijom, zatim hemodinamsku podršku koja se sprovodi primjenom intravenskog fluida ali „restriktivno“ zbog činjenice da volumno opterećenje uzrokuje prekomjernu dilataciju desne komore, što vodi do dalje progresije insuficijencije desnog srca. Hemodinamska podrška podrazumijeva i primjenu vazopresorne terapije radi postizanja adekvatne perfuzije. Uglavnom se koristi noradrenalin, sljedeći lijek izbora je dobutamin. U



svrhu smanjenja respiratornog rada mogu se ordinirati lijekovi iz grupe opioida (morfin) ili kod pojave febrilnosti antipiretici. Kod hipertenzivnih pacijenata indikovana je primjena antihipertenziva. Obzirom na sve navedeno kod naše pacijentkinje ordinirana je trombolitička terapija, uzimajući u obzir apsolutne kontraindikacije kao i moguća neželjena dejstva iste. Na osnovu anamneze i sprovedenih dijagnostičkih procedura mišljenja smo da je etiologija nastale plućne embolije kod pacijentkinje multifaktorijalna.<sup>1,3,5</sup>

### ZAKLJUČAK

Plućna tromboembolija je često i po život opasno oboljenje. To je stanje koje zahtjeva brzu i adekvatnu dijagnostiku i tretman, obzirom na visoku stopu mortaliteta. Postoji više dijagnostičkih procedura koje mogu pomoći u postavljanju dijagnoze, a zlatni standar je CT angiografija plućnih arterija. Pravovremena i brza primjena trombolitičke terapije je ključna za zbrinjavanje pacijenata sa masivnom PE, naročito kod hemodinamski nestabilnih. Kada je vjerovatno da će šok uzrokovati smrt prije nego što trombolitici počnu djelovati na otapanje ugruška ili je sistemska

primjena trombolitičkih sredstava kontraindikovana potrebno je razmotriti hiruršku embolektomiju, a kod rekurentne PE treba uzeti u obzir i ugradnju vena cava inferior filtera. Posebno je važan kontinuirani monitoring vitalnih parametara, kao i multidisciplinarni pristup u liječenju ovih pacijenata.

### LITERATURA

1. Kovačević P. Osnovi intenzivne medicine. Medicinski fakultet u Banjoj Luci, Udruženje intenzivista za nehirurške grane. Banja Luka. 2022, 3.5 307;
2. Stavros V.K. Guy M. i ostali. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal (2020) 41, 543-603;
3. Vrhovac B. Interna medicina. Naklada lijevak. Zagreb. 2008. 420-620;
4. Konstantinides SV. Meyer G. Becatini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the ESC. Eur Respir J 2019, 54;
5. Kabrhel C. Jaff MR. Channick RN. et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team. Chest 2013, 144:1738;

**Summary:** Pulmonary embolism (PE) is a common and potentially fatal disease. Due to the non-specific clinical picture, despite the progress of diagnostic methods, it is often detected late or remains unrecognized. If left untreated, the overall mortality is thought to be around 30% compared to patients treated with anticoagulant therapy where the mortality is around 2-11% depending on the severity of the clinical picture. The very outcome of the treatment depends on the speed of the applied therapy. This paper presents the case of an adult patient who came to the UKC RS Emergency Center due to complaints in the form of suffocation, weakness and malaise, vomiting, pain in the epigastrium and short-term loss of consciousness. Based on the clinical picture, high D-dimer values and ECG, pulmonary embolism is suspected, and the diagnosis is confirmed by CT angiography. Due to hemodynamic instability and initial signs of shock, the patient is hospitalized in the Intensive Care Medicine Clinic for non-surgical branches. Along with respiratory and hemodynamic support, thrombolytic therapy was applied.

**Key words:** pulmonary embolism, thrombolytic therapy, intensive care unit

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup> Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Kontakt osoba: Dragana Mihaljčić ; Kontakt telefon: +38765807321

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, UKC RS

E-mail: dragana.mihaljčić@kc-bl.com



## PRIKAZ SLUČAJA PACIJENTA OBOLJELOG OD TUBERKULOZE PLUĆA KOMPLIKOVANE PLUĆNOM EMBOLIJOM, KOINFEKCIJOM KLEBSIELLE XDR I SPONTANIM PNEUMOTORAKSOM

CASE REPORT OF A PATIENT SUFFERED FROM PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED  
BY PULMONARY EMBOLISM, KLEBSIELLA XDR CO-INFECTION AND SPONTANEOUS  
PNEUMOTORAX

Jovana Letić<sup>1</sup>, Tamara Meničanin-Jakovljević<sup>1</sup>, Dajana Bera<sup>1</sup>, Dragana Vranješ-Gaćić<sup>1</sup>, Vanja  
Mihčić<sup>1</sup>

*Tuberkuloza predstavlja zarazno oboljenje koju uzrokuju bakterije iz roda Mycobacterium, prvenstveno soj Mycobacterium tuberculosis. Prema Svjetskoj Zdravstvenoj organizaciji (WHO) tuberkuloza i dalje predstavlja veliku prijetnju zdravstvenom sistemu sa procjenjenih 10,6 miliona dijagnostikovanih slučajeva tuberkuloze u 2021. godini, kao i 1,6 miliona prijavljenih smrtnih slučajeva u 2021. godini (1). U ovom radu je prikazan pacijent D.J. koji je bio hospitalizovan u Klinici za plućne bolesti Univerzitetskog Kliničkog centra u Banjoj Luci u periodu od aprila do juna 2022. godine. Javio se sa simptomima u vidu kašlja, malaksalosti, noćnog preznojavanja i gubitka tjelesne težine. Radiološka dijagnostika je potvrdila prisustvo obostranih konsolidacija u plućnom parenhimu koje odgovaraju specifičnom procesu. Tokom hospitalizacije inicijalno i u više navrata je analiziran sputum na acidoalkoholrezistentne bacile (BK), nalazi pristigli pozitivni a nakon toga i kultura po Levenštajnu (Low). U daljem toku hospitalizacije osnovna bolest se komplikuje plućnom embolijom potvrđenom CT angiografijom toraksa, koinfekcijom Klebsiella XDR senzitivnom na Tygeciklin a potom i spontanim pneumotoraksom. Pacijent je liječen četvornom ATL terapijom, antikoagulantnom terapijom po šemi za plućnu emboliju, Tygeciklinom, oksigenom terapijom kao i ostalom simptomatsko-suportivnom terapijom. Zbog prisustva parcijalnog pneumotoraksa desno, plasira se torakalni dren od strane torakalnog hirurga. Po otpustu dolazi do konverzije sputuma na BK, negativizacije sputuma na kulturu i antibiogram, ali se pacijent zbog neadekvatne reekspanzije pluća otpušta kući sa torakalnim drenom. Po završetku šestomjesečnog režima, ATL terapija se isključuje, odstrani se torakalni dren, te se pacijent naruči na redovne kontrolne preglede pulmologa i torakalnog hirurga.*

**Ključne riječi:** tuberkuloza, plućna embolija, pneumotoraks

### UVOD

Pacijent D.J. starosne dobi 60 godina, hospitalizovan u Kliniku za plućne bolesti u aprilu mjesecu prošle godine zbog sumnje na postojanje specifičnog procesa u plućnom parenhimu.

Tegobe počele unazad tri mjeseca u vidu slabosti, malaksalosti, gubitka na tjelesnoj masi, povišene tjelesne temperature naročito u noćnim satima te povremenog iritativnog kašlja. Navodi i izrazito oslabljen apetit. Anamnestički navodi da ne koristi redovnu terapiju te je do sada bio potpuno zdrav.

Urađene su standardne laboratorijske pretrage koje ukažu na povišene vrijednosti parametara upale (Le 13.8 CRP 71.1 Pct 0.65 LDH 279) i anemiju (Er

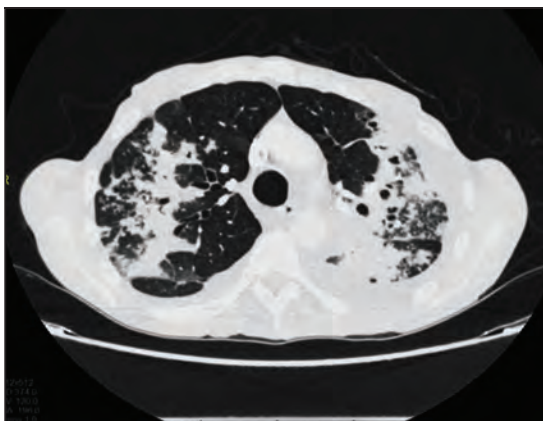
3.73 Hgb 100 Hct 0.33) te RTG srca i pluća na kom se opiše postojanje konsolidacija specifične etiologije obostrano u donjim i srednjim plućnim poljima izraženije lijevo i manjim djelom u apikalnim segmentima gornjih plućnih polja.



**Slika 1:** RTG PA učinjen 05.04.2023. godine na kome se opiše postojanje konsolidacija specifične etiologije obostrano u donjim i srednjim plućnim poljima izraženije lijevo i manjim djelom u apikalnim segmentima gornjih plućnih polja; Zavod za kliničku radiologija UKC RS.

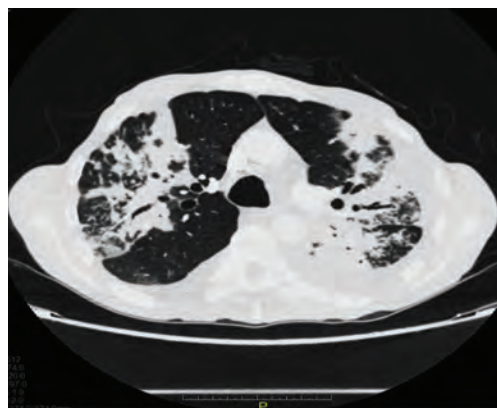
Po prijemu se obradi mikrobiološki, uzmu se sputumi na kulture i antibiogram te na BK i Low. Prvi sputum na BK pristigne pozitivan dana 07.04. zatim i drugi dana 08.04. Pacijent senzitivna na prvu liniju antituberkulotika te se uključi četvorna ATL terapija. U toku hospitalizacije pristigne i nalaz kulture po Low pozitivan.

Radi bolje radiološke vizuelizacije plućnog parenhima uradi se CT grudnog koša kojim se verifikuju obostrani pleuralni izlivi te multiple zone konsolidacije koje zahvataju 50% plućnog parenhima obostrano. Nakon toga se učini dijagnostička pleuralna punkcija pri čemu se pleuralni punktati pošalje na biohemijsku, mikrobiološku te citološku analizu. Biohemijska dijagnostika potvrdila je prisustvo transudata, citološka obrada nije ukazala na postojanje tm ćelije a samom mikrobiološkom obradom nismo izolovali specifičnog uzročnika.



**Slika 2:** KT toraksa učinjen 14.04.2023. godine na kojem se opisuju multiple obostrane konsolidacije plućnog parenhima koje zahvataju 50% plućnog parenhima, obostrano prisutan pleuralni izliv te uvećane limfatike paratrahealno desno; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS.

U daljem toku liječenja dolazi do produbljenja respiratorne insuficijencije, verifikuje se tahikardija a pacijent navodi povremena probadanja u grudnom košu. Uradi se EKG zapis kojim se verifikuje sinus ritam sa prosječnom frekvencijom rada srca oko 120/min, arterijski astrup kojim se bilježi parcijalna respiratorna insuficijencija te kontrolni laboratorijski nalazi koji detektuju povišene vrijednosti D-dimera (16.7 mg/l). Istog dana uradi se CT po programu za plućnu emboliju koji verifikuje segmentnu plućnu emboliju za lateralni i posteriorni segment donjeg režnja desnog plućnog krila. U postojeću terapijsku šemu uvede se niskomolekularni heparin u terapijskoj dozi.



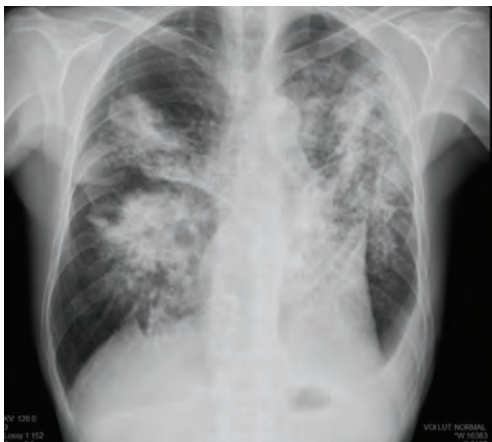
**Slika 3:** CT po programu za plućnu emboliju urađen 20.04. koji opiše postojanje trombnih masa u granama za lateralni i posteriorni segment donjeg režnja desnog plućnog krila; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS.

I pored uvedene ATL terapije pacijent je i dalje febrirao. Urade se kontrolni laboratorijski nalazi kojim se verifikuje porast upalnih parametara, RTG srca i pluća koji opiše homogenija i progresivnija zasjenjena u odnosu na predhodni radiografski nalaz a zatim se uradi i ponovna mikrobiološka obrada sputuma. Iz kontrolni bakterioloških pregleda sputuma izoluje se *Klebsiella XDR* senzitivna na Tigeciklin. Konsultuje se infektolog i klinički farmakolog koji odobre uvođenje antibiotika na kojeg je novootrikveni uzročnik pokazao senzitivnost.



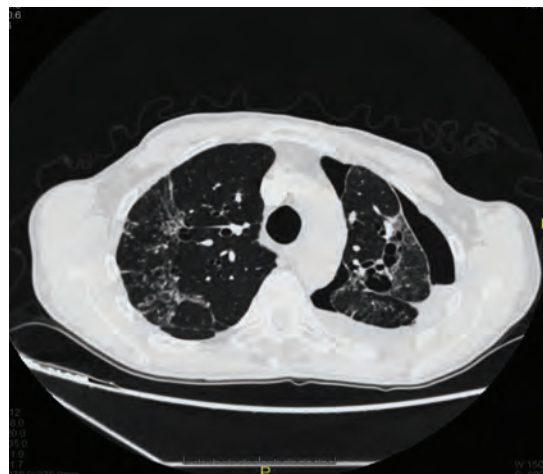
**Slika 4:** RTG srca i pluća urađen 18.04.2022. godine na kojem se opišu masivne konsolidacije plućnog parenhima koje zahvataju veći dio srednjih i dijelom gornjih plućnih polja koje su homogenije i progresivnije u odnosu na predhodni radiografski nalaz; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS.

U daljem toku hospitalizacije i dalje zaostaje parcijalna respiratorna insuficijencije bez mogućnosti odvajanja od kiseonične suplementacije. Uradi se kontrolni RTG srca i pluća koji opiše postojanje parcijalnog pneumotoraksa uz lateralni torakalni zid gornjeg plućnog polja desno. Konsultuje se torakalni hirurg koji plasira torakalni dren.

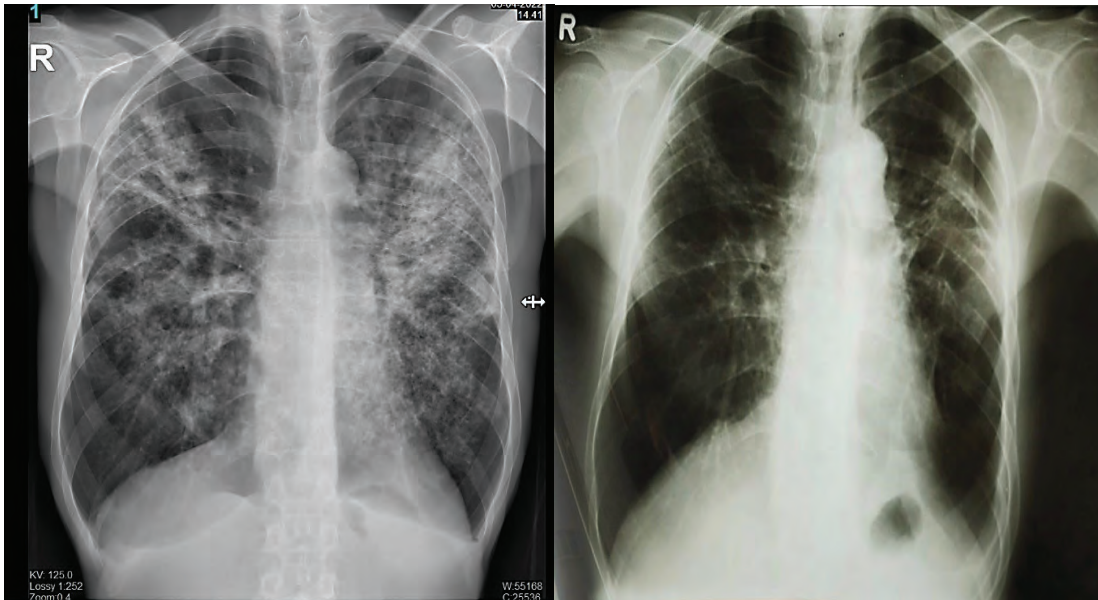


**Slika 5:** RTG srca i pluća urađen 10.05. na kojem se opiše ovalna zona povišene transparencije uz lateralni torakalni zid gornjeg plućnog polja desno u prilog parcijalnog pneumotoraksa; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS.

Pacijent se nakon tri mjeseca hospitalizacije a po prispjeću negativnih sputuma na BK te subjektivnog i objektivnog poboljšanja otpušta na kućno liječenje. Zbog neadekvatne reekspanzije plućnog parenhima, pacijent biva otpušten sa torakalnim drenom. Redovno praćen ambulantno od strane torakalnog hirurga te mu se dana 04.08. odstrani torakalni dren. Po završetku šestomjesečnog režima liječenja ATL terapijom, pacijent dana 17.10.2022. godine dolazi na kontrolni pregled u pulmološku ambulantu, donosi negativne nalaze sputuma na BK i Low te mu se isključi ATL terapija. Liječenje plućne embolije trajalo je ukupno šest mjeseci, prvobitno terapijskom dozom niskomolekularnog heparina a potom je uveden oralni antikoagulans. U aprilu mjesecu tekuće godine dolazi na redovnu kontrolu u pulmološku ambulantu, pri čemu je subjektivno bez tegoba te prilaže uredne kontrolne laboratorijske nalaze i RTG srca i pluća. Sledeća kontrola je zakazana za jun mjesec tekuće godine.



**Slika 6:** CT toraksa učinjen 04.10.2022. godine kada se pacijentu nakon šestomjesečnog režima a po konverziji sputuma na BK i Low, isključi ATL terapija; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS



Slika 7: lijevo RTG srca i pluća urađen na dan prijema; desno kontrolni RTG srca i pluća sa posljednje kontrole u aprilu mjesecu 2023. godine; Zavod za kliničku radiologiju UKC RS.

### DISKUSIJA:

U radu je prikazan pacijent u ranim šezdesetim godinama koji se javio u pulmološku ambulantu zbog povremenih epizoda febrilnosti, kašlja te gubitka na tjelesnoj masi. Dijagnozu tuberkuloze postavili smo na osnovu laboratorijskih, radiološki te mikrobioloških obrada sputuma. Antibiogram je pokazao senzitivnost na prvu liniju anitituberkulotika koje smo uveli u terapijsku šemu. U daljem toku hospitalizacije primarno oboljenje se komplikuje pojavom plućne embolije koju smo potvrdili KT angiografijom toraksa. Povezanost plućne embolije sa tuberkulozom pluća prvi put je objavljena u Morganovoj opservacionoj studiji koja je pokazala da je učestalost plućne embolije sa plućnom tuberkulozom bila 23.4% u poređenju sa 23.1 % slučajeva plućne embolije u nizu od 634 urađene obdukcije (2). Retrospektivna studija objavljena 2019. godine rađena u medicinskom centru Boramae u Seulu, obuhvatala je 7905 pacijenata kojima je postavljena dijagnoza i tuberkuloze i plućne tromboembolije. Studija je pokazala da je 49 pacijenata (0.6%) imalo plućnu emboliju, duboku vensku trombozu ili oboje u vrijeme i poslije postavljanja dijagnoze tuberkuloze (3). Dana 20.04. iz sputuma se izoluje Klebsiella XDR koja dodatno klinički i radiološki pogoršava stanje pacijenta, te mu se zajedno sa ATL terapijom

uvede i Tigeciklin. Koinfekcija Mycobacterium tuberculosis i Klebsiella se smatra jednom od najsmrtonosnijih kombinacija sa visokom stopom mortaliteta, posebno ako postoji kašnjenje u dijagnozi i pravilnom liječenju (4). Studija koja je sprovedena u Japanu 2016. godine pokazala je da je Klebsiella na drugom mjestu uzročnika koinfekcija udruženih sa tuberkulozom (5). U daljem toku liječenja redovnim radiološkim praćenjem promjena u plućnom parenhimu verificovali smo postojanje parcijalnog pneumotoraksa desno. Konsultovali smo torakalnog hirurga koji plasira torakalni dren. Procjena učestalosti spontanog pneumotoraksa povezanog sa aktivnom tuberkulozom je svega 1-2%. (6). Pretražujući dostupnu literaturu nismo pronašli nijedan slučaj koji je u sklopu aktivne tuberkuloze imao sekundarne manifestacije u vidu plućne embolije, pneumotoraksa i koinfekcije Klebsiellom XDR. Tuberkuloza je oboljenje koje i dalje predstavlja veliku prijetnju zdravstvenom sistemu, a prema WHO se smatra trinaestim vodećim uzročnikom smrtnosti širom svijeta. Bosna i Hercegovina je zemlja sa umjerenim rizikom od razvoja tuberkuloze u populaciji završavajući se na 25 slučajeva na 100.000 ljudi u 2021.godini (7). Pored brojnih sekundarnih komplikacija koje su se pojavile u sklopu primarne tuberkuloze iz prikazanog slučaja dobili smo pozitivan terapijski ishod liječenja. Pacijent je liječen prvom linijom



ATL terapije ukupno šest mjeseci kao i antikoagulantnom terapijom ukupno šest mjeseci. Neophodno je naglasiti socioekonomsku komponentu slučaja, gdje se pacijent u izuzetno lošim materijalnim uslovima brinuo o nepokretnoj majci i bratu sa dijagnozom mentalne retardacije, sve do momenta hospitalizacije. Poslije hospitalnog liječenja redovno je praćen od strane pulmologa i torakalnog hirurga pri čemu je objektivno i subjektivno bio bez većih tegoba. Nadalje pacijent će biti redovno pod kontrolom pulmologa pri čemu je sledeća kontrola zakazana za jun mjesec tekuće godine.

#### LITERATURA:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Ekukwe NC, Bain LE, Jingi AM, Sylvia K, Mintom P, Menanga A. Bilateral pulmonary embolism in a patient with pulmonary tuberculosis: a rare association in Yaounde, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2014; 17: 262.
3. Ha H, Kim KH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim JS, Kim DK, Choi IS, Chung HS, Lim HJ. Thromboembolism in Mycobacterium tuberculosis Infection: Analysis and Literature Review. *Infect Chemother*. 2019 Jun;51(2):142-149. doi: 10.3947/ic.2019.51.2.142. PMID: 31270993; PMCID: PMC6609750.
4. Hossain, H. T, Noor, N. Akhter, S, Ahmed, M, & Islam, Q. T. (2022). Co-infection by Mycobacterium Tuberculosis and Klebsiella Pneumoniae in an Elderly Male with Multiple Co-morbidities: A Rare Entity With High Mortality. *Bangladesh Journal of Medicine*, 34(1), 52–57. <https://doi.org/10.3329/bjm.v34i1.63428>
5. Ishikawa S, Igari H, Yamagishi K, Takayanagi S, Yamagishi F. Microorganisms isolated at admission and treatment outcome in sputum smear-positive pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019 Jan 1;25(1):45-9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.10.005>. PMID: 30414723
6. Briones-Claudett KH, Briones-Claudett MH, Posligua Moreno A, Estupiñan Vargas D, Martinez Alvarez ME, Grunauer Andrade M. Spontaneous Pneumothorax After Rupture of the Cavity as the Initial Presentation of Tuberculosis in the Emergency Department. *Am J Case Rep*. 2020 Mar 20;21:e920393. doi:10.12659/AJCR.920393. PMID: 32193366; PMCID: PMC7117856.
7. <https://knoema.com/atlas/Bosnia-and-Herzegovina/Incidence-of-tuberculosis>



---

### Summary

*Tuberculosis is an infectious disease caused by bacteria from the Mycobacterium genus, primarily the Mycobacterium tuberculosis strain. According to the World Health Organisation (WHO), tuberculosis still remain a major threat to the health system with an estimated 10.6 milion diagnosed cases of tuberculosis in 2021, as well as 1.6 milion reported deaths in 2021 (1). This paper presents the patient D.J. who was hospitalized in the Clinic for Pulmonary Diseases of the University Clinical Center in Banja Luka in the period from April to June 2022. He presented with symptoms in the form of cough, malaise, night sweats and weight loss. Radiological diagnostics confirmed the presence of bilateral consolidations in the lung parenchyma that correspond to a specific process. During the hospitalization, the sputum was initially and repeatedly analyzed for acid-alcohol-resistant bacilli (BK), the findings were positive, and then the culture also according to Levensteion (Low). In the further course of hospitalization, the underlying disease was complicated by pulmonary embolism confirmed by CT angiography of the thorax, co-infection with Klebsiella XDR sensitive to Tygecyclyne and then by spontaneous pneumothorax. The patient was treated with quadruple ATL, anticoagulant therapy according to the scheme for pulmonary embolism, Tygecyclyne, oxygen therapy and other symptomatic-supportive therapy. Due to the presence of a partial pneumothorax on the right, a thoracic drain is placed by the thoracic surgeon. After discharge, the sputum is converted to BK, the sputum is negative for culture and antibiogram, but the patient is discharged home with a thoracic drain due to inadequatened re-expansion of the lungs. At the end of six month regimen, ATL therapy is turned off, the thoracic drain is removed, and the patient is scheduled for regular follow-up examinations by a pulmonologist and thoracic surgeon.*

*Key words: tuberculosis, pulmonary embolism, pneumothorax*

---

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za plućne bolesti

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

<sup>1</sup>University clinical center of the Republic of Srpska, Lung Disease Clinic

<sup>2</sup>Faculty of Medicine Banja Luka



## INTEGRATIVNI PRISTUP LEČENJU OBOLJENJA RESPIRATORNOG TRAKTA

INTEGRATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT DISEASES

Ljiljana Bajić Bibić<sup>1</sup>

**Sažetak:** Integrativna medicina uključuje primenu, zasebno ili zajednički, najboljih mogućih medicinskih tretmana u cilju isceljenja pacijenta. Ona je spoj klasične i komplementarne medicine sa ciljem da njihovom kombinacijom lekari pacijentu pruže najbolje mogućnosti lečenja. Većina komplementarnih medicinskih grana ima holistički pristup pacijentu, što znači da pri dijagnostici i određivanju terapije pacijenta tretira kao celinu, podjednako uvažavajući mentalne, emocionalne i fizičke simptome. Po definiciji SZO (WHO) svaka osoba ima demokratsko pravo da koristi sve proverene metode lečenja u cilju poboljšanja svog zdravlja, a dužnost društva je da obezbedi regulativu i zaštitu pojedinca od mogućih zloupotreba u bilo kom pravcu. Pored klasičnog pristupa lečenju, sledeće komplementarne grane medicine imaju značajnu ulogu u lečenju respiratornih oboljenja: homeopatija, akupunktura i kvantna medicina. Pri dijagnostici i određivanju terapije neophodno je da terapeut, osim primene znanja iz svoje komplementarne oblasti, uvažava sve ostale medicinski relevantne nalaze i procedure, kako bi sveukupno procenio klinički status pacijenta i napravio plan terapije i praćenja-kontrola. Integrativna medicina je budućnost medicinske prakse. Svaki pristup lečenju treba da bude sveobuhvatan, stručan, individualan i prilagođen pacijentovom kompletnom psihofizičkom statusu.

**Ključne reči:** integrativna medicina, komplementarna medicina, holizam, respiratorna oboljenja

### UVOD

Pojačano opšte interesovanje za druge metode lečenja, dopunske, komplementarne i tradicionalne, fenomen je našeg vremena. Ono je nastalo kao posledica otuđenja sistema klasične medicine od bolesnika kao ličnosti i viđenja pacijenta kao mehaničnog objekta dijagnostičkih i terapijskih procedura. Većina komplementarnih medicinskih grana ima holistički pristup pacijentu, što znači da pri dijagnostici i određivanju terapije pacijenta tretira kao celinu, podjednako uvažavajući mentalne, emocionalne i fizičke simptome. To je medicinska praksa koja reafirmiše odnos lekara i pacijenta, fokusira se na celokupnu ličnost pacijenta i koristi odgovarajuće terapijske pristupe i metode kako bi postigla optimalne rezultate u lečenju.

### DEFINICIJA

Integrativna medicina je pravac u medicini koji uključuje primenu, zasebno ili zajednički, najboljih mogućih medicinskih tretmana u cilju isceljenja pacijenta. Ona je spoj klasične (konvencionalne) i komplementarne medicine (često nazvane

„alternativne“) sa ciljem da njihovom kombinacijom lekari pacijentu pruže najbolje mogućnosti lečenja iz više oblasti medicinske terapije. Znači, integrativna medicina uključuje, pored klasične medicine, i komplementarne medicinske sisteme prilagođavajući ih svakom pacijentu ponaosob i koristeći najsigurniji, najmanje invazivni i najekonomičniji pristup, objedinjujući ih u holističko razumevanje individue. Podrazumeva se da se pri tome uvažavaju svi relevantni nalazi i procedure.

Ljiljana Bajić-Bibić, Nedeljka Gvozdencića 5, Novi Beograd, R. Srbija, tel. 00381621794952, [ljilja.bibic@gmail.com](mailto:ljilja.bibic@gmail.com)

Po definiciji SZO (WHO) svaka osoba ima demokratsko pravo da koristi sve proverene metode lečenja u cilju poboljšanja svog zdravlja, a dužnost društva je da obezbedi regulativu i zaštitu pojedinca od mogućih zloupotreba u bilo kom pravcu. Zato je upoznavanje sa komplementarnim metodama lečenja preduslov kako za pacijente tako i za lekare, kako bi na najbolji način koristili metode lečenja koji ispunjavaju napred navedene preduslove.



## INTEGRATIVNA MEDICINA U SVETU

U svetu postoji veliki broj medicinskih centara koji imaju odseke za integrativnu medicinu u kojima se obavlja edukacija lekara iz različitih komplementarnih medicinskih oblasti, naučna ispitivanja i studije, kao i konsultacije sa pacijentima. Jedan od dva najveća takva centra u Evropi je „Charité – Univerzitetska bolnica u Berlinu (koja je jedna od najvećih nemačkih medicinskih ustanova i koja obuhvata 100 klinika i naučnih instituta) koja ima jedinicu za istraživanje komplementarne i integrativne medicine. Druga najveća ustanova je „Karolinski institut“ iz Švedske (Nobelova Skupština ovog instituta odlučuje o dodeli Nobelove nagrade za medicinu i fiziologiju). U Velikoj Britaniji još od 1849. godine postoji „Royal London Homeopathic Hospital“ koja je 2010. godine preimenovana u „Royal London Hospital for Integrated Medicine“. U sklopu „University College London Hospital NHS Foundation Trust (UCLH)“ postoje Centar za bol i Komplementarni kancer servis u kojima se pacijentima pružaju inoformacije i mogućnost CAM (skraćenica za: komplementarno-alternativna medicina) tretmana ukoliko nadležni lekar proceni da je indikovano kod pacijenta. U Velikoj Britaniji postoji značajna naučna ustanova Homeopathic Research Institute (HRI) posvećena multidisciplinarnim visokokvalitetnim naučnim istraživanjima u homeopatiji na međunarodnom nivou.

Takođe, u SAD postoji „Akademski konzorcijum za integrativnu medicinu i zdravlje“ koji objedinjuje 66 akademskih medicinskih centara iz različitih država SAD i još nekoliko iz Australije, Kanade, Meksika i Brazila, kao i Nacionalni centar za komplementarnu i integrativnu medicinu čiji je osnivač Kongres SAD. Najpoznatiji od njih su „Stanford“, „Johns Hopkins“, „Harvard“ i „Mayo Clinic“. Ove ustanove sprovode naučna istraživanja „da bi pacijentima i zdravstvenim radnicima pružili stvarno znanje zasnovano na dokazima sa ciljem da se pacijentu pomogne najboljim pristupom konvencionalne i komplementarne medicinske prakse i kako bi klinika ispunila sveobuhvatne potrebe pacijenta u pogledu tela, uma i duha“ kako piše na zvaničnom sajtu Klinike Mayo.

U medicinskim centrima koji imaju odseke za integrativnu medicinu obavlja se edukacija lekara iz različitih komplementarnih medicinskih oblasti, vrše

naučna ispitivanja i studije i obavljaju se konsultacije sa pacijentima.

## ZAKONSKA REGULATIVA U REPUBLICI SRBIJI

U Republici Srbiji Zakonom o zdravstvenoj zaštiti i poslednjim Pravilnikom o bližim uslovima i načinu obavljanja metoda i postupaka komplementarne medicine ("Sl. glasnik RS", br. 1/2020). regulisana je primena metoda i postupaka komplementarne medicine.

Pravilnik u svom Članu 2 navodi sledeće: komplementarna medicina obuhvata one tradicionalne i komplementarne metode i postupke prevencije, dijagnostičke procene, lečenja, zdravstvene nege i rehabilitacije koji blagotvorno utiču na čovekovo zdravlje ili njegovo zdravstveno stanje i koji, u skladu sa važećom medicinskom doktrinom, nisu obuhvaćeni metodama i postupcima konvencionalne medicine u skladu sa zakonom. Član 3 istog pravilnika kaže: metod komplementarne medicine obavlja zdravstveni radnik kojem je ministar rešenjem izdao dozvolu za obavljanje određenih metoda komplementarne medicine. Metodi komplementarne medicine mogu se obavljati u zdravstvenoj ustanovi, drugom pravnom licu, odnosno privatnoj praksi koja je osnovana kao opšta ili specijalistička ordinacija doktora medicine, doktora stomatologije - doktora dentalne medicine, poliklinika kao i ambulanta za zdravstvenu negu i ambulanta za rehabilitaciju, u skladu sa zakonom.

Prema tom pravilniku, metodi komplementarne medicine se dele na:

I. Metodi prevencije, dijagnostičke procene, lečenja i rehabilitacije: 1. Akupunktura; 2. Metode stimulacije akupunkturinih mikrosistema; 3. Kvantna medicina; 4. Homeopatija; 5. Tradicionalna kineska medicina; 6. Ajurveda - tradicionalna indijska medicina; 7. Hiropraksa; 8. Osteopatija;

II. Metodi očuvanja i unapređenja zdravlja: 9. Aromaterapija; 10. Reiki; 11. Antropozofska medicina; 12. Či gong (dao jin), joga, taj čí čuan vežbe u medicinske svrhe.

U navedenom pravilniku tačno je navedeno koji zdravstveni radnik može da obavlja metode komplementarne medicine ( stručna sprema, licencu i dozvola Ministarstva zdravlja). Procenu kvaliteta



programa kontinuirane edukacije zdravstvenih radnika iz oblasti komplementarne medicine vrši Republička stručna komisija za komplementarnu medicinu, u skladu sa zakonom.

### INTEGRATIVNA MEDICINA - PRAKTIČNI PRISTUP U LEČENJU RESPIRATORNIH OBOLJENJA

Pored klasičnog pristupa lečenju, sledeće komplementarne grane medicine imaju značajnu ulogu u lečenju respiratornih oboljenja: homeopatija, akupunktura i kvantna medicina.

Da bi se navedene komplementarne grane uvele (u kombinaciji sa klasičnom terapijom ili samostalno) kao terapeutski tretman, potrebno je da terapeut iz tih oblasti ima zadovoljavajuća znanja iz respiratorne patologije da bi pravilno procenio mogućnosti komplementarnog terapeutskog sistema i uključio, tj. pridružio je terapiji sa ciljem da ista bude efikasna i bezbedna za pacijenta. Pri dijagnostici i određivanju terapije neophodno je da terapeut, osim primene znanja iz svoje komplementarne oblasti, uvažava sve ostale medicinski relevantne nalaze i procedure, kako bi sveukupno procenio klinički status pacijenta i napravio plan terapije i praćenja-kontrola. Poželjno je da lekar pacijentu pruži savete i u vezi ishrane i primerene fizičke aktivnosti, kao i savete koji uključuju metalno-duhovni i emcionalni razvoj, kako bi i tim merama pospešio isceljenje.

Hronična respiratorna oboljenja zbog kojih se pacijenti najčešće obraćaju terapeutima komplementarne medicine su alergijski rinitis, bronhijalna astma i grip, kao i učestali recidivi oboljenja gornjeg i donjeg disajnog trakta koji nastaju kao posledica ukupno oslabljenog imuniteta (faringitisi, laringo-traheitisi, bronhitisi). S obzirom na to da se, osim kod gripa, radi o hroničnim oboljenjima, integrativni pristup doprinosi značajnom poboljšanju sveukupnog stanja pacijenta doprinoseći skraćenju osnovne bolesti i smanjenju učestalosti recidiva uz značajno bolji fizički i psihički status što je potvrđeno mnogim naučnim radovima koji obrađuju integrativni pristup pacijentu.

### ZAKLJUČAK

Na osnovu svega, može se zaključiti da je integrativna medicina budućnost medicinske prakse.

Svedoci smo, bez obzira kojoj smo medicinskoj praksi naklonjeni, da bi svaki pristup lečenju trebao biti sveobuhvatan, stručan, individualan i prilagođen pacijentovom kompletnom psihofizičkom sklopu sa osećajem za pacijentovu ličnost i emocionalne doživljaje i shvatanja, kako bi lečenje bilo celovito u svakom smislu.

### LITERATURA

David Rakel •"Integrative Medicine" 4th Edition, Elsevier, 2017. USA

Brent Bauer „Mayo Clinic Guide to Integrative Medicine: Conventional Remedies Meet Alternative Therapies to Transform Health Paperback“ Mayo Clinic Press 2021

„Pravilnik o bližim uslovima i načinu obavljanja metoda i postupaka komplementarne medicine "Službeni glasnik RS", br. 1/2020), Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Karolina Kasprzycka, Marta Kurzawa „Complementary and Alternative Medicine Use in Hospitalized Cancer Patients—Study from Silesia, Poland“*Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19(3),

E Rossi 1, M Di Stefano 2, M Picchi 1, M A Panozzo 1, C Noberasco 1, L Nurra 1, S Baccetti 2 „Integration of Homeopathy and Complementary Medicine in the Tuscan Public Health System and the Experience of the Homeopathic Clinic of the Lucca Hospital“*Homeopathic Clinic, Cittadella della Salute Campo di Marte Hospital, Local Health Unit Tuscany North-West, Lucca, Italy. Homeopathy* 2018 May;107(2):90-98.

Beghi GM, Morselli-Labate AM. „Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study“ *Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy. Multidiscip Respir Med.* 2016 Mar 21;11:12.

Paolo Bellavite 1, Marta Marzotto, Salvatore Chirumbolo, Anita Conforti *Review Front Biosci (Schol Ed).* 2011 Jun 1;3(4):1363-89. doi: 10.2741/230. *Advances in homeopathy and immunology: a review of clinical research* | Department of Pathology and Diagnostics, University of Verona, Verona, Italy. paolo.bellavite@univr.it

Dana Ullman<sup>1</sup>, Michael Frass „A review of homeopathic research in the treatment of respiratory allergies“ *Homeopathic Educational Services, Berkeley, CA, USA. Review Altern Med Rev.* 2010 Apr;15(1):48-58.

Wei Meng , L I Yu , Xiong Chan , „Mechanisms of immune regulation for acupuncture on chronic respiratory diseases“ *J Tradit Chin Med.* 2022 Apr;42(2):314-320. Department of Integrated Traditional and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.



---

**Summary:** Integrative medicine involves the application, separately or together, of the best possible medical treatments in order to heal the patient. It is a combination of classical and complementary medicine, with the aim that through their combination, doctors provide the patient with the best treatment options. Most complementary medical branches have a holistic approach to the patient, which means that when diagnosing and determining therapy, the patient is treated as a whole, equally respecting mental, emotional and physical symptoms. According to the WHO definition, every person has the democratic right to use all proven methods of treatment in order to improve their health, and society's duty is to provide regulation and protection of the individual against possible abuses in any direction. In addition to the classical approach to treatment, the following complementary branches of medicine play a significant role in the treatment of respiratory diseases: homeopathy, acupuncture and quantum medicine. When diagnosing and determining therapy, it is necessary that the therapist, in addition to applying knowledge from his complementary field, takes into account all other medically relevant findings and procedures, in order to assess the overall clinical status of the patient and create a therapy and follow-up plan. Integrative medicine is the future of medical practice. Each treatment approach should be comprehensive, professional, individual and adapted to the patient's complete psychophysical status.

**Keywords:** integrative medicine, complementary medicine, holism, respiratory diseases

---

<sup>1</sup>“Nutri bios“ Beograd, R. Srbija

<sup>1</sup>penzioner KBC „Bežanijska kosa“ Beograd, R. Srbija



## RESPIRATORNA REHABILITACIJA - DA LI NAPREDOVANJE BOLESTI UKAZUJE NA NEDOSTATAK EFIKASNOG LIJEČENJA?

Kutlešić Stević S., Vujević S., Stevandić D., Krajnović D., Novaković Lj., Hajdarpašić H.

**Sažetak:** Respiratorna rehabilitacija ima najveći pozitivan učinak na tok i prognozu HOBP-a, astme i plućnih komplikacija zaostalih nakon Covid 19 infekcije. Povećan kapacitet vježbanja i adaptivna promjena ponašanja su neophodni da bi se postiglo značajno i trajno povećanje fizičke aktivnosti kod pacijenta sa ovom simptomatologijom. Da bi se promjena desila potreban je interdisciplinarni pristup koji spaja: respiratornu medicinu, rehabilitacijske, društvene i bihevioralne nauke. Svrha rehabilitacije je vraćanje dobrog: fizičkog, psihičkog, emocionalnog i socijalnog stanja pacijenta. Najvažniji aspekt rehabilitacije je individualni pristup. Blagi poremećaj u funkciji respiratornog sistema je gotovo neprimjetan u svakodnevnom aktivnostima, pa se pacijent žali na lagani umor koji se povlači nakon kraćeg odmora. Anksioznost i zabrinutost za zdravlje pojavljuje se sa pojačanom dispneom tokom izvođenja vježbi, a za nekoliko godina dispnea će pratiti svakodnevne kućne aktivnosti. Da li napredovanje bolesti ukazuje na nedostatak efikasnog liječenja? Oboljeli pacijenti počinju sumnjati u pravu dijagnozu, lijekove, rehabilitaciju i medicinski tim. Potrebno je ponovo analizirati i ažurirati terapijski tretman i rehabilitaciju.

**Ključne riječi:** edukacija, efikasno liječenje, respiratorna rehabilitacija.

### UVOD

Respiratorna rehabilitacija podrazumjeva vježbe, zdravstvenu edukaciju i promjenu ponašanja kako bi se poboljšao kvalitet života. Indikovana je za sva stanja u kojima respiratorni simptomi uzrokuju restrikciju, npr. kronična opstruktivna bolest pluća, bolesti plućnog intersticijuma, nervno-mišićne bolesti koje dovode do slabosti zida grudnog koša, kao i za respiratorni trening nakon dugotrajne vezanosti za respirator. Kontraindikacije su relativne, a uključuju prateće bolesti koje pacijentu ograničavaju fizičko opterećenje (npr. nestabilna angina pectoris ili disfunkcija lijeve srčane komore). Respiratorna rehabilitacija je prepoznata kao važan, a sve više i standardni tretman koji pozitivno utiče na smanjenje simptoma kliničkog toka bolesti, povećanja kapaciteta hodanja i kvaliteta života (quality of life; QOL), ali je njen uticaj na nivo fizičke aktivnosti (PAL) ograničen [1-5]. Uprkos prednostima, programi respiratorne rehabilitacije su otežani malim brojem učesnika, neredovnim dolascima kroz dnevne bolnice i velikim procentom odustajanja pacijenata [6-9]. Prijavljeni razlozi za to su: problem sa transportom, ozbiljnost simptoma, akutne egzacerbacije, nedostatak energije i narušavanje svakodnevnih aktivnosti života [6,8,10,11].

### NOVI PRISTUP RESPIRATORNE REHABILITACIJE VR TEHNOLOGIJA

Nedavno je Američko torakalno društvo (American Thoracic Society; ATS)/Evropsko respiratorno društvo (European Respiratory Society; ERS) dalo preporuke za istraživanje alternativnih pristupa respiratorne rehabilitacije kao što je tele-rehabilitacija u pokušaju da se poveća prijem i ista učini dostupnom većem broju pacijenata [12]. Godišnja revizija podataka iz Danske regionalne baze podataka o kvalitetu života sa HOBP-om za 2018. godinu pokazala je da se 45% svih učesnika u Danskim ambulantnim bolnicama plućne rehabilitacije pridržava manje od 50% programa plućne rehabilitacije [13]. Pokazalo se da su tradicionalni programi respiratorne rehabilitacije sposobni da bar djelimično preokrenu mišićnu disfunkciju i poboljšaju pokretljivost te je to ujedno i najefikasnija terapija za poboljšanje tolerancije vježbanja kod hroničnih respiratornih bolesti [14,15], idopatske plućne fibroze [16] i raka pluća. Međutim u međunarodnim istraživanjima, tradicionalna respiratorna rehabilitacija je dostupna samo malom broju pacijenata [17]. Traže se alternativni načini rehabilitacije koji bi mogli povećati dostupnost pacijentima koji bi od toga imali korist. Tehnologija virtualne realnosti (VR)

su istražene kao mogući dodatak programima rehabilitacije [18-25]. Primjer takve tehnologije je biofeedback-a u obliku VR igara u kojima pacijenti učestvujući u igri, poboljšavaju motorne performanse. Prednosti ove tehnologije uključuju stepenovane nivoe težine, mogućnost praćenja trajanja i intenziteta zadatka, pružanje povratnih informacija o greškama, te pružanje savjeta i upustava o izvedenim pokretima [26]. Studija Legeara i saradnika pokazala je da je nivo fizičkog napora koji se ulaže tokom treninga virtualne rehabilitacije sličan onom koji se stvara tokom treninga na traci za trčanje [27]. Studija Vardinija i saradnika pokazala je značajne pozitivne promjene u otkucaju srca, zasićenosti kiseonikom i dispnei tokom VR treninga koristeći Nitendo Vii® sistem kod pacijenata sa HOBP. Tokom treninga uočene su statistički značajne promjene cirkulatornih i respiratornih parametara, a autori su zaključili da je umjereno VR vježbanje bezbjedno i udobno za pacijente. Ovi rezultati sugerišu da se ove vrste vježbi mogu nastaviti kod kuće [28]. U studiji Rutkowskog i saradnika koja je poredila tradicionalnu rehabilitaciju sa VR tehnologijom, hospitalizovani pacijenti koji su koristili sistem VR rehabilitacije, pokazali su poboljšanje fizičke spremnosti u svim komponentama Senior fitness testa. Dakle ova studija sugeriše da je program plućne rehabilitacije dopunjen virtuelnim rehabilitacionim treningom korisna intervencija za poboljšanje fizičke kondicije kod pacijenata sa HOBP [29].

### PLES I PJEVANJE KAO MODEL REHABILITACIJE

Posljednjih godina došlo je do porasta interesovanja za integraciju alternativnih oblika vježbanja, kao što su joga, Tai chi i ples u programe respiratorne rehabilitacije kako bi bili zanimljiviji i prijatniji. Ples je posebno efikasan oblik vježbanja koji pokazuje da poboljšava motorne funkcije (ravnotežu, snagu, kapacitet vježbanja) metaboličke parametre i kvalitet života kod starijih pacijenata i osoba sa poremećajima kretanja. Nekoliko studija je pokazalo da ples poboljšava 6-0 minutni test hoda, ravnotežu (BES Test), samopouzdanje ravnoteže mjereno korištenjem test sistema za kratku ravnotežu (ABC skala), te bolji rezultati popunjavanjem uputnika za hronične respiratorne bolesti (Chronic Respiratory Disease

Questionnaire)[30]. Smatra se da je pjevanje kod ljudi sa respiratornim oboljenjima korisno u liječenju dispneje, poboljšanju kvaliteta života i smanjenju socijalne izolacije. Što se tiče fizičkih rezultata, pjevanje može poboljšati snagu respiratornih mišića, koordinaciju, smanjiti hiperventilaciju, poboljšati plućnu funkciju i kapacitet funkcionalnog vježbanja kod HOBP. Specifični metodološki koncept „Singinig for Lung Health“ (SLH) razvijen je u Velikoj Britaniji i postaje sve popularniji, iako se u drugim zemljama primjenjuju heterogeni pristupi pjevanju. Sve veći broj istraživanja o SLH i pjevanju kod HOBP uglavnom se zasniva na malim i deskriptivnim studijama bez primarnog fokusa na ključne objektivne varijable relevantne u istraživanjima na temu respiratorne rehabilitacije [31]. Trenutno ne postoji međunarodni konsenzus za smjernice o pjevanju kao intervenciji kod pulmoloških pacijenata. Genearlno pjevanje za osobe sa respiratornim bolestima je evoluiralo kao aktivnost u slobodno vrijeme, a ne kao struktuisana aktivnost u vezi sa zdravljem. Većina horova u čijem sastavu su pulmološki pacijenti još uvijek ima heterogene vodstvo i nedostatak smjernica i standardne obuke [32]. Inicijativa Britanske fondacije za pluća (SLH) obuhvata sistematsku obuku nastavnika pjevanja u oblasti fiziologije/patofiziologije pluća i metodološki pristup pjevanju kao fizičkoj aktivnosti koja obezbjeđuje kontrolu disanja. Ovo je dobro usklađeno sa preporukama o fizičkim i psihosocijalnim elementima u respiratornoj rehabilitaciji [33,34]. Do sada, SHL je najbolje dokumentovani program obuke pjevanja pulmoloških pacijenata, iako su dokazi prvenstveno zasnovani na kvalitativnom istraživanju. Buduće intervencije se mogu kombinovati, s obzirom na to da nedavna meta analiza sugeriše da su tehnike zasnovane na treningu dijafragmalnog i joga disanja, efikasnije od pjevanja u poboljšanju kvaliteta života kod pacijenata oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća.

### IZOKINETIČKE VERSUS IZOMETRIJSKE VJEŽBE

Vježbe za jačanje mišića donjih ekstremiteta su posebno značajne za pacijente oboljele od hronične opstruktivne bolesti pluća. U studiji Inostroze i saradnika praćeni su efekti izokinetičkih i izometrijskih vježbi na ergometru. Grupa od 20



pacijenata oboljelih od HOBP nasumično je raspoređena u ECC (eccentric cycling) i CONC (conventional concentric cycling). Trening je trajao 12 sedmica u obe grupe sa sličnim percipiranim naporom. Radno opterećenje, vrijednost pulsa, zasićenost krvi kiseonikom i dispnea su praćeni tokom vožnje bicikla. Mjere ishoda su uključivale maksimalnu snagu dobrovoljne izometrijske kontrakcije ekstenzora koljena, brzinu razvoja sile, mišićnu i masnu masu donjih ekstremiteta (analizom pomoću aparata za tjelesnu kompoziciju), test 6 minuta hoda, vremenski ograničen up-and-go test, vrijeme penjanja uz stepenice, vrijeme silaženja niz stepenice i kvalitet života procenjen validiranim upitnikom Svetog Đorđa (Saint George's respiratory questionnaire). Rezultati studije sugerišu da je trening sa manjim kardiopulmonalnim zahtjevima (ECC) bio efikasniji u povećanju funkcionalnih performansi i mišićne mase kod pacijenata sa HOBP nego CONC trening [35]. Dugogodišnje pušenje cigareta jedan je od glavnih faktora razvoja hroničnog respiratornog oboljenja. Studija na miševima Toledo-Arudde i saradnika je izučavala vremenski efekat aerobnog treninga na oksidativne i antioksidativne sisteme kao i inflamatorne markere u skeletnim mišićima miševa izloženih duvanskom dimu. Vježbanje i izlaganje miševa duvanskom dimu je izvođeno dva puta dnevno u trajanju od 30 minuta, 5 dana sedmično tokom 4, 8 i 12 sedmica. Aerobne vježbe su poboljšale funkcionalni kapacitet i umanjile povećanje indeksa kaheksije izazvano izlaganjem duvanskom dimu poslije 12 sedmica. Istovremeno, vježbanje je smanjilo koncentraciju TNF  $\alpha$ , oksidaciju glutationa, ekspresiju mRNK i povećalo koncentraciju interleukina 10 i ukupni antioksidativni kapacitet u skeletnim mišićima. Vježbanje je poboljšalo sposobnost skeletnih mišića da adekvatno regulišu ključne antioksidativne i antiinflamatorne mehanizme odbrane za detoksikaciju elektrofилnih jedinjenja izazvanih izloženošću duvanskim dimom. Efekti su bili izraženiji nakon vježbanja u trajanju od 12 sedmica [36].

### NUTRITIVNA PODRŠKA

Za pravilnu funkciju organizma neophodno je održati energetske unos koji odgovara potrebama organizma kao i unos dovoljnih količina nutrijenata koji služe izgradnji i osiguranju funkcije organizma.

Narušavanje tog balansa se naziva proteinsko-energetska pothranjenost i česta je kod pacijenata oboljelih od HOBP. Nalazi se kod 25-40% oboljelih zavisno o ispitivanoj grupi i češća je kod težih pacijenata. Najveći problem je gubitak mišićne mase do kojeg dolazi zbog brojnih patofizioloških mehanizama. Najznačajniji mehanizmi su sistemska upala, hipoksemija pri jelu, gubitak apetita, depresija, te uticaj pojedinih lijekova i same bolesti na metabolizam pacijenta. Stepenn pothranjenosti tracionalno se iskazuje indeksom tjelesne mase ITM (ITM – tjelesna težina u kilogramima podjeljena sa kvadratom visine izražene u metrima  $\text{kg}/\text{m}^2$ ).  $\text{ITM} < 20 \text{ kg}/\text{m}^2$  definiše pothranjenost. Kod pacijenata sa HOBP je neophodno pratiti ITM, ali je takođe bitno i pratiti kretanje tjelesne težine, jer svaki nenamjerni gubitak tjelesne mase upozorava na rizik nastanka takozvane “plućne kaheksije”. Naime u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća poznajemo više različitih fenotipova bolesti i dok je kod nekih pacijenata izražena pothranjenost koja se jasno vidi u ITM, kod drugih je gubitak mišićne mase maskiran nakupljanjem masti koja u funkcionalnom smislu samo pogoršava stanje i prognozu bolesti. Gubitak mišićne mase i funkcije je značajan poremećaj koji dovodi do pogoršanja opšteg stanja pacijenta, kvaliteta života i lošijeg ishoda liječenja. Kombinacija slabije oksigenacije i pokretljivosti dovodi od metaboločkih promjena u mišićnim vlaknima. Tako promjenjeni mišići za svoj rad troše znatno više energije uz slabiji mehanički učinak pri istom utrošku energije. Te promjene zahvataju sve mišiće organizma, a najizraženije su u mišićima koji su neophodni za disanje. Na taj način se zatvara krug sve lošije funkcije respiratorne muskulature što dovodi do slabije oksigenacije i dodatno pogoršava mišićnu funkciju. Navedena povećana energetska potrošnja dovodi do daljeg pogoršanja energetskeg balansa organizma. Uz osiguranje maksimalne moguće temeljne terapije HOBP, a u cilju odgovarajuće oksigenacije organizma i održanja fizičke aktivnosti, balansirana ishrana uz unos dovoljne količine bjelancevina pomaže u očuvanju mišićne mase i funkcije. Kod pacijenata koji su već izgubili mišićnu masu i funkciju pokazan je povoljan učinak dodavanja određenih elemenata ishrane koji stimulišu izgradnju mišićne mase kao što su derivati aminokiselina. Hronična upala, primjena kortikosteroida u liječenju HOBP i manjak vitamina D uz smanjenu fizičku aktivnost pogoduju nastanku

osteoporozе kod pacijenata. Posljedične patološke frakture torakalnih pršljenova dovode do smanjenja volumena grudnog koša i dalje degradacije plućne funkcije. Dok je kod idealni ITM 20-24.9 kg/m<sup>2</sup>, u HOBP je već pad ITM ispod 24 kg/m<sup>2</sup> pokazatelj povećanog rizika oboljevanja i smrtnosti. Zbog toga je neophodno redovno pratiti ITM i intervencijati već kod prvih znakova gubitka tjelesne mase. Kako je HOBP već po svojoj patofiziologiji sam po sebi rizik za nastanak pothranjenosti, uz poznavanje uticaja pojedinih elemenata ishrane na sistemsku upalnu aktivnost u HOBP je potrebno osigurati zdravu ishranu već i prije evidentne pothranjenosti. Puno je lakše spriječiti gubitak tjelesne i mišićne mase nego ga nadoknaditi kad jednom do njega dođe. Takođe je potrebno na vrijeme otkriti pacijente kod kojih je gubitak mišićne mase kamufliran povećanjem masne mase, zbog inaktivnosti i energetski bogate nekvalitetne ishrane. Kod tih pacijenata ITM može biti uredan ili čak povećan, ali je funkcionalni status organizma narušen što se najbolje vidi u ograničenju fizičke aktivnosti. To se može otkriti procjenom stepena podnošenja napora, a kvantifikovati jednostavnim šesto-minutnim testom hoda kojim se prema dužini pređenog puta određuje funkcionalni kapacitet organizma. Posebnu pažnju je potrebno posvetiti pacijentima sa učestalim egzacerbacijama jer su one često uzrok ubrzanog gubitka tjelesne mase. Kod tih pacijenata provođenje nutritivne potpore dokazano dovodi do boljeg uspijeha liječenja egzacerbacije, skraćanja toka bolničkog liječenja kao i smanjenja rekurentnosti simptoma HOBP-a. Rawal i Yadav (2015) navode da je tačan uzrok pothranjenosti HOBP slabo shvaćen, ali da nekoliko faktora kao što su povećana potrošnja energije u mirovanju, hipoksija i upotreba lijekova mogu doprinjeti pulmonalnoj kaheksiji [37]. Prema Shepherdu (2013) svi zdravstveni radnici moraju osigurati da pacijenti ispunjavaju svoje potrebe u ishrani kako bi izbjegli pothranjenost [38]. Savjetovanje o ishrani je proučavano kao metoda za podršku nutritivnim potrebama i povećanjem tjelesne kompozicije u korist mišićne mase. Veeks, Emery i Elia (2009) su proveli randomizovanu kontrolnu studiju u ambulatnim uslovima u Velikoj Britaniji nad pacijentima oboljelim od HOBP-a, koji su verifikovani kao izloženi riziku od pothranjenosti [39]. Pacijenti su randomizovani ili u kontrolnu ili u interventnu grupu. Intervencija je trajala 6 mjeseci, a potom su još 6 narednih mjeseci pacijenti praćeni.

Interventna grupa pacijenata je dobila letak o ishrani i dodacima za fortifikovanje mlijeka. Pored toga, pacijentima je ponuđeno i savjetovanje o ishrani. Kontrolnoj grupi je dat letak o ishrani i dodacima za fortifikovanje mlijeka, ali niko od njih nije dobio niti im je ponuđen savjet o ishrani. Nakon šestomjesečnog perioda intervencije, interventna grupa je unosila više kalorija i proteina u poređenju sa kontrolnom grupom. Takođe je primjećeno da je dobila na težini i da je tu težinu održavala tokom perioda praćenja, dok je kontrolna grupa izgubila na težini i imala ponavljajuću epizodu egzacerbacije bolesti. U zaključku neuhranjenost/pothranjenost pogađa veliki broj pacijenata sa HOBP direktno utičući na pogoršanje bolesti, ponovljene hospitalizacije što dodatno opterećuje zdravstveni fond. Stopa smrtnosti je značajno povezana sa neuhranjenošću, tako da su zdravstveni radnici u obavezi da u njegu pacijenata oboljelih od HOBP uključe i procjenu o uhranjenosti. Edukacija i savjeti o ishrani mogu ponuditi kratkoročne efekte na poboljšanje unosa namirnica. Ovo znanje je imperativ za zdravstvene radnike kako bi omogućilo pružanje holističke njege [40]. Štaviše ako se neuhranjenosti ne pozabavi na odgovarajući način, onda zdravstveni radnici mogu iznevjeriti pacijenta sa HOBP. Shodno tome klinička praksa mora da uključi snažne planove za praćenje ishrane kod pacijenata sa HOBP i da taj plan ishrane prilagođava sa pacijentom na redovnim pregledima.

## LITERATURA

1. McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).
2. Paneroni, M., Simonelli, C., Vitacca, M., & Ambrosino, N. (2017). Aerobic exercise training in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 96(8), 541-548.
3. Puhan, M. A., Gimeno-Santos, E., Cates, C. J., & Troosters, T. (2016). Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
4. Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., ... & Wouters, E. F. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:



- key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), e13-e64.
5. Cindy Ng, L. W., Mackney, J., Jenkins, S., & Hill, K. (2012). Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chronic respiratory disease*, 9(1), 17-26.
  6. Keating, A., Lee, A., & Holland, A. E. (2011). What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chronic respiratory disease*, 8(2), 89-99.
  7. Spruit, M. A., Pitta, F., Garvey, C., ZuWallack, R. L., Roberts, C. M., Collins, E. G., ... & Wouters, E. F. (2014). Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *European Respiratory Journal*, 43(5), 1326-1337.
  8. Fischer, M. J., Scharloo, M., Abbink, J. J., van't Hul, A. J., van Ranst, D., Rudolphus, A., ... & Kaptein, A. A. (2009). Drop-out and attendance in pulmonary rehabilitation: the role of clinical and psychosocial variables. *Respiratory medicine*, 103(10), 1564-1571.
  9. Milner, S. C., Boruff, J. T., Beaurepaire, C., Ahmed, S., & Janaudis-Ferreira, T. (2018). Rate of, and barriers and enablers to, pulmonary rehabilitation referral in COPD: a systematic scoping review. *respiratory Medicine*, 137, 103-114.
  10. Bjoernshave, B., Korsgaard, J., & Nielsen, C. V. (2010). Does pulmonary rehabilitation work in clinical practice? A review on selection and dropout in randomized controlled trials on pulmonary rehabilitation. *Clinical epidemiology*, 73-83.
  11. Bjoernshave, B., Korsgaard, J., Jensen, C., & Vinther Nielsen, C. (2011). Participation in pulmonary rehabilitation in routine clinical practice. *The Clinical Respiratory Journal*, 5(4), 235-244.
  12. Rochester, C. L., Vogiatzis, I., Holland, A. E., Lareau, S. C., Marciniuk, D. D., Puhan, M. A., ... & ZuWallack, R. L. (2015). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(11), 1373-1386.
  13. Lange, P., Elbrønd, J., & Thomsen, R. W. (2012). Danish Registry for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ugeskrift for Laeger*, 174(42), 2562-2562.
  14. Casaburi, R. (2018). Pulmonary rehabilitation: where we've succeeded and where we've failed. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(3), 219-222.
  15. Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., ... & Wouters, E. F. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), e13-e64.
  16. Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., ... & Taniguchi, H. (2008). Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 13(3), 394-399.
  17. Spruit, M. A., Pitta, F., Garvey, C., ZuWallack, R. L., Roberts, C. M., Collins, E. G., ... & Wouters, E. F. (2014). Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *European Respiratory Journal*, 43(5), 1326-1337.
  18. Massetti, T., Favero, F. M., Menezes, L. D. C. D., Alvarez, M. P. B., Crocetta, T. B., Guarnieri, R., ... & Silva, T. D. D. (2018). Achievement of virtual and real objects using a short-term motor learning protocol in people with duchenne muscular dystrophy: a crossover randomized controlled trial. *Games for health journal*, 7(2), 107-115.
  19. Bacha, J. M. R., Gomes, G. C. V., de Freitas, T. B., Viveiro, L. A. P., da Silva, K. G., Bueno, G. C., ... & Pompeu, J. E. (2018). Effects of kinect adventures games versus conventional physical therapy on postural control in elderly people: a randomized controlled trial. *Games for health journal*, 7(1), 24-36.
  20. Lee, H. C., Huang, C. L., Ho, S. H., & Sung, W. H. (2017). The effect of a virtual reality game intervention on balance for patients with stroke: a randomized controlled trial. *Games for health journal*, 6(5), 303-311.
  21. Bonnechère, B., Jansen, B., Omelina, L., & Van Sint Jan, S. (2016). The use of commercial video games in rehabilitation: a systematic review. *International journal of rehabilitation research*, 39(4), 277-290.
  22. Mazzoleni, S., Montagnani, G., Vaghegini, G., Buono, L., Moretti, F., Dario, P., & Ambrosino, N. (2014). Interactive videogame as rehabilitation tool of patients with chronic respiratory diseases: preliminary results of a feasibility study. *Respiratory medicine*, 108(10), 1516-1524.
  23. Kiper, P., Szczudlik, A., Agostini, M., Opara, J., Nowobilski, R., Ventura, L., ... & Turolla, A. (2018). Virtual reality for upper limb rehabilitation in subacute and chronic stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(5), 834-842.





24. Luque-Moreno, C., Oliva-Pascual-Vaca, A., Kiper, P., Rodríguez-Blanco, C., Agostini, M., & Turolla, A. (2016). Virtual reality to assess and treat lower extremity disorders in post-stroke patients. *Methods of Information in Medicine*, 55(01), 89-92.
25. Jastrzębski, D., Żebrowska, A., Rutkowski, S., Rutkowska, A., Warzecha, J., Ziaja, B., ... & Ziora, D. (2018). Pulmonary rehabilitation with a stabilometric platform after thoracic surgery: a preliminary report. *Journal of human kinetics*, 65(1), 79-87.
26. Garvey, C., Bayles, M. P., Hamm, L. F., Hill, K., Holland, A., Limberg, T. M., & Spruit, M. A. (2016). Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 36(2), 75-83.
27. LeGear, T., LeGear, M., Preradovic, D., Wilson, G., Kirkham, A., & Camp, P. G. (2016). Does a Nintendo Wii exercise program provide similar exercise demands as a traditional pulmonary rehabilitation program in adults with COPD?. *The clinical respiratory journal*, 10(3), 303-310.
28. Wardini, R., Dajczman, E., Yang, N., Baltzan, M., Préfontaine, D., Stathatos, M., ... & Wolkove, N. (2013). Using a virtual game system to innovate pulmonary rehabilitation: safety, adherence and enjoyment in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal*, 20(5), 357-361.
29. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, Jastrzębski D, Rachenjuk H, Turolla A, Szczegielniak J, Casaburi R. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jan 13;15:117-124. doi: 10.2147/COPD.S223592. PMID: 32021150; PMCID: PMC6968810.
30. Philip, K. E., Katagira, W., & Jones, R. (2020). Dance for respiratory patients in low-resource settings. *Jama*, 324(10), 921-922.
31. Kaasgaard, M., Rasmussen, D. B., Andreasson, K. H., Hilberg, O., Løkke, A., Vuust, P., & Bodtger, U. (2022). Use of Singing for Lung Health as an alternative training modality within pulmonary rehabilitation for COPD: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*, 59(5).
32. Goldenberg, R. B. (2018). Singing lessons for respiratory health: a literature review. *Journal of Voice*, 32(1), 85-94.
33. Gibson, G. J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013). *European lung white book*. European Respiratory Society.
34. Rochester, C. L., Vogiatzis, I., Holland, A. E., Lareau, S. C., Marciniuk, D. D., Puhan, M. A., ... & ZuWallack, R. L. (2015). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(11), 1373-1386.
35. Inostroza M, Valdés O, Tapia G, Núñez O, Kompen MJ, Nosaka K, Peñailillo L. Effects of eccentric vs concentric cycling training on patients with moderate COPD. *Eur J Appl Physiol*. 2022 Feb;122(2):489-502. doi: 10.1007/s00421-021-04850-x. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34799753.
36. Toledo-Arruda AC, Sousa Neto IV, Vieira RP, Guarnier FA, Caleman-Neto A, Suehiro CL, Olivo CR, Cecchini R, Prado CM, Lin CJ, Durigan JLQ, Martins MA. Aerobic exercise training attenuates detrimental effects of cigarette smoke exposure on peripheral muscle through stimulation of the Nrf2 pathway and cytokines: a time-course study in mice. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Sep;45(9):978-986. doi: 10.1139/apnm-2019-0543. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32813570.
37. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *J Transl Int Med*. 2015 Oct-Dec;3(4):151-154. doi: 10.1515/jtim-2015-0021. Epub 2015 Dec 30. PMID: 27847905; PMCID: PMC4936454.
38. Shepherd A.A. Nutrition through the life span. Part 2: children, adolescents and adults. *Br. J. Nutr*. 2013;17:2052-2819.
39. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax*. 2009 Apr;64(4):326-31. doi: 10.1136/thx.2008.097352. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19074931.
40. Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106248. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106248. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33253970.



**Summary:** Respiratory rehabilitation has the greatest positive effect on the course and prognosis of COPD, asthma and pulmonary complications left behind after Covid 19 infection. Increased exercise capacity and adaptive behavior change are necessary to achieve a significant and permanent increase in physical activity in a patient with this symptomatology. In order for change to happen, an interdisciplinary approach is needed that combines: respiratory medicine, rehabilitation, social and behavioral sciences. The purpose of rehabilitation is to restore the patient's good: physical, psychological, emotional and social condition. The most important aspect of rehabilitation is the individual approach. A slight disturbance in the function of the respiratory system is almost imperceptible in everyday activities, so the patient complains of slight fatigue that subsides after a short rest. Anxiety and health concerns appear with increased dyspnea during exercise and in a few years dyspnea will accompany daily household activities. Does that progression of the disease indicate a lack of effective treatment? Sick patients begin to doubt the right diagnosis, medications, rehabilitation and medical team. It is necessary to reanalyze and update therapeutic treatment and rehabilitation.

**Keywords:** education, effective treatment, respiratory rehabilitation.

---



## TRAUMOM INDUKOVANA KOAGULOPATIJA

-TRAUMA INDUCED COAGULOPATHY-

Ksenija Petrović<sup>1</sup>, Sanja Milijašević<sup>4</sup>, Đuro Šijan<sup>1</sup>, Ivan Rović<sup>1</sup>, Adi Hadžibegović<sup>1</sup>,  
Jovana Stanisavljević<sup>1,4</sup>, Živka Uskoković<sup>2</sup>, Ivan Palibrk<sup>3,4</sup>, Marija Đukanović<sup>3,4</sup>,  
Marija Milenković<sup>1,4</sup>

**Sažetak:** Traumom indukovana koagulopatija, kao sistemski fenomen koji je praćen difuznim krvarenjem, povezana je sa značajno većom stopom mortaliteta u odnosu na traumatizovane pacijente bez koagulopatije zbog čega zahteva brzu reakciju i primenu odgovarajućih terapijskih postupaka. U dijagnostici ovog poremećaja *Point Of Care* metode imaju prednost u odnosu na standardne testove koagulacije. Zbog brzine dobijanja potrebnih rezultata, mogućnosti njihove primene neposredno pored samog pacijenta ali i detaljnijeg prikaza stanja koagulacionog sistema, sve češće se primenjuju u rutinskoj praksi. Značaj POC metoda je takođe veliki u redukciji neracionalne primene krvi i krvnih elemenata, zbog čega *Pull model* nadoknade krvi ima prednost u terapiji. Zahvaljujući rezultatima koji se dobijaju POC metodama moguće je ordiniranje ciljane terapije odgovarajućih komponenti koje su u deficitu. Pored standardne terapije koja podrazumeva primenu plazme, koncentrovanih eritrocita i trombocita u jednakim odnosima (1:1:1), značajna je i primena koncentrata/krioprecipitata fibrinogena zbog hipofibrinogenemije koja predstavlja rani marker nastanka TIC, dok traneksamična kiselina primenjena u prva tri sata od nastanka traume u velikoj meri povećava stopu preživljavanja. U budućnosti, koncentrat protrombinskog kompleksa mogao bi imati veći doprinos u terapiji TIC sa povoljnijim ishodom po pacijente zbog ohrabrujućih podataka dobijenih eksperimentima na animalnim modelima

### UVOD

Trauma predstavlja vodeći uzrok smrti i nesposobnosti kod odraslih, uprkos napretku u tretmanu i intenzivnom lečenju ovih pacijenata (1). Koagulopatija indukovana traumom, kao sistemski fenomen, povezana je sa povećanom potrebom za transfuzijom, dužom hospitalizacijom i boravkom u jedinicama intenzivnog lečenja, kao i sa porastom incidencije multiorganske disfunkcije (2). Krvarenje u sklopu koagulopatije indukovane traumom (*Trauma Induced Coagulopathy*, TIC) podrazumeva poremećeno stvaranje ugruška sa pojavom difuznog krvarenja čak i na mestima koja nisu primarno zahvaćena traumom. Ova krvarenja ne mogu se zaustaviti mehaničkim merama (3).

### EPIDEMIOLOGIJA

U trauma centrima oko 40% politraumatizovanih pacijenata u roku od 30 minuta razvija ranu koagulopatiju (3). U poređenju sa pacijentima bez koagulopatije, pacijenti sa TIC su u

8 puta većem riziku za nastanak letalnog ishoda u okviru prva 24h od povrede (4-7). Najveći broj smrtnih slučajeva desi se u prvih 6h od prijema (8).

### ETIOLOGIJA

Etiologija TIC je multifaktorijalna. Dolazi do promena na različitim nivoima hemostaznog sistema koje zavise, pre svega, od veličine povrede. Odloženo je stvaranje koaguluma koji je smanjene čvrstine, što uslovljava pojavu krvarenja (3). Osnovni faktori koji dovode do pojave TIC su acidoza, hipotermija, hemodilucija ali i drugi (2).

### ACIDOZA

Nastaje kao posledica neadekvatne tkivne perfuzije kod pacijenata sa hipovolemijskim šokom usled krvarenja. Takođe, može nastati kao posledica primene kristaloida u toku reanimacije (3). Fiziološki rastvor (0.9% NaCl) primenjen u velikim količinama može voditi u hiperhloremijsku metaboličku acidozu zbog visokog sadržaja hlora u



odnosu na plazmu. Upravo zbog toga, kristaloidni rastvor izbora je Ringer-laktat (9). Promene pH ispod 7,4 koje idu u pravcu acidoze, utiču na smanjeno stvaranje trombina (3). Aktivnost faktora Xa/Va/protrombina redukovana je za 50% pri pH od 7.2; za 70% pri pH od 7.0; dok je pri pH od 6.8 aktivnost ovih faktora redukovana za čak 90% (10). Acidoza, zajedno sa hipotermijom i koagulopatijom, predstavlja komponentu takozvane „letalne trijade” koja može biti uzrok prolongiranog masivnog krvarenja kod traumatizovanih pacijenata (2,3).

### HIPOTERMIJA

Usled gubitka određene količine krvi dolazi do hipoperfuzije i hipotermije, što vodi u smanjenu sintezu trombina (3). Takođe, do hipotermije kod povređenih pacijenata može doći usled izloženosti hladnoći prilikom traume, tokom transporta ili usled administracije hladnih infuzionih rastvora. Na osnovu stepena hlađenja organizma hipotermija se može podeliti na blagu (34-36°C), umerenu (32-34°C) i tešku hipotermiju (ispod 32°C) (11). Efekti hipotermije na sistem koagulacije podrazumevaju disfunkciju trombocita i poremećaj enzimske funkcije. Sa padom telesne temperature uočeno je pogoršanje aktivnosti tkivnog faktora kao i adhezije i agregacije trombocita (12). Međutim, značajno je naglasiti da nema promena u testovima koagulacije zbog standardne prakse zagrevanja uzoraka krvi na 37°C neposredno pre analize. Upravo zbog toga, testovi koagulacije prikazaće rezultate koji bi postojali kada bi telesna temperatura osobe bila 37°C (2).

### HEMODILUCIJA

Prehospitalna primena velikih zapremina kristaloida kod pacijenata sa višestrukom traumom može voditi u hemodiluciju (3). Poremećaji sistema koagulacije indukovani primenom velikih količina intravenskih tečnosti sa posledičnom hemodilucijom plazmatskih faktora koagulacije, sada nazvani „Jatrogena koagulopatija”, najčešće nastaju prilikom tretmana šoka (13). Retrospektivnom studijom koja je obuhvatala 8724 povređenih pacijenata, utvrđena je pozitivna korelacija između prehospitalne nadoknade volumena kristaloidima i pojave koagulopatije (6).

### DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA (DIK)

Pacijenti sa TIC često ispunjavaju kriterijume za DIK, neki autori smatraju da TIC predstavlja rani, delimično kompenzovani stadijum DIK-a (13). Diseminovana intravaskularna koagulacija je sindrom koji se karakteriše sistemskom aktivacijom koagulacionog sistema koji vodi u nekontrolisano stvaranje fibrina, sa posledičnim nastankom tromboza. U sklopu aktivacije koagulacionog sistema dolazi, takođe, do potrošnje trombocita, faktora koagulacije i inhibitora koagulacionog sistema. U osnovi sindroma je prekomerna ekspresija tkivnog faktora i povećana trombinska aktivnost sa sledstvenim mikrotrombozama. Istovremeno, kao odgovor na povećano stvaranje trombina, dolazi do aktivacije fibrinolitičkog sistema i povećanog lučenja tkivnog aktivatora plazminogena sa sekundarnom hiperfibrinolizom i posledičnom hemoragijom koja je često prvi simptom DIK-a (3).

Međutim, koncept DIK-a je nedovoljan za objašnjenje hematoloških abnormalnosti koje nastaju post-traumatski (7,14). Iako često visoki nivoi D-dimera mogu ukazivati na intravaskularnu depoziciju fibrina i aktivnu fibrinolizu, koagulopatija se u okviru traume može javiti i u odsustvu trombocitopenije i hipofibrinogenemije, dok stvaranje trombina ostaje intaktno (7,15). Takođe, TIC javlja se samo u slučajevima kada je tkivno oštećenje udruženo sa hipoperfuzijom tkiva. Sve ovo govori u prilog tome da TIC i DIK najverovatnije nastaju različitim patogenetskim mehanizmima ali se često preklapaju, zbog čega su predmet brojnih istraživanja (2).

### DISREGULACIJA HEMOSTAZNOG SISTEMA

U normalnim uslovima, lezija tkiva dovodi do stvaranja trombina, depozicije fibrina i formiranja ugruška na mestu oštećenja spoljašnjim putem koagulacije. Trauma dovodi do poremećaja na različitim nivoima sistema koagulacije (3). Koncentracije brojnih faktora koagulacije su snižene, koncentracije faktora sa antikoagulantnom aktivnošću kao što je protein C često su povišene, dok nivo fibrinogena opada. Pored toga, postoji i poremećaj funkcije trombocita, kao i sistemska endotelna disfunkcija (2).



## ULOGA AKTIVIRANOG PROTEINA C (APC)

Povreda endotela krvnog suda dovodi do ekspresije trombomodulina i endotelijalnog

PC receptora, kao i do stvaranja trombina lokalno na mestu traume, što uslovljava aktivaciju PC (3). Protein C, aktiviran od strane trombin/trombomodulin kompleksa, deluje sistemski kao serin proteaza, katalitički razlaže FVa i FVIIIa. Sa druge strane, protein C blokira inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i na taj način stimuliše fibrinolizu (3). Opservacijom pacijenata sa traumom utvrđena je korelacija između TIC i povišenih nivoa aktiviranog proteina C, sniženih nivoa neaktivnog proteina C, kao i povišenih nivoa trombomodulina (7). Multicentrične opservacione studije prikazale su povezanost između težine povrede i povećanih nivoa aPC i sniženih koncentracija brojnih faktora koagulacije. Utvrđen je deficit fibrinogena, trombina, FV, FVIII, FIX i FX (15).

## POTROŠNJA FIBRINOGENA

Hipofibrinogenemija je rani marker nastanka TIC. Do sniženja koncentracije fibrinogena dolazi usled gubitka krvi, kao i zbog hemodilucije usled primene kristaloida. Prema evropskom vodiču, *cut-off* za nivo fibrinogena je 1.5g/l. Kada je trauma u pitanju i ova vrednost zahteva nadoknadu (3). Potrošnja fibrinogena javlja se usled povećane ekspresije tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) u odgovoru na tkivnu hipoperfuziju odnosno hipoksiju. Dodatno, ekspresija tPA stimulisana je negativnom povratnom spregom usled geneze trombina (2). Povišen nivo aPC u okviru TIC dovodi do supresije inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) što doprinosi nastanku hipofibrinogenemije (3).

## SISTEMSKA ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Direktno oštećenje endotela vodi u destrukciju endotelnog glikokaliksa što na više različitih načina doprinosi razvoju TIC. Kao posledica destrukcije glikokaliksa dolazi do povećane ekspresije endotelijalnog protein C receptora. Sa druge strane, dolazi do oslobađanja glikozaminoglikana, supstance slične heparinu koja

dovodi do auto-heparinizacije i podstiče hemoragiju. Takođe, iz Weibel-Paladijevih granula endotela oslobađa se tkivni aktivator plazminogena (tPA) koji podstiče fibrinolizu (3). Usled oštećenja glikokaliksa endotela nastaje degradacioni produkt sindekan-1, za koga je utvrđena pozitivna korelacija sa nastankom TIC i većim mortalitetom (16,17).

## DISFUNKCIJA TROMBOCITA

Poremećaj funkcije trombocita javlja se u okviru rane traume, čak i pri normalnom broju trombocita (3). U prospektivnoj studiji koja je obuhvatala 101 pacijenta, zapažena je primarna disfunkcija trombocita kod 46% pacijenata na prijemu, dok se u toku njihove hospitalizacije primarna disfunkcija trombocita javila kod čak 91% pacijenata (18). Disfunkcija je uslovljena višestrukim poremećajima hemostaznog sistema, uključujući i endotelnu disfunkciju, kao i poremećaj metabolizma ADP-a koji je ključan za funkciju trombocita (3).

## INFLAMATORNI ODGOVOR NA TRAUMU

Aktivirani protein C osim antikoagulantne uloge, ima i antiinflamatorni i citoprotektivni efekat. Kod teško povređenih pacijenata pojava rane koagulopatije povezana je sa povećanim koncentracijama aPC, međutim zapažena je i deplecija proteina C u prvim satima nakon traume (19). Osobe sa sniženim nivoima proteina C u periodu nakon traume pokazale su značajan rizik za nastanak akutnog respiratornog distres sindroma, pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom, multiorganske disfunkcije i letalnog ishoda (20).

## DIJAGNOZA

Teško povređeni pacijenti rutinski podležu standardnoj laboratorijskoj evaluaciji koja podrazumeva analizu kompletne krvne slike, serumskih elektrolita, arterijske gasne analize, kao i standardne testove koagulacije (2). Pored navedenih, koriste se i Point Of Care (POC) metode koje zbog brzine dobijanja rezultata značajno utiču na poboljšanje terapijskog tretmana pacijenata (3).



## STANDARDNI TESTOVI KOAGULACIJE

Omogućavaju brzu procenu prirode poremećaja hemostaze i obuhvataju aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, protrombinsko vreme, trombinsko vreme i nivo fibrinogena (3).

### AKTIVIRANO PARCIJARNO TROMBOPLASTINSKO VREME (APTT)

aPTT je test kojim se procenjuje funkcija unutrašnjeg i zajedničkog puta koagulacije. Omogućava procenu aktivnosti faktora XII, XI, VIII, X, V, II i fibrinogena. Određuje vreme koagulacije rekalcifikovane citratne plazme u prisustvu aktivatora unutrašnjeg puta i fosfolipida. Koristi se za otkrivanje urođenih, ali i stečenih koagulopatija kao što je TIC. Može služiti za monitoring terapije nefrakcionisanim heparinom. Normalne vrednosti obično iznose 25-35 sekundi (3). Dijagnostički kriterijum za klinički značajnu koagulopatiju nastalu usled traume je >60 sekundi (21).

### PROTROMBINSKO VREME (PT)

PT je test koji služi za procenu funkcije spoljašnjeg i zajedničkog puta koagulacije odnosno faktora VII, X, V, II i fibrinogena. Koristi se u dijagnozi urođenih i stečenih koagulopatija, za procenu funkcije jetre ali i za kontrolu terapije antagonistima vitamina K. Normalne vrednosti uobičajeno iznose 10-13 sekundi (3). Dijagnostički kriterijum za klinički značajnu koagulopatiju nastalu usled traume je >18 sekundi (21).

### TROMBINSKO VREME (TT)

TT ispituje brzinu konverzije fibrinogena u fibrin, odnosno završnog koraka u hemostazi. Test se vrši dodavanjem standardnog rastvora trombina u

citratnu plazmu. Normalne vrednosti su 16-20 sekundi. Može biti produženo kod urođenog ili stečenog deficita fibrinogena, a kako je u okviru TIC nivo fibrinogena najčešće snižen javiće se i abnormalnosti u rezultatima ovog testa. Nije obavezan deo rutinskog skrininga hemostaze (3).

## NIVO FIBRINOGENA

Za određivanje nivoa fibrinogena koriste se različite koagulacione i imunološke metode. Preporučena je metoda po Clauss-u, koja se zasniva na merenju TT. Normalne vrednosti uobičajeno iznose 1.5-4 g/l i variraju u zavisnosti od metode (3).

### POINT OF CARE METODE (POC)

*Point Of Care* metode mogu se primeniti neposredno pored pacijenta, poboljšavaju terapijski tretman i detaljno prikazuju hemostatski status kritično obolelog pacijenta. Njihova prednost je brzo dobijanje rezultata. Naime, za POC metode vreme čekanja je od 20 do 25 minuta, dok je za standardne koagulacione testove potrebno od 40 do 90 minuta. Drugim rečima, rezultati koji se čekaju 90 minuta više ne odražavaju trenutno stanje hemostaznog sistema, što može voditi u neadekvatno lečenje pacijenata, posebno u prvim satima nakon traume. Primena POC metoda dala je rezultate u jedinicama intenzivne nege, trauma centru (kod masivnih krvarenja) ali i u transplantacionim centrima i kardiohirurgiji. Ove metode omogućavaju ispitivanje funkcije trombocita (impedantna ili turbidimetrijska agregometrija), kao i ispitivanje kompletnog hemostaznog statusa primenom viskoelastičnih testova

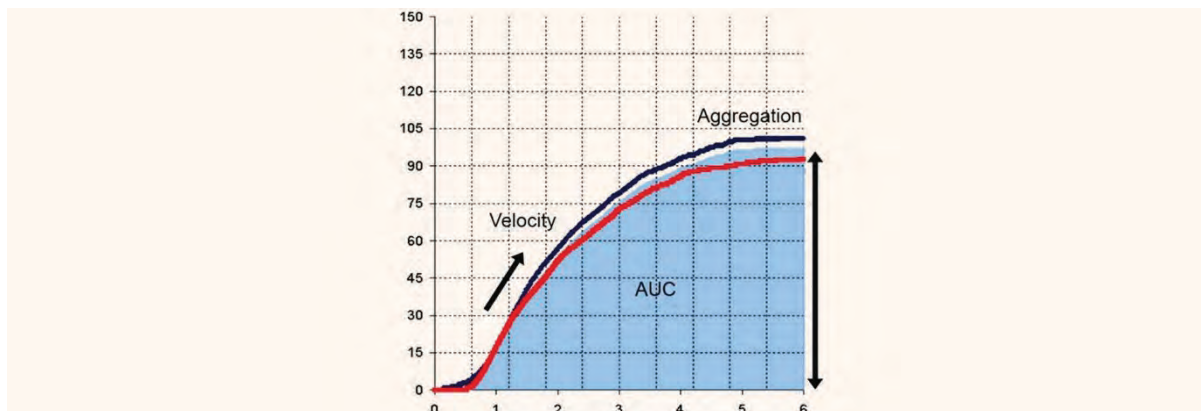
( tromboelastometije/grafije) (3).



## ISPITIVANJE FUNKCIJE TROMBOCITA PRIMENOM POC METODA

Zasnivaju se na proceni adhezije i agregacije trombocita. Za procenu agregacije trombocita koristi

se *Multiplate Electrode Aggregometry* (MEA), dok se za procenu adhezije trombocita koristi *Innovance PFA-200 System*. Za ispitivanje se mogu koristiti različiti aktivatori trombocita kao što su kolagen, adenozin difosfat, arahidonska kiselina, prostaglandin i drugi. Rezultati su prikazani grafički, u vidu krive (slika 1.) koja prikazuje funkciju trombocita (3).



Slika 1. Multiplejt kriva – površina ispod krive Preuzeto iz : Dimić N i dr. Procena obima intraoperativnog krvarenja i strategije za smanjenje rizika i nadoknadu volumena, U: Kalezić N Perioperativna medicina 1. Medicinski fakultet, Beograd ; 2020; 303; 324

## ISPITIVANJE CELOVITOG HEMOSTAZNOG SISTEMA

Ispitivanje kompletnog hemostaznog statusa zasniva se na primeni viskoelastičnih metoda TEG (tromboelastografija) i ROTEM (rotaciona tromboelastometrija). Ove metode ispituju početak stvaranja i dinamiku stvaranja ugruška, maksimalnu čvrstinu ugruška, kao i vreme razgradnje (slika 1). Njihova velika prednost je činjenica da mogu direktno ukazati na hiperfibrinolizu (3). Primena

ROTEM-a omogućava razlikovanje hirurškog od hemostatskog krvarenja, brzu dijagnozu i identifikaciju poremećaja u različitim fazama hemostaze, kao i racionalizaciju upotrebe krvi i krvnih derivata u terapiji (3). Kao funkcionalni test koji grafički prikazuje stvaranje odnosno razgradnju ugruška, pogodan je za monitoring progresije ili rezolucije koagulopatije nakon traumatske povrede (2).

## KLINIČKI SKORING SISTEMI

Brza klinička procena pacijenata sa traumom omogućava predikciju nastanka TIC kao i empirijsko određivanje potrebe za masivnom transfuzijom kod povređenih pacijenata (22,23). U ove svrhe moguće je koristiti više scoring sistema

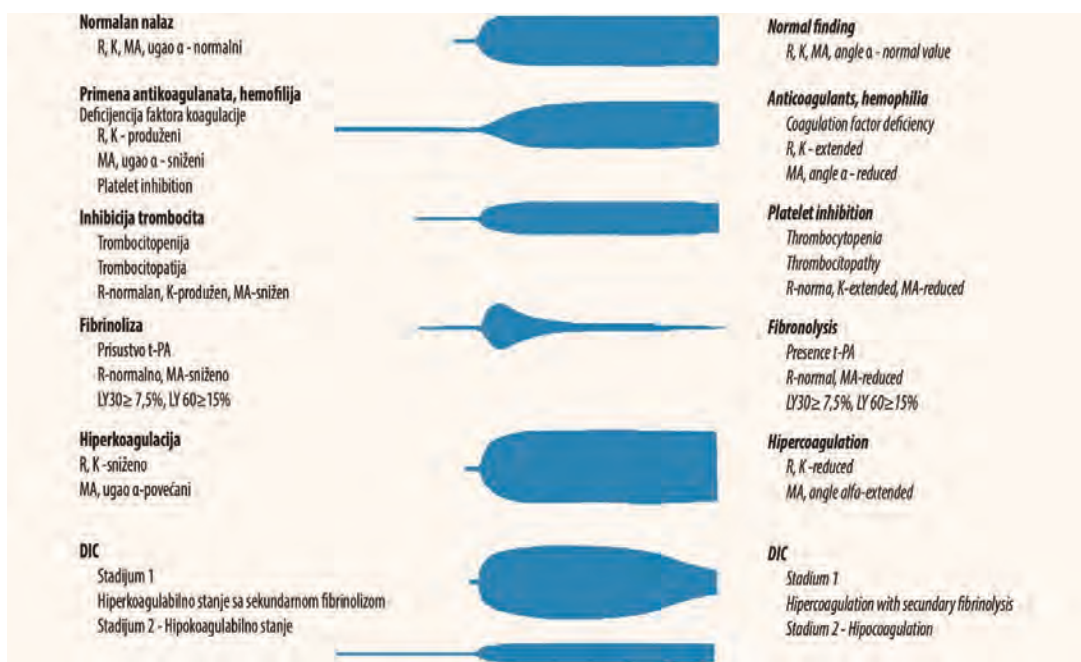
uključujući i TASH- skor (*Trauma Associated Severe Hemorrhage*), kao i ABC- skor (*Assessment Of Blood Consumption*). TASH-skor je lako upotrebljiv scoring sistem koji može ukazati na potrebu za masivnom transfuzijom nakon multiple traume. TASH-skor obuhvata sedam različitih varijabli za koje je utvrđena povezanost sa potrebom za masivnom transfuzijom, a to su sistolni krvni pritisak, hemoglobin, prisustvo intraabdominalne



tečnosti, složeni prelomi dugih kostiju ili karlice, srčana frekvencija, bazni eksces i pol (23). ABC-skor takođe, služi za brzu identifikaciju pacijenata kojima je potrebna masivna transfuzija i obuhvata

više parametara kao što su sistolni krvni pritisak niži od 90 mmHg, srčana frekvencija veća od 120 otkucaja, kao i nalaz slobodne tečnosti u pleuralnoj, perikardnoj i peritonealnoj šupljini (22).

Slika 2. Primeri različitih poremećaja prikazanih tromboelastogramom. Preuzeto iz : Dimić N i dr. Procena obima intraoperativnog krvarenja i strategije za smanjenje rizika i nadoknadu volumena, U: Kalezić N Perioperativna medicina 1. Medicinski fakultet, Beograd ; 2020; 303; 324



## TERAPIJA

Glavni zadaci terapije TIC su zaustavljanje krvarenja odnosno pronalaženje uzroka krvarenja, obezbeđivanje adekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva, održavanje biohemizma tkiva (pH vrednosti, balans elektrolita, nivoi uree i kreatinina), održavanje nivoa faktora koagulacije i broja trombocita na adekvatnom nivou, održavanje telesne temperature uz adekvatan monitoring koagulacionog statusa na 4-6h u toku 24h od zaustavljanja krvarenja. Potrebno je obezbediti dva periferna venska pristupa kao i vršenje kontinuiranog monitorniga arterijskog krvnog pritiska i temperature (3).

## STRATEGIJA ZBRINJAVANJA KRVAREĆIH PACIJENATA

Strategija zbrinjavanja hemoragije zasniva se na dva modela.

### **PULL MODEL ILI LABORATORIJSKI ZASNOVAN MODEL**

Bazira se na graničnim vrednostima odnosno „trigerima“ za primenu krvi. Ovaj model podrazumeva primenu komponentne-ciljane terapije koja je usklađena sa individualnim karakteristikama pacijenta. Podrazumeva supstituciju odgovarajućih komponenti ili primenu hemostatskih lekova. Pull model ima veliki značaj u sprečavanju neracionalne potrošnje krvi. U cilju dobijanja odgovarajućih laboratorijskih vrednosti u praksi se sve češće





koriste *Point Of Care* metode, koje za kratko vreme obezbeđuju potrebne rezultate (3).

### **PUSH MODEL**

Zasniva se na „transfuzionom paketu“ koji sadrži komponente krvi u različitom odnosu. Ispitivanjima koja su vršena 2007. godine zaključeno je da se najniža stopa mortaliteta javila kod primene komponenti krvi u odnosu plazma:eritrociti = 1:1,4. Njihova najveća mana je česta neracionalna potrošnja krvi (3).

### **MASIVNA TRANSFUZIJA**

Pacijenti sa TIC često zahtevaju primenu masivne transfuzije koja, po definiciji, podrazumeva transfuziju više od 10 jedinica eritrocita za 24h odnosno transfuziju više od 4 jedinice eritrocita u roku od jednog sata ili zamenu više od 50% ukupnog volumena krvi alogenom krvlju u roku od 3 sata. Gubitak krvi veći od 150ml u minuti je apsolutna indikacija za masivnu transfuziju (3). Transfuzioni postupci u okviru masivne transfuzije podrazumevaju primenu koncentrovanih eritrocita, zamrznute sveže plazme, nadoknadu fibrinogena, trombocita ali i primenu antifibrinolitika, koncentrata faktora koagulacije i dezmpresina (3).

### **KONCENTROVANI ERITROCITI**

Koriste se s ciljem da poboljšaju oksigenaciju tkiva održavanjem hemoglobina na adekvatnom nivou (24). Transfuzija koncentrovanih eritrocita potrebna je pri gubitku 30-40% krvnog volumena (1500ml kod muškarca telesne težine 70kg) (25). Dokazano je da niske vrednosti hematokrita narušavaju normalno funkcionisanje koagulacionog sistema, zbog čega je nadoknada eritrocita značajan postupak u tretmanu ovih pacijenata. Kako bi primenjeni koncentri faktora koagulacije i hemostatski lekovi postigli željeni efekat, hematokrit bi trebalo da bude veći od 28%. Transfuzioni prag kod kritično obolelih pacijenata je vrednost hemoglobina od 70 g/l ili niža, ciljna vrednost hemoglobina je 70-90 g/l, dok se kod najvećeg broja kritično obolelih pacijenata ne primenjuje transfuzija kada je vrednost hemoglobina iznad 90 g/l (3).

### **ZAMRZNUTA SVEŽA PLAZMA (ZSP)**

Nakon zamene 2 volumena krvi alogenom krvlju, dolazi do značajnog pada koncentracija svih faktora koagulacije. Upravo zbog ove činjenice, pravovremena primena zamrznute sveže plazme je od ključne važnosti. Rana primena ZSP smanjila je incidencu pojave TIC (3). Istraživanja pokazuju da plazma može imati dodatne pogodne efekte kao što je protektivni efekat na endotel krvnih sudova (26). Preporučena doza ZSP je 15-20ml/kg iako su nekada potrebne veće doze radi korekcije koagulopatije, posebno kod osoba sa telesnom masom iznad proseka (27).

### **FIBRINOGEN**

Hipofibrinogenemija je čest nalaz kod pacijenata sa traumom indukovanom koagulopatijom. Već u prvom satu od nastanka kritičnih krvarenja zapaža se pad fibrinogena. Razlog je nemogućnost jetre da kompenzuje tako brz gubitak u kratkom vremenskom periodu (3). Zamrznuta sveža plazma sadrži nedovoljne količine fibrinogena da bi se postigao brz porast njegovog nivoa u cilju hemostaze, upravo zbog toga nadoknada fibrinogena se vrši primenom koncentrata ili krioprecipitata fibrinogena (28). Koncentrat fibrinogena sadrži fibrinogen u koncentraciji od 15-25mg/ml. Ima određene prednosti u odnosu na krioprecipitat, a to su pre svega smanjen rizik za pojavu imunoloških i alergijskih reakcija zbog prečišćavanja i virusne inaktivacije koja je izvršena u toku procesa proizvodnje (3). Preporučena doza koncentrata fibrinogena može se odrediti uz pomoć formule :  $doza(mg)=[ciljni\ nivo\ fibrinogena(mg/dl)-\ izmereni\ nivo\ fibrinogena]+1.7x\ telesna\ težina(kg)$ . Krioprecipitat obezbeđuje 250-400 mg fibrinogena a pored toga sadrži FVIII i fWF (29).

### **TROMBOCITI**

Kod pacijenata sa traumom indukovanom koagulopatijom broj trombocita nije dovoljan za procenu trombocitne disfunkcije koja se, kao što je već rečeno, može javiti i kod pacijenata sa normalnim brojem trombocita (3). Značajna trombocitopenija smatra se kasnim događajem u okviru masivne hemoragije. Preporučeno je da se transfuzija trombocita treba sprovesti sa ciljem



održavanja broja trombocita iznad  $50 \times 10^9/l$ , u jednakom odnosu sa zamrznutom svežom plazmom i koncentrovanim eritrocitima (1:1:1) (2,30).

### ANTIFIBRINOLITICI

U cilju sprečavanja hiperfibrinolize koja se javlja usled oslobađanja tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) koriste se lekovi koji inhibitorno deluju na fibrinoliznu aktivnost. Traneksamična kiselina (TXA) vezuje se specifično za plazminogen, sprečava njegovu interakciju sa fibrinom i na taj način ga štiti od razgradnje. Kod pacijenata sa traumom primenjuje se u dozi od 1g, dok se nakon 8 sati ista doza ponavlja (3). Meta analizom pokazano je da momentalna primena TXA povećava stopu preživljavanja za 70%, sa svakih 15 minuta ova verovatnoća opada za 10%, dok nakon 3h njena primena nema efekta (30). Aprotilin je antifibrinolitik koji deluje kao inhibitor serin proteaze, inhibira plazmin ali i kalikrein i trombin. Izolovan je iz pluća goveda i postoji rizik za nastanak alergijskih reakcija ali i drugih komplikacija koje mogu povećavati mortalitet (3,30)

### DEZMOPRESIN

Kao sintetski derivat vazopresina, dezmopresin dovodi do povećanja koncentracije fWF, FVIII i tPA u plazmi. Aktivira endotelnu azotoksid sintetazu i dovodi do vazodilatacije. Do povećanja nivoa fWF i tPA dovodi tako sto preko V2 receptora aktivira endotel i stimuliše egzocitozu ovih molekula iz Weibel-Paladijevih granula, gde se inače i nalaze. fWF vezuje FVIII i sprečava njegovu prevremenu razgradnju, tako da sa porastom fWF dolazi i do porasta FVIII. Nekada, kod ponovljene primene dezmopresina u kratkim vremenskim intervalima može se javiti tahifilaksa. Do ove pojave dolazi usled promene senzitivnosti V2 receptora kao i zbog nemogućnosti popunjavanja depoa fWF u endotelnim ćelijama u tako kratkom vremenskom periodu (3). Zbog povećanja nivoa fWF, dezmopresin se razmatra kao alternativa transfuziji trombocita (30).

### KONCENTRAT PROTROMBINSKOG KOMPLEKSA (PCC)

Predstavlja koncentrovani preparat koagulacionih faktora i obuhvata dve forme. Jedna

forma sadrži tri faktora koagulacije (II, IX i X), dok druga forma sadrži, pored prethodnih, i FVII. Primarno se koristio u lečenju pacijenata sa hemofilijom B (32). Danas se PCC koristi dominantno u reverziji krvarenja nastalog kao posledica predoziranja antagonistima vitamina K, kao što je varfarin, međutim uloga koncentrata protrombinskog kompleksa u lečenju TIC i dalje nije u potpunosti razjašnjena (30). Pretpostavlja se da bi forma koja obuhvata FII, FVII, FIX i FX bila pogodna za lečenje TIC, s obzirom da sadrži faktore spoljašnjeg puta koagulacije koji je aktiviran tokom oštećenja tkiva nakon traume (33). Eksperimenti na animalnim modelima dali su ohrabrujuće podatke. Naime, kod životinja koje su lečene koncentratom protrombinskog kompleksa zapažen je značajno veći pik stvaranja trombina u odnosu na životinje koje su primile FVIIa ili placebo (34). Ipak, još uvek nema dovoljno dokaza koji bi podržali primenu PCC kod masivnih hemoragija koje nisu povezane sa primenom antagonista vitamina K (30).

### REKOMBINANTNI AKTIVIRANI FAKTOR VII (RFVIIA)

„Of label” upotreba rFVIIa relativno je česta u terapiji krvarenja nakon traume. Međutim, istraživanja pokazuju samo blagu redukciju gubitka krvi kao i neznatan uticaj na potrebe za transfuzijom, bez jasnog uticaja na smanjenje mortaliteta, dok je rizik za nastanak arterijskog tromboembolizma povećan (35,36).

### LITERATURA

1. Mathers C, Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, PLoS Med. 2006;3(11):e442.
2. Kutcher M, Cohen J; Coagulopathy in trauma patients, available at: [https://www.uptodate.com/contents/coagulopathy-in-trauma-patients?search=coagulopathy%20in%20trauma%20patients&topicRef=1326&source=see\\_link#H122599087](https://www.uptodate.com/contents/coagulopathy-in-trauma-patients?search=coagulopathy%20in%20trauma%20patients&topicRef=1326&source=see_link#H122599087)
3. Kovač M, Balint B, Bogdanović G. i saradnici, Bazična i klinička transfuziologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Akademska misao, Beograd 2020.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma. 2003 Jun;54(6):1127-30.



5. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003 Jul;55(1):39-44.
6. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. 2007 May;245(5):812-8.
7. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al.; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007 Mar;38(3):298-304.
8. Demetriades D, Murray J, Martin M, Velmahos G, Salim A, Alo K et al. Pedestrians injured by automobiles: Relationship of age to injury type and severity. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004 Sep;199(3):382-387.
9. Gheorghe C, Dadu R, Blot C, Barrantes F, Vazquez R, Berianu F, et al. Hyperchloremic metabolic acidosis following resuscitation of shock. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1521-2.
10. Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma*. 2006 Sep;61(3):624-8.
11. Tsuei BJ, Kearney PA. Hypothermia in the trauma patient. *Injury*. 2004 Jan;35(1):7-15.
12. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004 Jun;56(6):1221-8.
13. Schreiber MA. Coagulopathy in the trauma patient. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Dec;11(6):590-7
14. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):145-50.
15. Shaz BH, Winkler AM, James AB, Hillyer CD, MacLeod JB. Pathophysiology of early trauma-induced coagulopathy: emerging evidence for hemodilution and coagulation factor depletion. *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):1401-7.
16. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011 Aug;254(2):194-200.
17. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. *J Am Coll Surg*. 2017 Sep;225(3):419-427.
18. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jul;73(1):13-9.
19. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg*. 2012 Feb;255(2):379-85.
20. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Dec;13(6):680-5.
21. Brohi K, Cohen M, Davenport R. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect, *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):680.
22. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009 Feb;66(2):346-52.
23. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al.; Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6):1228-36; discussion 1236-7.
24. Zielinski MD, Wilson GA, Johnson PM, Polites SF, Jenkins DH, Harmsen WS, et al. Ideal hemoglobin transfusion target for resuscitation of massive-transfusion patients. *Surgery*. 2016 Dec;160(6):1560-1567.
25. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019 Mar 27;23(1):98.
26. Gruen DS, Brown JB, Guyette FX, Vodovotz Y, Johansson PI, Stensballe J, et al. Prehospital plasma is associated with distinct biomarker expression following injury. *JCI Insight*. 2020 Apr 23;5(8):e135350.
27. Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C et al.; International Trauma Research Network (INTRN). Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Mar;76(3):561-7; discussion 567-8.
28. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, Cardigan R, Kallis Y, Stanworth SJ, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):54-67.
29. Tanaka K, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. *Br J Anaesth* 2013; 111 (Suppl 1):i35-i49



30. Stanworth SJ, Dowling K, Curry N, Doughty H, Hunt BJ, Fraser L, et al.; Transfusion Task Force of the British Society for Haematology. Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2022 Aug;198(4):654-667.
31. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):125-132.
32. Tobin J, Tanaka K, Smith C. Factor concentrates in trauma. *Curr Opin Anesthesiol.* 2015 Apr;28(2):217-26.
33. Mcswain, Norman E. and James M. Barbeau. "Potential use of prothrombin complex concentrate in trauma resuscitation." *The Journal of trauma* 70 5 Suppl (2011): S53-6 .
34. Dickneite G, Dörr B, Kaspereit F, Tanaka KA. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma.* 2010 May;68(5):1151-7.
35. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD005011..
36. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1791-800.

---

**Summary:** Trauma-induced coagulopathy, as a systemic phenomenon accompanied by diffuse bleeding, is associated with a significantly higher mortality rate compared to traumatized patients without coagulopathy, which requires a quick response and the application of appropriate therapeutic procedures. In the diagnosis of this disorder, Point Of Care methods have an advantage over standard coagulation tests. Due to the speed of obtaining the required results, the possibility of their application right next to the patient, but also a more detailed display of the state of the coagulation system, they are increasingly used in routine practice. The importance of POC methods is also great in reducing the irrational use of blood and blood elements, which is why the Pull model of blood replacement has an advantage in therapy. Thanks to the results obtained by POC methods, it is possible to prescribe targeted therapy of the corresponding components that are in deficit. In addition to the standard therapy, which involves the use of plasma, concentrated erythrocytes and platelets in equal proportions (1:1:1), the use of fibrinogen concentrate/cryoprecipitate is also important due to hypofibrinogenemia, which is an early marker of the onset of TIC, while tranexamic acid administered within the first three hours of its occurrence trauma greatly increases the survival rate. In the future, prothrombin complex concentrate could have a greater contribution in the therapy of TIC with a more favorable outcome for patients due to encouraging data obtained from experiments on animal models.

---

1. Urgentni centar, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Beograd
2. Klinika za pulmologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Beograd
3. Klinika za digestivnu hirurgiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Beograd
4. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Autor – korespondent:

Marija Milenković

Urgentni centar, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

Pasterova 2

11000 Beograd

telefon: 065/8266740

e-mail: [smgk055@gmail.com](mailto:smgk055@gmail.com)

## PLUĆNE MANIFESTACIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM-PRIKAZ DVA SLUČAJA

PULMONARY MANIFESTATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS-REPORT OF TWO CASES

Dragica Kovačević<sup>1</sup>, Miroslav Ilić<sup>1,2</sup>, Darinka Kukavica<sup>1</sup>, Jovan Javorac<sup>1,2</sup>, Emilija Vujičić<sup>1</sup>, Nevena Savić<sup>1</sup>, Dejan Đekić<sup>1</sup>, Svetlana Kašiković-Lečić<sup>1,2</sup>, Aleksandra Radić<sup>1</sup>

**Sažetak:Uvod:** Reumatoidni artritis (RA) je hronična inflamatorna bolest koja zahvata sinovije dovodeći do poremećaja zglobova i destrukcije kostiju što prouzrokuje invalidnost i povećava mortalitet. Najčešća ekstra-artikularna lokalizacija manifestacija RA su pluća. Reumatoidni artritis se dugotrajno leči biološkim lekovima. Primena imunomodulatorne terapije, a verovatno i poremećaj imunskog odgovora prouzrokovan samom bolešću povećavaju rizik od razvoja tuberkuloze (TB) kod ovih bolesnika. Kako bi se utvrdila aktivna TB ili latentna TB (LTBI) pre početka terapije biološkim lekovima neophodno je sprovesti detaljan fizikalni pregled kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo kliničkih manifestacija TB, uzeti detaljnu anamnezu, uraditi radiografiju grudnog koša i uraditi preporučene testove.

**Prikaz slučaja:** Prikazana su dva slučaja bolesnika sa RA. Kod prvog bolesnika je pre uvođenja biološke terapije bilo neophodno isključiti postojanje tuberkulozne infekcije. Kod drugog bolesnika CT grudnog koša ukazivao je na promene po tipu sekundarnih depozita ili sarkoidoze te je bilo neophodno doći do patohistološke dijagnoze ovih promena.

**Zaključak:** Kod bolesnika sa RA neophodno je pre uvođenja biološke terapije isključiti postojanje TB infekcije, kao i povremeno pulmološko praćenje zbog razvoja ekstra-artikularnih manifestacija RA.

**Cljučne reči:** reumatoidni artritis, pluća, tuberkuloza

### UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronična inflamatorna bolest koja zahvata sinovije dovodeći do poremećaja zglobova i destrukcije kostiju što prouzrokuje invalidnost i povećava mortalitet. RA se smatra autoimunom bolešću. RA karakteriše oticanje, preosetljivost i destrukcija sinovijalnih zglobova. Prisustvo antitela kod bolesnika poput reumatoidnog faktora i anti CCP (*Anti-citrullinated protein antibody*) može postojati više godina pre manifestacije simptoma. Oštećenje zglobova je retko prisutno u ranim stadijumima bolesti, već se akumulira u toku vremena (1,2).

Najčešća ekstra-artikularna lokalizacija manifestacija RA su pluća. RA može da zahvati parenhim pluća manifestujući se kao intersticijalna bolest pluća ili u vidu nodularnih promena plućnog parenhima, zahvatanje pleure manifestujući se u vidu pleuralne efuzije ili inflamacije, zahvatanje malih i velikih disajnih puteva (krikoaritenoidis, bronhitis,

bronhilitis) kao i pulmonalnu vaskulaturu (vaskulitis ili plućna hipertenzija) (3).

Prethodnih decenija u lečenju velikog broja hroničnih zapaljenskih bolesti posredovanih imunskim mehanizmima (*immunemediated inflammatory diseases IMID*) primenjuju se imunomodulatorni biološki lekovi. Biološki lekovi su različiti proteini koji imaju sposobnost da menjaju imunski odgovor. Jedna od neželjenih posledica promene imunskog odgovora izazvane ovim lekovima može biti povećana sklonost ka infekcijama, uključujući i tuberkulozu. Jedno od oboljenja koje se dugotrajno leči biološkim lekovima je reumatoidni artritis. Primena imunomodulatorne terapije, a verovatno i poremećaj imunskog odgovora prouzrokovan samom bolešću povećavaju rizik od razvoja tuberkuloze (TB) kod ovih bolesnika. Aktivna TB znači razvoj i razmnožavanje mikobakterije u pravcu aktivne bolesti sa ispoljenim simptomima tuberkuloze. Ova vrsta infekcije lako se prenosi na druge. Latentna TB (LTBI) predstavlja postojanje mikobakterije u



organizmu ali uz kompetentan imunski sistem koji sprečava razvoj bolesti. Ova forma TB nema simptome i infekcija se ne može proširiti na druge osobe. Detaljan skrining i terapija latentne tuberkulozne infekcije pre započinjanja terapije biološkim lekovima pokazala se kao veoma uspešan metod u smanjenju incidencije oboljevanja od TB kod ovih bolesnika (4).

Od testova za dijagnostiku TB infekcije najčešće i rutinski korišćeni su tuberkulinski kožni test (PPD – *purified protein derivate*) i IGRA testovi (*Quantiferon TB GOLD* i *T-SPOT*). Kako bi se utvrdila aktivna TB ili LTBI pre početka terapije biološkim lekovima neophodno je sprovesti detaljan fizikalni pregled kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo kliničkih manifestacija TB, uzeti detaljnu anamnezu, uraditi radiografiju grudnog koša i uraditi PPD/IGRA testove (4,5).

## PRIKAZ SLUČAJA

### SLUČAJ BROJ 1.

Bolesnik (46 godina), javlja se pulmologu u sklopu pripreme za uvođenje biološke terapije reumatoidnog artritisa. U sklopu pregleda urađen radiogram grudnog koša aprila 2021. (Slika 1.) na kom se uočava obostrano naglašena bronhovaskularna šara uz naznačen plućni retikularni crtež parakardijalno i parahilarno, desno u gornjem plućnom polju okrugla, jasno ograničena senka veličine do 10 mm. Na prethodnim snimcima (februar 2019.) se ista ne prati. CT grudnog koša iz maja 2021. godine (Slika 2.), ukazuje na hiperdenznu promenu gornjeg lobusa desnog plućnog krila i po svojim CT karakteristikama bi mogla odgovarati lipomu (s obzirom na veličinu promene otežana verifikacija denziteta).

Quantiferon TB Gold test negativan.

Bolesnik je juna 2021. godine hospitalizovan na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine (IPBV). Pri prijemu asimptomatičan, urednih vitalnih parametara, urednih laboratorijskih nalaza, pulmonalna gasna razmena u mirovanju očuvana, od terapije bolesnik uzimao metotreksat i kortikosteroidnu terapiju.

Urađena je videoasistirana torakoskopija; makroskopski i palpatorno se verifikuje tumorska promena u anteriornom segmentu gornjeg režnja.

Urađena je atipična resekcija promene i ekstirpacija limfnog čvora pozicije 8. Patohistološkom analizom se da se radi o promeni u sklopu reumatoidnog artritisa (*Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*). Sa pulmološke strane nije bilo kontraindikacija za uvođenje biološke terapije radi lečenja osnovne bolesti.

S obzirom na plućnu manifestaciju RA potrebne su povremene pulmološke kontrole. Jula 2022. godine urađen kontrolni CT grudnog koša koji je bez znakova rest/recidiva osnovnog oboljenja na mestu reseciranog bronha sa desne strane.

### SLUČAJ BROJ 2.

Bolesnik (57 godina) koji je na imunosupresivnoj terapiji zbog seropozitivnog reumatoidnog artritisa, septembra 2019. godine pregledan od strane pulmologa zbog kašlja sa iskašljavanjem sukričavog sadržaja. CT grudnog koša (avgust 2019.) ukazivao na difuzne mikro i makronodularne promene plućnog parenhima koje diferencijalno dijagnostički ukazuju na sekundarne depozite ili sarkoidozu. Slučaj bolesnika razmotren na Komisiji za intersticijalne i granulomatozne bolesti pluća, kada je uvidom u opšte stanje bolesnika i radiološke nalaze indikovana hospitalizacija. Oktobra 2019. hospitalizovan u Institutu za plućne bolesti. Na radiogramu grudnog koša uočavaju se obostrane nodularne, delimično slivene promene obostrano parakardijalno i desno infraklavikularno. (Slika 3.)

Quantiferon TB Gold test je bio negativan.

HRCT nalaz ukazivao je na brojne difuzno raspoređene mikronodularne i nodularne promene pojedine sa centralnom ekskavacijom, medijastinalnu limfadenomegaliju, kardiomegaliju. (Slika 4.)

Bronhoskopiran uz uredan endoskopski nalaz, analizom uzetih materijala nije razjašnjena etiologija promena. Urađena je transtorakalna punkcija (TTP) lezije levog donjeg režnja, citopatološkom analizom dobijenog materijala nije razjašnjena etiologija promena.

Nakon odgovarajuće preoperativne pripreme bolesnik je operisan u opštoj anesteziji novembra 2019. godine kada je urađena videoasistirana torakoskopija i leva minitorakotomija. Načinjena je atipična resekcija gornjeg i donjeg režnja levog pluća. Definitivni PH nalaz odgovara nekrotičnoj inflamatornoj granulomatozi. U rezovima bojenim

metodom Ziehl-Neelsen nisu nađeni AARB. U rezovim bojenim metodom Grocott nisu nađene gljivice. S obzirom na podatak da se bolesnik leči od seropozitivnog reumatoidnog artritisa opisane područja nekrotične granulomatozne upale najverovatnije odgovaraju reumatoidnim nodulima (nekrobiotski noduli).

Slučaj bolesnika razmotren na Komisiji za granulomatozne i intersticijske bolesti, s obzirom na patohistološki nalaz i odsustvo respiratornih tegoba, bolesnik upućen na dalje lečenje osnovne bolesti kod reumatologa.

### DISKUSIJA

Terapija reumatoidnog artritisa ima za cilj uklanjanje simptoma i znakova bolesti, očuvanje normalne i popravljavanje oštećene funkcije zglobova, sprečavanje i popravljavanje oštećenja i deformacija kao i očuvanje i popravljavanje kvaliteta života bolesnika. Lečenje RA treba početi odmah po postavljanju dijagnoze, sprovodi se dok je to neophodno (najčešće doživotno). Lekovi koji se najčešće koriste su analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), lekovi koji mogu da menjaju tok bolesti (LMTB), kortikosteroidi i biološki lekovi. Analgetici se koriste kao dodaci NSAIL i LMTB radi dodatnog smanjivanja bolova uz oprez jer dugotrajna primena može dovesti do oštećenja bubrega i jetre. Efekti NSAIL se ogledaju u smanjenju bola i zapaljenja dok dugoročno usporavaju napredovanje bolesti i sprečavaju oštećenje sistema za kretanje. LMTB su metotreksat, sulfasalazin, hidroksihlorokin, hlorohin, D-penicilamin, soli zlata, azatioprin, ciklosporin, leflunomid. Dejstvo ovih lekova se odražava u uspoređenju napredovanja oštećenja zglobova, čuvanju funkcije zglobova, održavanju radne sposobnosti bolesnika i popravljaju kvaliteta života. Biološki lekovi koji se danas upotrebljavaju za lečenje RA su humanizovani ili humani proteinski molekuli namenjeni neutralizaciji proinflamatornih citokina, deleciji B limfocita ili blokiranju kostimulativnih molekula T limfocita. Dejstvo bioloških lekova se ogleda u smanjenju simptoma i usporavanju radiološke progresije (6).

Prema istraživanjima sprovedenim među pacijentima sa RA, uključujući i one koji nikada nisu bili na biološkoj terapiji, rizik za razvoj TB

infekcije je dva do deset puta veći u poređenju sa generalnom populacijom. Prevalenca LTBI kod pacijenata sa reumatskim bolestima, procenjena u nekoliko studija, iznosila je 13%, od čega 4% kod bolesnika sa RA (7).

Kod bolesnika u prvom prikazu slučaja zbog neadekvatnog odgovora na primenjenu terapiju bilo je potrebno uvođenje biološke terapije. Pre uvođenja biološke terapije neophodno je isključiti LTBI. U slučaju pozitivnog Quantiferon TB test i patohistološke potvrde prisutne LTBI neophodno bi bilo lečenje iste i potom odluka o daljem lečenju RA biološkom terapijom.

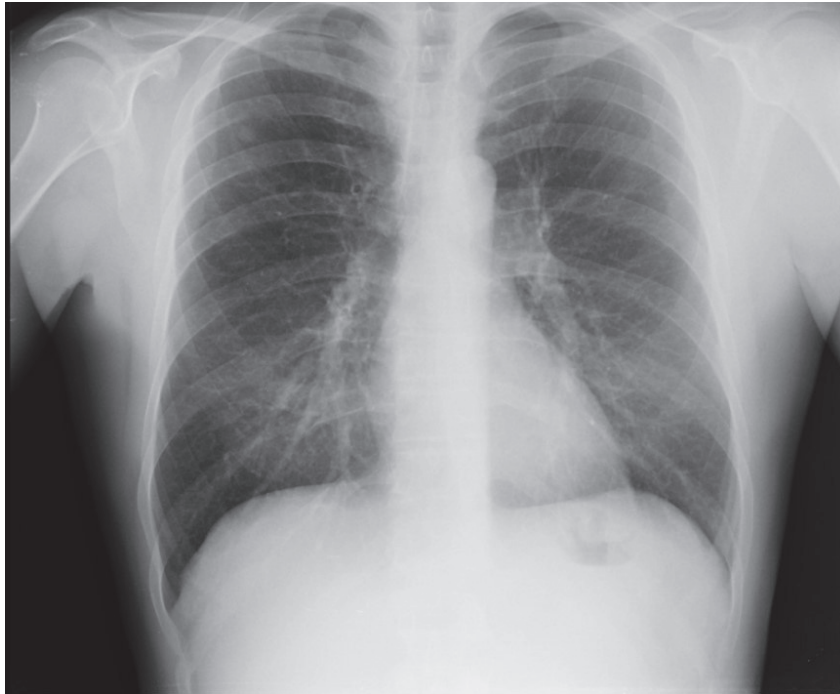
Terapija LTBI se prema najnovijim preporukama zasniva na kraćem lečenju (3- meseca) rifampicinom. Ovom vidu lečenja se daje prednost u odnosu na duže lečenje (6-9 meseci) izonijazidom kao monoterapijom (8).

Komplikacije RA mogu da nastanu kao direktan efekat osnovne bolesti, kao efekat terapije primenjene za lečenje RA ili zbog imunosupresivnog efekta biološke terapije (9).

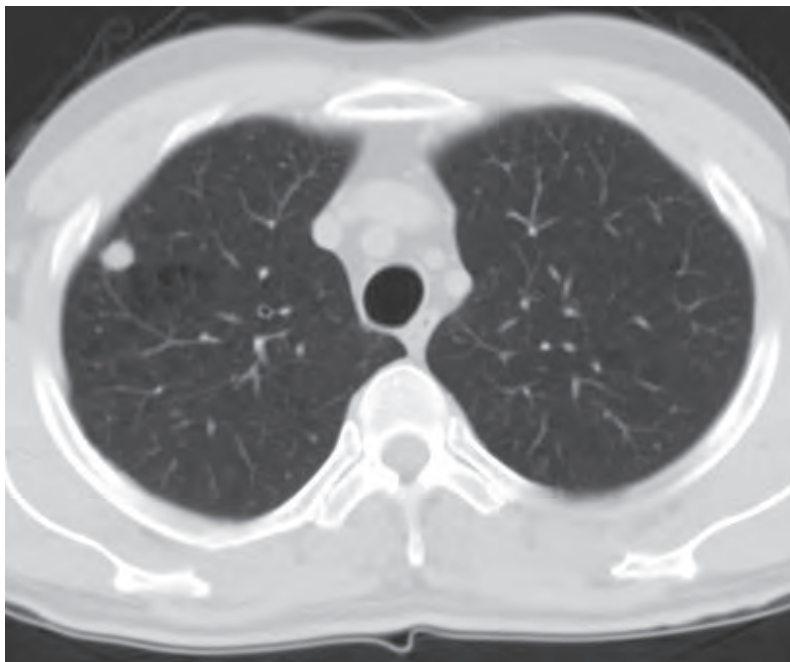
Kod bolesnika u drugom prikazu slučaja promene opisane na CT-u grudnog koša ukazivale su radiološki na sekundarne depozite ili sarkoidozu. S obzirom da je PH analizom dokazano da su u pitanju promene u sklopu RA kod ovog bolesnika neophodne su češće kontrole s obzirom na proširenost osnovne bolesti.

### ZAKLJUČAK

Kod bolesnika sa RA pre uvođenja biološke terapije neophodno je isključiti postojanje LTBI, dok kod bolesnika s biološkom terapijom neophodno je povremeno praćenje od strane pulmologa s obzirom na mogućnost razvoja plućnih infekcija prvenstveno milijarne tuberkuloze kao i razvoja plućnih manifestacija RA.



***Slika 1. Slika 1. Radiogram grudnog koša april 2021.***



***Slika 2. CT grudnog koša mai 2021.***





**Slika 3. Radiogram grudnog koša oktobar 2019.**



**Slika 4. HRCT oktobar 2019.**



## LITERATURA

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2005;4(3):130-6.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
3. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur. Respi Rev.* 2021;30(160).
4. Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, 2016. Nacionalne preporuke za prevenciju tuberkuloze kod bolesnika koji se leče biološkim lekovima. 17.0.2023. <http://www.srbrespiratory.org/test/wp-content/uploads/2019/01/Nacionalne-preporuke-za-prevenciju-tuberkuloze.pdf>
5. Kašiković-Lečić S, Pavlović S, Kuruc V, Ilić M. Immunological assays in the diagnosis of tuberculosis infection at the beginning of 21st century. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2010;138(7-8):515-7.
6. Republika Srbija ministarstvo zdravlja, 2013. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Reumatoidni artritis, 17.04.2023. [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=547&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=547&cache=sr)
7. Anton C, Machado FD, Ramirez JM, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, Mello FC, Silva DR. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2019 Apr 25;45.
8. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *Am J Transplant.* 2020;20(4):1196-206.
9. National Rheumatoid Arthritis Society, 2019. *The effects of RA on the lungs*, 17.04.2023. <https://nras.org.uk/resource/the-effects-of-ra-on-the-lungs/>

**Summary:Introduction:** Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that affects the synovium, leading to joint disorders and bone destruction, which leads to disability and increases mortality. The most common extra-articular localization of RA manifestations is lungs. Rheumatoid arthritis is treated long-term with biological drugs. The use of immunomodulatory therapy, and possibly the disruption of the immune response caused by the disease itself, increase the risk of developing tuberculosis (TB) in these patients. In order to determine active TB or latent TB (LTBI) before starting therapy with biological drugs, it is necessary to conduct a detailed physical examination to determine the possible presence of clinical manifestations of TB, take a detailed history, perform a chest radiograph and perform PPD/IGRA tests.

**Case report:** Two cases of patients with RA are presented. In the first patient, before the introduction of biological therapy, it was necessary to rule out the existence of tuberculosis infection. In the second patient, CT of the chest indicated changes like secondary deposits or sarcoidosis, and it was necessary to determine a pathohistological diagnosis of these changes.

**Conclusion:** In patients with RA, before the introduction of biological therapy, it is necessary to exclude the existence of TB infection, as well as occasional pulmonological monitoring due to the development of extra-articular manifestations of RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, lungs, tuberculosis

**Afilijacija:**

<sup>1</sup>Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

Autor za korespondenciju:

Dr Dragica Kovačević

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Put dr Goldmana 4.

21204, Sremska Kamenica, Srbija

Kontakt: +381637538362

E-mail: [kovacevic.dragica.ns@gmail.com](mailto:kovacevic.dragica.ns@gmail.com)

## UDRUŽENOST “SARCOID-LIKE” GRANULOMA I SKVAMOZNOG KARCINOMA PLUĆA-PRIKAZ SLUČAJA

### COEXISTENCE OF “SARCOID-LIKE” GRANULOMAS AND SQUAMOUS LUNG CARCINOMA

Emilija Vujičić<sup>1</sup>, Miroslav Ilić<sup>1,2</sup>, Darinka Kukavica<sup>1</sup>, Dragica Kovačević<sup>1</sup>, Jovan Javorac<sup>1,2</sup>, Nevena Savić<sup>1</sup>, Svetlana Kašiković-Lečić<sup>1,2</sup>, Dejan Đekić<sup>1</sup>, Aleksandra Lovrenski<sup>1,2</sup>, Kristina Tot Vereš<sup>1</sup>, Aleksandra Radić<sup>1</sup>

#### SAŽETAK

**Uvod:** Udruženost sarkoidoze i raka pluća predstavlja veliki problem ali i izazov za kliničara.

**Prikaz slučaja:** Bolesnica starosti 63 godine hospitalizovana na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine radi razjašnjenja etiologije medijastinalne limfadenomegalije i mekotkivne infiltracije u medijastinumu. Urađena je medijastinoskopija, a biopsije limfnog čvora na poziciji 2R su citološki odgovarale granulomima, dok je patohistološki nalaz odgovarao granulomatoznoj nenekrotizirajućoj upali. Odluka je bila da se otpusti bez kortikosteroidne terapije. Nakon tri meseca registruje se progresija promene u medijastinumu. Potom bronhoskopirana, endoskopski: cirkularna infiltrativna stenoza bronha za S1 i S2 levo, a patohistološkom i citopatološkom analizom materijala nije razjašnjena etiologija promena u plućima. S obzirom, da je na HRCT-u pluća opisana promena u jetri, urađen je CT abdomena koji je potvrdio promenu koja može odgovarati granulomu, ddg. infiltrativnoj leziji. PET/CT je pokazao nakupljanje FDG aktivnosti u medijastinumu, parenhimu pluća i jetri. Započeto je lečenje kortikosteroidnom terapijom (prednisonom 40mg), uz sukcesivno smanjenje doze, na kojoj je bolesnica bila 5 meseci. I pored primenjene terapije na radiogramu grudnog koša viđena je okruglasta promena u levom plućnom krilu sa visoko eleviranom levom hemidijafragmom, te je urađena rebronhoskopija. Endoskopski: ožiljno transformisan levi gornji bronh, uključujući i karinu koja je proširena. Bronh za S1/2 kao i bronh za lingulu su ožiljno cirkularno suženi. Patohistološki sa transbronhijalne biopsije (TBB) iz levog gornjeg reznja, bronhobiopsijom (BB) karine ušća za levi gornji režanj, kao i kateterbiopsijom (KB) iz levog gornjeg reznja dokazan je skvamozni keratotični karcinom, stadijuma T4N3M1b, stadijum IVB. Bolesnicino opšte stanje se pogoršava (ECOG PS 3), indikovana simptomatska terapija.

**Zaključak:** Kod bolesnika sa novodijagnostikovanom sarkoidozom, koji ne reagiju na početnu kortikosteroidnu terapiju trebalo bi odmah uraditi reevaluaciju radi isključenja postojanja neoplastičnog procesa. Istovremeno postojanje ove dve bolesti predstavlja izvor dijagnostičkih grešaka, te je neophodan multidisciplinarni tim.

**Ključne reči:** sarkoidoza, karcinom, dijagnoza

#### UVOD

Sarkoidoza je multisistemska granulomatozna bolest nepoznatog uzroka. Prosečna starost pacijenata je u opsegu od 30-50 godina, a veća stopa nastanka bolesti je kod osoba ženskog pola. Uzrok sarkoidoze je nepoznat, mada se smatra da bolest može da se ispolji kod genetski predisponiranih osoba, sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Mikrobiološki agensi, neogranske materije, različiti faktori iz spoljašnje sredine mogu da doprinesu razvoju autoimunog odgovora, te razvoju sarkoidoze. Glavna uloga u patogenezi su CD4+ helper ćelije, koje

prezentuju odgovarajuće antigene T-limfocitima, te dolazi do izlučivanja citokina, i na kraju do formiranja nekazeoznih granuloma. Granulomi predstavljaju nakupinu džinovskih makrofaga, epitelioidnih ćelija i T-limfocita. Pluća su organ koji je najčešće zahvaćen (>90%). Najčešći simptomi su otežano disanje, suv kašalj, nelagodnost u grudnom košu, malaksalost, gubitak na telesnoj masi. Drugi organi, sa manjom učestalošću, koji mogu biti zahvaćeni sarkoidozom su: periferni limfni nodusi, jetra, slezina, koža, oči, srce, centralni nervni sistem, itd. Prema Američkom torakalnom društvu (ATS), Evropskog respiratornog udruženja (ERS) i Svetskog udruženja za sarkoidozu i granulomatozne bolesti

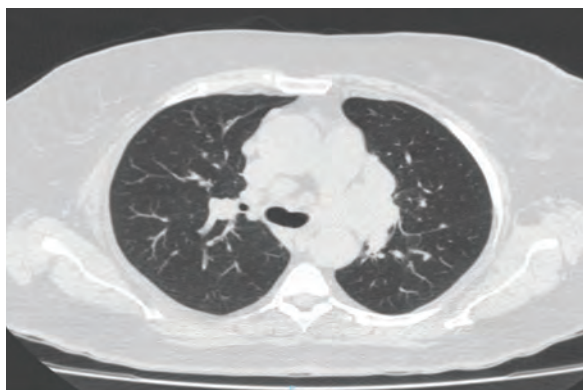


(WASOG) dijagnoza sarkoidoze se postavlja na osnovu prisustva kliničkih simptoma, laboratorijskih analiza, radioloških karakteristika, funkcionalnih ispitivanja i patohistološke analize nakon isključivanja drugih poznatih uzroka granulomatoze [1,2,3,4].

Da bi se potvrdila dijagnoza sarkoidoze, maligniteti pluća moraju biti isključeni. Povezanost sarkoidoze i raka pluća je vrlo retka. Postoje tri hipoteze. Prva hipoteza je da hronična recidivantna sarkoidoza može povećati rizik od razvoja raka pluća. Druga hipoteza se zasniva na činjenici da se “sarcoid-like” granulomi stvaraju kod bolesnika sa rakom pluća, kao rezultat imunog odgovora povezanog sa antigenima karcinoma pluća. Treća hipoteza govori o tome da se sarkoidoza i karcinom pluća mogu razviti istovremeno. Shodno gore navedenim hipotezama, te nerazjašnjenjnoj etiologiji povezanosti karcinoma pluća i sarkoidoze, ova tema predstavlja jednu od brojnih predmeta istraživanja u svetu [5,6].

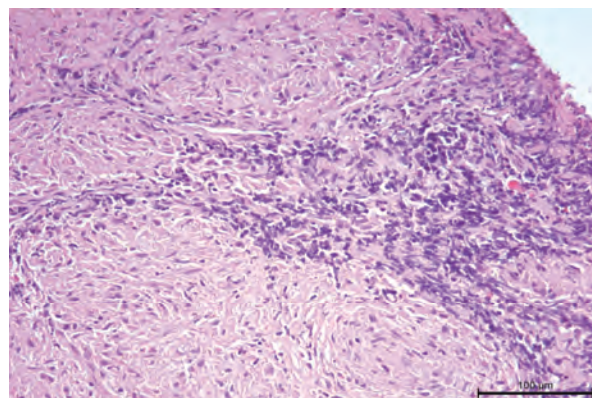
### PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica starosti 63 godine prvi put je hospitalizovana na Klinici za grudnu hirurgiju radi razjašnjenja etiologije uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova, mekotkivne infiltracije u medijastinumu koja propagira levo, kao i obostranih mekotivnih nodusa u plućima otkrivenih na CT-u grudnog koša (Slika 1), a povodom šestomesečnog suvog nadražajnog kašlja.



Slika 1. Prvi CT grudnog koša

Nakon odgovarajuće preoperativne pripreme operisana je u opštoj anesteziji, kada je urađena medijastinoskopija. Uzete su biopsije limfnog čvora na poziciji 2R, citološki ex tempore nalaz je odgovarao granulomima izgrađenim od epiteloidnih ćelija i limfocita u kojima nema nekroze, dok je definitivni patohistološki (PH) nalaz odgovarao granulomatoznoj nenekrotizirajućoj upali. Materijal se sastojao od elemenata limfnog čvora, slivenih “sarcoid-like” granuloma, kao i pojedinačnih ćelija tipa Langhans. Imunohistohemijskom analizom nisu detektovane tumorske ćelije (Slika 2).



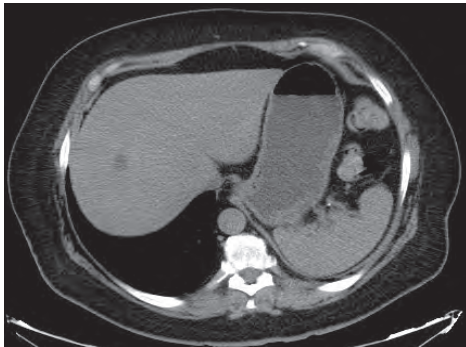
Slika 2.

*Biopsija limfnog čvora na poziciji 2R-PH nalaz koji odgovara granulomatoznoj nenekrotizirajućoj upali*

Bolesnica je potom pregledana od strane Komisije za granulomatozne i intersticijalne bolesti ustanove, koja je nakon uvida u CT nalaz grudnog koša i PH nalaz indikovala hospitalizaciju. Pri prijemu se saznaje da bolesnicin sin boluje od sarkoidoze, sa komorbiditetima (dijabetes mellitus tipa II, arterijska hipertenzija i hiperlipidemija). Funkcionalna ispitivanja su bila uredna, S-ACE je bio snižen, dok su s-Ca i Ca u 24h urinu bili u referentnim opsezima. Ultrasonografski pregled abdomena je bio uredan, a ehokardiografskim pregledom nije ustanovljena plućna hipertenzija. Nije bilo indikovano uvođenje kortikosterodine terapije. Pregledana od strane ORL specijaliste, naklon UZ štitaste žlezde i laboratorijskih analiza hormona iste, postavlja se dijagnoza hipertireoze. Nakon tri meseca na kontrolnom



pregledu se registruje progresija promene u medijastinumu. Kontrolni HRCT pluća je opisao radiološku progresiju promene u medijastinumu, stacionaran nalaz lezija u plućnom parenhimu, te novonastalu fokalnu leziju u jetri, te je bolesnica ponovo hospitalizovana. Pored kašlja, koji sve vreme perzistira, bolesnica kao novonastale simptome navodi promuklost i otežano disanje pri lakom naporu. Tokom hospitalizacije urađena je bronhoskopija, endoskopski je viđena cirkularna infiltrativna stenoza bronha za S1 i S2 levo, a PH i citopatološkom analizom materijala uzetih bronhoskopijom nije razjašnjena etiologija promena u plućima. S obzirom, da je na HRCT-u kao uzgredan nalaz, opisana promena u jetri, urađen je CT abdomena koji je potvrdio opisanu hipodenznu promenu u jetri dijametra 24mm, koja može odgovarati granulomu u sklopu osnovnog oboljenja, diferencijalno dijagnostički fokalnoj nodularnoj hiperplaziji ili manje verovatno neo infiltrativnoj leziji (Slika 3).



Slika 3.

*Kontrolni HRCT grudnog koša sa „slice“ u predelu abdomena: Fokalna nodularna promena u jetri*

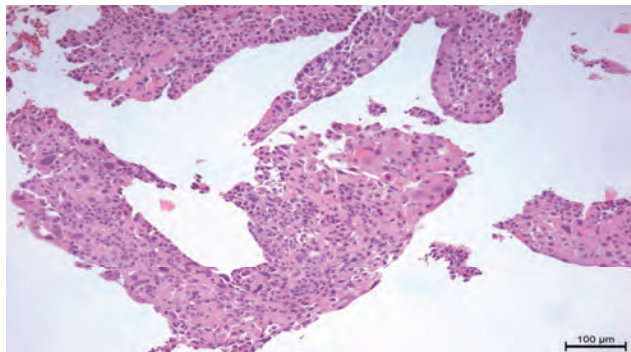
Po otpustu indikovano je PET/CT, koji je opisao nakupljanje FDG aktivnosti hilarno levo uz medijastinum, u S10 desnog plućnog krila, kao i u S7 desnog režnja jetre i S3 levog-u sklopu osnovne bolesti. Na osnovu svih navedenih analiza kod bolesnice je započeto lečenje kortikosteroidnom terapijom u hospitalnim uslovima (Prednison 40mg), uz sukcesivno smanjenje doze, na kojoj je bolesnica bila 5 meseci. I pored primenjene terapije bolesnica navodi da je oslabila za 2 meseca 20 kg, ima gađenje

na hranu, i dalje je bila prisutna disfonija uz otežano disanje pri lakom naporu, kao i kašalj. Na radiogramu grudnog koša viđena je okruglasta promena u levom plućnom krilu sa visoko eleviranom leva hemidijafragmom (Slika 4), te je indikovana ponovna hospitalizacija, u toku koje je urađena je rebronhoskopija. Endoskopski viđen je ožiljno transformisan levi gornji bronh, uključujući i karinu koja je proširena. Bronh za S1/2 kao i bronh za lingulu su ožiljno cirkularno suženi. PH analizom materijala dobijenog transbronhijalnom biopsijom (TBB) iz levog gornjeg režnja, bronhobiopsijom (BB) karine ušća za levi gornji režanj, kao i kateterbiopsijom (KB) iz levog gornjeg režnja dokazan je skvamozni keratotični karcinom, stadijuma T4N3M1b, stadijum IVB (Slika 5). Odlukom Onkološkog Konzilijuma indikovano je molekularno testiranje na PD-L1, koje je pozitivno. Bolesnicino opšte stanje se u međuvremenu pogoršava (ECOG PS 3), te je indikovana simptomatska terapija.



Slika 4.

*Kontrolni radiogram grudnog koša nakon kortikosteroidne terapije*



Slika 5.

PH analiza materijala dobijenog transbronhijalnom biopsijom (TBB) iz levog gornjeg režnja-skvamozni keratotični karcinom

## DISKUSIJA

Koegzistencija sarkoidoze i raka pluća je izuzetno retka, incidencija je manja od 1%. Obično se viđa kod skvamoznog karcinoma pluća. Zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova može se naći i kod sarkoidoze i kod raka pluća što čini dijagnozu izazovnom [7].

Povezanost sarkoidoze i karcinoma pluća je kontroverzna još od 1973. kada su Brincker i Wilbek prvi predložili teoriju da sarkoidoza može indukovati razvoj karcinoma putem nepoznatog mehanizma. Prema jednoj od teorija ćelije karcinoma pluća se razvijaju unutar fibroznog tkiva koje se razvija oko granuloma u hroničnoj recidivantnoj sarkoidozi. Prema drugoj teoriji ćelijski posredovan imuni odgovor indukovan u sarkoidozi dovodi do razvoja tumora. Takođe, postoji još jedna teorija koja govori o tome da “sarcoid-like“ granulomi nastaju kao posledica imunološke reakcije na tumorske antigene [8].

“Sarcoid-like“ granulomi su opisani ili u blizini tumora ili unutar regionalnih limfnih čvorova, gde se vrši drenaža određenog tumora. U nekim slučajevima takve reakcije se mogu videti čak i u neregionalnim limfnim čvorovima. Smatra se da se ovi granulomi četiri puta češće javljaju u regionalnim limfnim čvorovima bez metastaza, nego u limfnim čvorovima sa metastazama. Oni se nalaze u 2,4% do 3,4% svih karcinoma pluća; češće kod pacijenata sa skvamoznim karcinomom. Stoga se prava sarkoidoza može pomešati sa lokalnom reakcijom, “sarcoid-like“ granulomima kod pacijenata sa rakom [7].

U literaturi je objavljeno više slučajeva istovremene pojave sarkoidoze i karcinoma pluća. Jedan od njih je slučaj *Kachalia GA* i saradnika, koji je prikazao bolesnicu kod koje je uočena istovremena pojava nekazeoznih granuloma i adenokarcinoma pluća. Takođe, ista pojava može da se vidi i u studiji *Shin HJ* i saradnika [5,8].

Bez obzira na gore navedene teorije, uzročno-posledična veza ne mora da postoji, već se sarkoidoza kao bolest, sama po sebi može simultano javiti sa karcinomom pluća, kada imamo dve odvojene bolesti.

Dijagnoza sarkoidoze ostaje upitna, kao i u našem slučaju tako i u ostalim slučajevima. Dalje kliničke studije su neophodne kako bi se utvrdilo postojanje bilo kakve povezanosti između sarkoidoze i karcinoma pluća.

## ZAKLJUČAK

Iako je razvoj karcinoma pluća kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom vrlo retka pojava, klinički lekari bi uvek trebali u potpunosti da ispitaju mogućnost postajanja raka pluća kod bolesnika sa novodijagnostikovanom sarkoidozom, pogotovo kod onih bolesnika koji ne reaguju na početnu kortikosteroidnu terapiju. Istovremeno postojanje ove dve bolesti može biti izvor dijagnostičkih grešaka, te je za pravilnu dijagnozu neophodan multidisciplinarni tim.

## LITERATURA

1. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur. Respir. J.* 2001;18(32):56-68.
2. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *MCP:IQ&O.* 2019;3(3):358-75.
3. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2020;10:2933.
4. Zhou Y, Lower EE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):143-8.
5. Shin HJ, Kim MS, Kho BG, Park HY, Kim TO, Park CK, et al. Delayed diagnosis of lung cancer due to misdiagnosis as worsening of sarcoidosis: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):1-4.
6. Lovrenski A, Kašiković Lečić S, Dragišić D, Novković Ostojić S, Tegeltija D. Istovremena pojava sarkoidoze i adenokarcinoma pluća-prikaz slučaja. *Respiratio.* 2019; 9(1-2):191-4.
7. Ramadas P, Krishnan P, Pandita A, Paul M, Curtiss C, Gajra A. Lung cancer or sarcoidosis: a diagnostic dilemma. *J Cancer Ther Res.* 2016;5:2.
8. Kachalia AG, Ochieng P, Kachalia K, Rahman H. Rare coexistence of sarcoidosis and lung adenocarcinoma. *Respir. Med. Case Rep.* 2014;12:4-6.



## ABSTRACT

**Introduction:** Coexistence of sarcoidosis and lung cancer represents a big problem and challenge for clinicians.

**Case report:** A 63-year-old patient was hospitalized at Clinic for Thoracic Surgery for purpose of clarifying etiology of mediastinal lymphadenomegaly and infiltration in mediastinum. Mediastinoscopy was performed. Lymph node biopsies at position 2R were cytologically consistent with granulomas, while pathohistological findings were consistent with granulomatous non-necrotizing inflammation. Decision was to discharge patient without corticosteroid therapy. After three months, progression in mediastinum was registered. Endoscopically: there was circular infiltrative stenosis of bronchus for S1,2 on left. Pathohistological and cytopathological analysis of material did not clarify the etiology of changes in lungs. Considering that change in liver was described on HRCT, a CT scan of abdomen was performed, which confirmed a change-granuloma, ddg. infiltrative lesion. A PET/CT was performed where accumulation of FDG activity in mediastinum, lung parenchyma and liver was described. Corticosteroid therapy was started, with successive reduction in dose, on which patient was for 5 months. Despite applied therapy, a highly elevated left hemidiaphragm with round changes in left lung was seen on chest X-ray. Rebronchoscopy was performed. Endoscopically: scarred transformed left upper bronchus, including the dilated carina. Bronchus for S1/2 as well as bronchus for lingula are scarred and circularly narrowed. Pathohistologically, transbronchial biopsy from left upper lobe, bronchobiopsy of the carina of left upper lobe, as well as catheter biopsy from left upper lobe showed squamous keratotic carcinoma, stage T4N3M1b, stage IVB. The patient's general condition worsens (ECOG PS 3), symptomatic therapy was indicated.

**Conclusion:** Patients with newly diagnosed sarcoidosis, who do not respond to initial corticosteroid therapy, should be immediately reevaluated to rule out the development of neoplastic process. The simultaneous existence of these two diseases is source of diagnostic errors, and a multidisciplinary team is necessary.

**Keywords:** sarcoidosis, carcinoma, diagnosis

## Afilijacija:

1. Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija.
2. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija.

Autor za korespondenciju: dr Emilija Vujičić  
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija  
Put doktora Goldmana 4  
21204, Sremska Kamenica, Srbija  
Kontakt: +381668805746  
E-mail: emilija.vujicic@gmail.com



## ISKUSTVA SA LEČENJEM NINTEDANIBOM KOD PACIJENATA SA PLUĆNIM MANIFESTACIJAMA SISTEMSKE SKLEROZE. PRIKAZ SLUČAJEVA.

EXPERIENCES WITH NINTEDANIB TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC SCLEROSIS: CASE REPORTS.

Aleksandra Radić<sup>1</sup>, Miroslav Ilić<sup>1,2</sup>, Darko Tasić<sup>1</sup>, Nevena Savić<sup>1</sup>, Kristina Tot Vereš<sup>1</sup>, Svetlana Kašiković-Lečić<sup>1,2</sup>, Jovan Javorac<sup>1,2</sup>, Emilija Vujičić<sup>1</sup>, Dragica Kovačević<sup>1</sup>

**Sažetak: Uvod:** Sistemska skleroza (SSc) je autoimuno oboljenje vezivnog tkiva, manifestuje se oštećenjem vaskularnih struktura i poremećajem funkcije fibroblasta. Prema nekim studijama promene u plućima se javljaju u vidu intersticijalne plućne fibroze kao rane manifestacije bolesti i imaju tendenciju progrediranja u prve četiri godine. Od 2015. godine u ATS/ERS smernicama za lečenje plućne fibroze nalazi se antifibrotik nintedanib. Efikasnost leka je ispitana kroz dvostruko slepu, randomizovanu SENCIS i INBUILD studiju tokom 52 nedelje. Kao primarni faktor posmatrana je vrednost forsiranog vitalnog kapacitete (FVC). U SENCIS studiji efekat terapije je bio 43,8%, u INBUILD 57%.

**Metode:** Retrospektivna studija pet slučajeva sa plućnim manifestacijama u sklopu lečenja SSc lečenih antifibrotikom nintedanibom od strane Komisije za intersticijske bolesti pluća Intituta za plućne bolesti Vojvodine. Svih pet slučajeva su od tegoba navodili suv kašalj i pojačano zamaranje. Spirometrijski im je registrovan restriktivni poremećaj ventilacije pluća i radiološki fibrozne promene. Nakon tri meseca je rađena reevaluacija radi procene funkcionalnosti leka. Druga evaluacija nakon 36 nedelja radi procene kliničkog, funkcionalnog i radiološkog statusa.

**Diskusija:** Posmatrajući tegobe pacijenata posle jednog do tri meseca nakon primene antifibrotika kašalj se smanjuje ili potpuno prestaje uz lakšu toleranciju fizičkog napora. Usporava se pad vrednosti FVC kao što je dokazano SENCIS i INBUILD studijama. Za razliku od INBUILD studije, kod naših pacijenata nije bilo akutne egzacerbacije. Ispoljena neželjena delovanja su blaga i porekla gastrointestinalnog trakta (dijareja). Radiološki nalaz je stacionaran.

**Zaključak:** Lečenje nintedanibom usporava progresiju bolesti, poboljšava kvalitet života pacijenata i produžava životni vek.

**Ključne reči:** sistemska skleroza, intersticijske bolesti pluća, nintedanib

### UVOD

Sistemska skleroza (SSc) je autoimuno oboljenje vezivnog tkiva koje se manifestuje oštećenjem vaskularnih struktura i poremećajem funkcije fibroblasta. Češće se javlja kod žena starosti između 30-50 godina. Zahvata više tkiva i organa, a kao prvi znak bolesti se javljaju promene po koži u vidu skleroderme i Reynaudovog sindroma. U zavisnosti od rasprostranjenosti kožnih promena SSc se ispoljava u dva oblika: kao ograničena sistemska skleroza, ranije poznata pod nazivom „CREST“ sindrom (Raynaudov fenomen, kalcinoza, dismotilitet ezogafusa, sklerodaktiliju i teleangiektazije) zahvata uglavnom prste i ekstremitete distalno od lakta i lica. Ima bolju prognozu jer u kasnoj fazi bolesti zahvata unutrašnje organe. Difuzna sistemska skleroza ima brz razvoj i visok rizik od zahvatanja unutrašnjih organa u ranoj fazi bolesti.

Prema nekim studijama promene u plućima se javljaju kao rane manifestacije bolesti i imaju tendenciju progrediranja u prve četiri godine. One su najznačajniji uzrok mortaliteta ovih bolesnika. Manifestuju se u vidu intersticijalne plućne fibroze koja je progresiva bolest, dovodi do redukcije funkcionalnog dela plućnog parenhima što vodi ka respiratornoj insuficijenciji, može dovesti do plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca. Kao glavne tegobe pacijenti navode pojačano zamaranje, dispneju pri naporu, a potom i u mirovanju i suv kašalj. Dijagnoza se postavlja na osnovu detaljno uzete anamneze, fizikalnog pregleda - auskultatorno nad plućima se kod ovih pacijenata registruju obostrano bazalno pukoti u inspirijumu. Određuju se vrednosti gasnih analiza arterijske krvi u mirovanju i opterećenju. Ispitivanjem plućne funkcije se kod pacijenata sa plućnom fibrozom verifikuje restriktivni poremećaj ventilacije pluća. U sklopu radiološke dijagnostike promene u plućima koristi se radiogram (RTG) snimak grudnog koša, ali



daleko veći značaj ima kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucije (HRCT). Manje zastupljene metode u postavljanju dijagnoze su uzimanje bronhoalveolarnog lavata i biopsija pluća. [1,2,3]

U terapiji se kao lek prvog izbora koriste kortikosteroidi i imunosupresivi. Od 2015. godine u ATS/ERS smernicama za lečenje plućne fibroze nalazi se antifibrotik nintedanib (Ofev). U Srbiji se nintedanib koristi za lečenje idiopatske plućne fibroze (IPF) od 2016. godine, dok je za lečenje progresivne plućne fibroze (nonIPF, progresivne plućne manifestacije sistemskih bolesti i plućnu manifestaciju SSc) uveden 2021. godine. Koristi se u punoj dozi od 150mg dva puta na dan ili smanjenoj dozi od 100mg dva puta dnevno. Efikasnost leka je ispitana kroz dvostruko slepu, randomizovanu SENCIS i INBUILD studiju tokom 52 nedelje. Da bi pacijent bio uključen u INBUILD studiju morao je biti stariji od 18 godina, da mu je postavljena dijagnoza intersticijske bolesti pluća (ILD), isključujući IPF; da su HRCT pregledom verifikovane fibrozne promene >10% unutar ≤12 meseci pre skrininga; vrednost FVC ≥ 45%, DLCO ≥ 30 - <80%. Takođe su morali da ispunjavaju jedan ili više kriterijuma za progresiju ILD u toku 24 meseca pre početka skrininga:

-pad vrednosti FVC za ≥ 10%;

-pad FVC za ≥5 - <10% i pogoršanje respiratornih tegoba;

-pad FVC za ≥5 - <10% i povećan stepen fibroze na HRCT-u;

-pogoršanje respiratornih tegoba i povećan stepen fibroze na HRCT-u.

Primarni parametar koji se pratio kroz obe studije je vrednost forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Primećeno je značajno sniženje vrednosti FVC od 52,4ml kod pacijenata koji su primali lek. U poređenju sa onima koji su primali placebo to je za 41ml manji pad vrednosti FVC, što odgovara efektu terapije od 43,8% kroz SENCIS studiju. U INBUILD studiji pacijenati koji su primali lek su imali pad vrednosti FVC za 80,82ml, što je za 107 ml ili 57% manje u odnosu na placebo grupu u opštoj populaciji. Nintedanib pacijenti relativno dobro podnose, najčešća neželjena dejstva koja ispoljava ovaj lek su od strane gastrointestinalnog trakta (dijareja, mučina, povraćanje i hepatotoksičnost) i uglavnom se leče simptomatski. [4,5,6]

MATERIJAL: Retrospektivna studija pet slučajeva sa plućnim manifestacijama u sklopu lečenja SSc koji se leče antifibrotikom nintedanibom od strane Komisije za intersticijske i granulomatozne bolesti pluća IPBV. Podaci su dobijeni iz istorija bolesti i izveštaja Komisije.

## PRIKAZ SLUČAJEVA:

### SLUČAJ I

Pacijent, 65 godina, koji se unazad 10 godina leči pod dijagnozom sistemske skleroze prednizonom (Pronison) i azatioprinom (Imuran). Od komorbiditeta ima arterijsku hipertenziju i hipotireozu. Od tegoba pacijent se žali na pojačano zamaranje pri minimalnom naporu (kada pere zube). Prema savetu imunologa su rađena pulmološka ispitivanja (spirometrija - registrovan lak restriktivni poremećaj ventilacije pluća, HRCT pregledom potvrđen UIP) te je predloženo uvođenje antifibrotika. Zbog progresije opšteg stanja u martu mesecu 2022. godine je uveden antifibrotik (nintedanib)- nakon čega se pacijent počinje subjektivno bolje osećati, lakše diše i može da pređe veću razdaljinu bez zamora već nakon drug meseca terapije, a ukupno je 13 meseci na terapiji antifibrotikom (nintedanib).

### SLUČAJ II

Pacijent, 61 godinu, od ranije se leči od arterijske hipertenzije i dijabetes melitusa tip II. Dijagnoza Raynaudovog fenomena i sistemske skleroze je postavljena 2010. godine, a 2017. godine je patohistološki potvrđena intersticijalna pneumonije sa fibrozom. Spiropletiomografski se registruje lak restriktivni poremećaj ventilacije pluća, kapacitet difuzije je teško snižen. Zbog

sistemske skleroze je lečen kortikosteroidima, metotreksatom i ciklofosamidom, ali kako se radi o brzo progredirajućoj intersticijalnoj pneumoniji u sklopu SSc u aprilu mesecu 2022. je uveden antifibrotik nintedanib. Nakon tri meseca pacijent se i dalje pojačano zamara pri umerenom naporu, ali je kašalj umereniji. Pacijent je 11 meseci na antifibrotskoj terapiji nintedanibom.

### SLUČAJ III

Pacijentkinja, 69 godina. Od komorbiditeta navodi hipotireozu i glaukom. Radi se o pacijentkinji koja od 1974. godine ima kožne promene po licu i dlanovima sa tendencijom progrediranja, zbog čega je u više navrata pregledana od strane dermatologa. 2009. godine je HRCT pregledom opisan UIP-u. Nakon sprovedenih ispitivanja pod kontrolom imunologa postavljena dijagnoza CREST sindroma u sklopu sistemske skleroze zbog čega je lečena kortikosteroidnom i imunosupresivnom terapijom, a potom je u junu mesecu 2022. uveden antifibrotik nintedanib. Spirometrijski registrovan lak restriktivni poremećaj ventilacije pluća, kapacitet difuzije izrazito snižen uz umereno sniženu Krogovu konstantu. Nakon sedam meseci javljaju se neželjena delovanja vezana za primenu leka u vidu mučnine, povraćanja i gubitka apetita zbog čega je lek obustavljen, a nakon mesec dana uveden u smanjenoj dozi koju dobro toleriše. Ukupno je na terapiji nintedanibom 8 meseci, a na primenjenu terapiju kašalj je dosta smanjen, ima umerene, prolazne respiratorne tegobe.

### SLUČAJ IV

Pacijentkinja, 43 godine, 2017. godine postavljena dijagnoza progresivne sistemske skleroze, a decembra 2018. potvrđena intesticijalna pneumonija u sklopu osnovne bolesti, spirometrijski težak restriktivni poremećaj ventilacije pluća.. Od ranije se leči od arterijske hipertenzije i depresije. Pod kontrolom imunologa lečena kortikosteroidima i ciklofosfamidskim pulsevima (ukupno X). Juna

meseca 2022. uveden antifibrotik nintedanib koji je nakon mesec dana obustavljen zbog razvoja neželjenih delovanja u vidu bolova u abdomenu, dijareje i skokova vrednosti transaminaza. U avgustu mesecu nastavljeno sa primenom antifibrotika u sniženoj dozi uz hepatoprotektiv i hepatičnu dijetu. Nakon šest meseci nastavljeno sa primenom antifibrotika u punoj dozi, ukupno je na antifibrotskoj terapiji 8 meseci, terapiju subjektivno dobro podnosi, kašalj je smanjen, pojačano se zamara pri naporu.

### SLUČAJ V

Pacijent, 36 godina, se od 2006. godine leči pod dijagnozom sistemske skleroze prednizonom (Pronison) i azatioprinom (Imuran), dok je pre toga 11 godina lečen ciklofosfamidom. Od početka avgusta meseca 2021.g. uzima MMF (Cell cept). Pacijent je pulmološki ispitivan od strane Komisije za intesticijumske bolesti pluća IPBV zbog tegoba u vidu suvog kašlja i otežanog disanja pri fizičkom naporu. Spiropletizmografski - težak restriktivni poremećaj ventilacije pluća, HRCT-om opisani diskretni znaci tipičnog UIP-a. U decembru mesecu 2022.g. uveden lek nintedanib. Pacijent je na terapiji nintedanibom tek tri meseca, ali se subjektivno dosta bolje oseća, kašalj se povukao, manje se zamara.

Kod pacijenata je rađena prva evaluacija nakon 12 nedelja radi procene funkcionalnosti leka. Druga evaluacija nakon 36 nedelja se vrši radi procene kliničkog, funkcionalnog i radiološkog statusa.



*Slika 1: RTG snimak slučaja I  
nakon 3 meseca terapije*



*Slika 2: RTG snimak slučaja II nakon 3  
meseca terapije*



*Slika 3: RTG snimak slučaja III  
nakon 3 meseca terapije*



*Slika 4: RTG snimak slučaja IV nakon 6  
meseci terapije*



*Slika 5: RTG snimak slučaja V nakon 3  
meseca terapije*



**Tabela 1: Vrednosti ispitivanih parametara kod pacijenata (I-V)**

	I	II	III	IV*	V
<b>INICIJALNO</b>					
FVC	88%(3,571)	70,92%(3,171)	87,54%(2,461)	40,55%(1,331)	48%(2,651)
DLCO	33%(3,041)	47,95%(4,81)	34,59%(2,671)	/	47,48%(6,041)
Gasne u mirovanju	Očuvana	Očuvana	Očuvane	Očuvane	Očuvana
Gasne u naporu (II sprata)	↓PaO <sub>2</sub> 2,43kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 11,1%	↓PaO <sub>2</sub> 2kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 4%	/	↓PaO <sub>2</sub> 4,4kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 18,8%	↓PaO <sub>2</sub> 2,58 kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 8,1%
Ehokardiografija (RVSP)	32mmHg	35mmHg	45mmHg	40mmHg	25mmHg
<b>Nakon 12 nedelja</b>					
FVC	90,77%(3,541)	83%(3,81)	92,34%(2,531)	45,12%(1,481)	44,8%(2,531)
DLCO	/	/	38,87%(2,951)	/	47,47%(6,011)
Gasne u mirovanju	Hipoksemija	Očuvana	Očuvane	Očuvane	Očuvana
Gasne u naporu (II sprata)	↓PaO <sub>2</sub> 2,11 kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 8,8%	↓PaO <sub>2</sub> 2,6 kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 4,8%	↓PaO <sub>2</sub> 1,87 kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 3,4%	PaO <sub>2</sub> pad 2,76 kPa, SaO <sub>2</sub> 5,5%	↓PaO <sub>2</sub> 1,2 kPa, ↓SaO <sub>2</sub> 5,9%
Ehokardiografija	/	/	/	/	/
<b>Nakon 36 nedelja</b>					
FVC	86,41%(3,371)	/	/	/	/
DLCO	32,84%(2,911)	/	/	/	/
Gasne u mirovanju	Hipoksemija	/	/	/	/
Gasne u naporu (II sprata)	PaO <sub>2</sub> pad 1,98 kPa, SaO <sub>2</sub> 10,1%	/	/	/	/
Ehokardiografija	/	/	/	/	/

\*Napomena: Kod IV slučaja je prva evaluacija rađena nakon 24 nedelje zbog razvoja neželjenih delovanja.

## DISKUSIJA

Kao dominantnu tegobu pacijenti u našoj studiji su navodili pojačano zamaranje pri umerenim dnevnim aktivnostima i suv kašalj. Posle jednog do tri meseca kašalj se smanjuje ili potpuno prestaje uz lakšu toleranciju fizičkog napora, što je i potvrđeno smanjenom desaturacijom i manjim padom parcijalnog pritiska kiseonika u naporu. Nedostatak drugih posmatranih studija je ta što su se, prateći efekat nintedaniba, uglavnom bazirali na posmatranje njegovog uticaja na parametre plućne

funkcije i neželjena delovanja, dok je posmatranje uticaja leka na tegobe i subjektivni osećaj pacijenata zapostavljeno. Posmatrajući efekat nintedaniba u sklopu progresivne plućne fibroze kroz INBUILD studiju dokazano je da nintedanib sprečava kašalj i umanjuje zamaranje. [7] Kod ovih pacijenata ne očekujemo potpuni izostanak tegoba nakon uvođenju antifibrotika, ali je cilj usporiti njihovu progresiju.

Ispitivanjem plućne funkcije naših ispitanika registruje se restriktivni poremećaj ventilacije pluća uz poboljšanje vrednosti FVC (prosečno  $\bar{x}$  2,91%)



nakon 12 nedelja od uvođenja antifibrotika nintedaniba. Bitno je istaći da nintedanib usporava pad vrednosti FVC što je dokazano SENCIS i INBUILD studijama, ali vremenom će i pored njegove primene vrednost FVC nastaviti postepeno da opada što ne treba smatrati neuspehom terapije jer se radi o progresivnoj bolesti. [8]

Akutne egzacerbacije su definisane kao klinički značajna pogoršanja koja se manifestuju pogoršanjem dispneje u trajanju manjem od mesec dana, CT-om opisanim novonastalim bilateralnim zonama mlečnog stakla i pogoršanje koje nije izazvano srčanom insuficijencijom. Za razliku od INBUILD studije u kojoj su registrovane egzacerbacije u 8,7% slučajeva od ukupno 663 ispitanika, u našoj studiji nisu registrovane egzacerbacije. Akutne egzacerbacije kod ovih pacijenata se uglavnom hospitalno leče i imaju veći rizik od mortaliteta. [9]

Kada se posmatraju neželjeni događaji pacijenti nintedanib relativno dobro tolerišu. Nintedanib se u najvećem procentu eliminiše putem gastrointestinalnog trakta, dok je eliminacija putem bubrega zanemarljiva. Verovatno se iz tog razloga kao najčešći neželjeni događaj javlja dijareja. [11] U poređenju sa drugim studijama potvrđeno je da se uglavnom leči simptomatski što je i slučaj kod naša dva pacijenta, dok je u jednom slučaju zbog dugotrajne dijareje lek obustavljen tokom mesec dana. U studijama su dominirali laki do umereni oblici dijareje, jer je svega 4-5% pacijenata u tim studijama odustajalo od učestvovanja. Potvrđeno je da je kod pacijenata koji su tokom 44,7 meseci uzimali antifibrotik samo kod njih 5-10% isti trajno obustavljen zbog dijareje. [5] U našoj studiji kod jedne pacijentkinje je zbog hepatotoksičnosti koja se javila u prvih mesec dana od uvođenja leka isti obustavljen, ali je već nakon mesec dana nastavljeno sa primenom u smanjenoj dozi koju dobro toleriše. Studijom je potvrđeno da nintedanib dovodi do povišenih transaminaza, ali se to javlja kod manje od 5% pacijenata, dok su ozbiljna oštećenja jetre viđena kod 1% od ukupno 232 ispitanika. [5,9,10]

Radiološki nalaz kod jednog pacijenta u našoj studiji je u lakoj regresiji, dok je kod preostalih stacionaran. Uzimajući u obzir da je reč o hroničnoj progresivnoj bolesti, ni ne očekuju se promene u ovako kratkom vremenskom periodu. Eventualno nakon duže primene leka mogu se očekivati znaci delimične regresije na HRCT pregledu i to u prvim godinama primene.

## ZAKLJUČAK

Uvođenjem antifibrotika nintedaniba kroz vise različitih studija dokazano je usporavanje progresije bolesti, u našoj studiji dolazi do delimičnog poboljšanja subjektivnog stanja pacijenata. Usporava se pad vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta, dok radiološki nalaz u prvim nedeljama po uvođenju leka ostaje stacionaran. Lek se dobro toleriše, neželjena dejstva su uglavnom blaga i retko zahtevaju potpunu obustavu leka. Antifibrotik nintedanib poboljšava kvalitet života pacijenata i produžava životni vek. [5,6,8,9,10]

## LITERATURA

1. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis. StatPearls Publishing 2022.
2. Volkmann RE, Tashkin PD. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. Annals of the American Thoracic Society 2016; 13:11.
3. Mattoo H, Pillai S. Idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis: pathogenic mechanisms and therapeutic interventions. Cellular and Molecular Life Sciences 2021; 78: 5527–42.
4. Boehringer Ingelheim. Sažetak karakteristike leka. Beograd, 2022.
5. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Review 2019; 28 (153): 190022.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, *et al.* Nintedanib in progressive interstitial lung disease: data from the whole INBUILD trial. European Respiratory Journal 2022; 59: 2004538
7. Swigris JJ, Richeldi L, Wijsenbeek M, Kreuter M, Nunes H, Suda T, *et al.* Effect of Nintedanib on dyspnea, cough and quality of life in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Findings from the INBUILD trial. American thoracic society international conference abstracts 2020; A2754.
8. Hajari CA, Johnson P. Clinical use of nintedanib in patients with idiopathic

- pulmonary fibrosis. British Medical Journal 2017; 4-1.
9. Kreuter M, Bendstrup E, Cerri S, Flaherty KR, Shapera S, Song JW, *et al.* Acute exacerbations in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Data from the INBUILD trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2022; 205:A3428.
  10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, *et al.* Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. The New England journal of Medicine 2019; 380:2518-28.
  11. Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Modern rheumatology 2020; 2: 225-31.

---

**Summary: Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disorder that affects vascular structures and fibroblast function. Interstitial lung fibrosis is considered an early manifestation of the disease and tends to progress in the first four years. Nintedanib, an antifibrotic drug, was included in the ATS/ERS guidelines for the treatment of pulmonary fibrosis 2015. Its efficacy was tested in the double-blind, randomized SENSCIS and INBUILD studies for 52 weeks, with forced vital capacity (FVC) as the primary endpoint. The therapy's effect was 43.8% in the SENSCIS study, 57% in INBUILD.

**Methods:** We conducted a retrospective study of five cases of SSc-related interstitial lung disease treated with nintedanib by the Commission for Interstitial Lung Diseases of the Institute for Lung Diseases of Vojvodina. All five cases reported dry cough and increased fatigue, spirometry - restrictive ventilation disorder, radiological fibrotic changes. Reevaluation was performed after three months to assess drug functionality, a second was done after 36 weeks to assess clinical, functional and radiological status.

**Discussion:** After one to three months of nintedanib treatment, patients reported a decrease or cessation of coughing with improved tolerance to physical exertion. The decline in FVC values was slowed down, as demonstrated in the SENSCIS and INBUILD studies. Unlike the INBUILD study, there were no acute exacerbations in our patients. The reported adverse effects were mild and of gastrointestinal origin (diarrhea). The radiological findings remained stable.

**Conclusion:** Nintedanib treatment slows down disease progression, improves patients' quality of life and prolongs their lifespan.

**Keywords:** systemic sclerosis, interstitial lung disease, nintedanib

---

*Afilijacija:*

1. Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija.
2. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija.

*Autor za korespondenciju: dr Aleksandra Radić*  
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija  
Put doktora Goldmana 4  
21204, Sremska Kamenica, Srbija  
Kontakt: +381600710196  
E-mail: radic\_sandra@hotmail.com



## ПРИЈЕМ ПАЦИЈЕНТА У ПУЛМОЛОШКУ ДНЕВНУ БОЛНИЦУ

Крајиновић Драгана; Божић Биљана; Тодоровић Недељка  
ЗЗФМР „Др Мирослав Зотовић“

### UVOD

Пацијент долази на заказан „први преглед“ код супспецијалисте пулмолога уз одговарајућу упутницу издату од стране породичног доктора.

На основу анамнестичких података, физиканог прегледа те увидом у постојећу медицинску документацију, доктор поставља индикацију за провођење пулмолошке рехабилитације по типу Дневне болнице.

Након постављене индикације од стране надлежног доктора за провођење третмана по типу Дневне болнице, пацијент се јавља надлежној сестри која узима основне податке о пацијенту, број телефона за контакт и уписује га на листу чекања.

Пријем пацијента почиње потписивањем сагласности о прихватању лијечења кроз дневну болницу и сагласности за обраду и кориштење личних података. Након што пацијент потпише тражене сагласности отвара се историја болести у КИС-у (Клиничко информациони систем), отвара се температурна листа а потом слиједи преглед који укључује: мјерење ТА, тјелесне тежине, висине, пулса, сатурације крви кисеоником (сат O<sub>2</sub>), спирометрија и шестоминутни тест. Припреми се сва медицинска документација коју пацијент има укључујући и упитник за ХОБП.

Слиједи узимање сестринске анамнезе, уради се ЕКГ, те са свим подацима и налазима пацијент одлази код доктора на преглед.

По завршеном прегледу, доктор на основу анамнестичких података, физикалног прегледа те увидом у постојећу медицинску

документацију, прави индивидуални терапијски план (отварају се картон пулмолошке физиотерапије и картон радне терапије).

### Третман у пулмолошкој дневној болници

У току третмана по потреби се могу користити и остале дијагностичке услуге коју нуди Завод, едукацију школе астме, савјети сестре едукатора за пацијенте обољеле од дијабетеса, услуге службе за психосоцијални третман и консултативне специјалистичке прегледе љекара у Заводу (физијатар, ангиолог, неуролог, ортопед, )

Визита за пацијенте укључене у третман пулмолошке дневне болнице се обавља једном

седмично (уторком у 09:30 пулмолошка амбуланата). У визити учествују сви чланови тима. Циљ визите је евалуација тока лијечења и промјене и корекција постојећег терапијског плана.

### Отпуст из пулмолошке дневне болнице

Датум отпуста за пацијенте укључене у пулмолошку дневну болницу дефинише ординирајући доктор на визити, а у договору са свим члановима тима.

На дан планираног отпуста, пацијенту се враћа евентуално задржана медицинска документација коју је дао на увид приликом пријема.

Пацијент добија отпусно писмо са цјелокупним током и исходом епизоде лијечења,

укључујући:

Хронолошки преглед обављених дијагностичких претрага, завршне резултате теста:





- Spirometrija;
- 6 минута хода, посљедње контроле ТТ, сатурације О2;
- Хронолошки преглед обављених специјалистичких прегледа;
- Податке о ординираним лијековима
- Препоруке за даљи третман и лијечење.



## MASIVNA PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

*Suzana Dragojević, Dragana Partalo*

### UVOD

Masivna plućna embolija (PTE) nastaje zbog okluzija jedne ili više pulmonalnih arterija trombima koji porijeklo imaju negdje drugo u tijelu, obično u velikim venama donjih ekstremiteta ili karlice. Rizični faktori su stanja koja otežavaju vraćanje venske krvi u srce, stanja koja uzrokuju oštećenje endotela ili njegovu disfunkciju, ili hiperkoagulabilna stanja (1) Masivna plućna embolija zahtijeva trenutno i neodložno liječenje, jer je to potencijalno fatalno stanje. Uz to što zaokuplja pažnju ljekara različitih specijalnosti (kardiologe, pulmologe, vaskularne hirurge, specijaliste nuklearne medicine, radiologe.), u zdravstvenoj njezi za bolesnika s embolijom pluća, značajnu ulogu u liječenju, njezi i oporavku imaju medicinske sestre. Medicinske sestre koje brinu o bolesnicima sa plućnom embolijom trebaju biti adekvatno osposobljene i edukovane, kako bi mogle kvalitetno sprovoditi zdravstvenu njegu. Sestrinske intervencije trebaju biti usmjerene zadovoljavanju svih bolesnikovih potreba, rješavanju aktualnih i potencijalnih problema iz područja zdravstvene njege, te sprječavanju mogućih komplikacija. Gotovo svi slučajevi embolije pluća potiču iz tromba u donjim ekstremitetima ili pelvičnim venama (duboka venska tromboza - DVT). Rizik embolizacije je viši s trombima koji se nalaze proksimalnije od vena listova potkoljenice. Tromboembolije mogu takođe imati porijeklo u venama gornjih ekstremiteta (povezano s venskim kateterima) ili iz desnostranih komora srca. Za postizanje kvalitetne zdravstvene njege pažnja mora biti orijentisana prema bolesniku i njegovim potrebama, kako bi se održala i povećala sigurnost bolesnika, zadovoljstvo, osamostaljenje i ozdravljenje ili mirna smrt. Sestrinski postupci u zbrinjavanju bolesnika oboljelog od plućne embolije mora biti temeljena na znanju i iskustvu, ali isto

tako sestrinski postupci moraju biti sistematizovani i individualno planirani. Nakon pozitivnog ishoda odgovarajućeg medicinskog tretmana, specifični sestrinski postupci neizbježno trebaju zadovoljiti bolesnikove osnovne ljudske potrebe. Medicinske sestre su u svom radu kompetentne procjenjivati i utvrđivati potrebu za zdravstvenom njegom, uočavati faktore koji negativno utiču na stanje bolesnika te potom planirati, sprovoditi i evaluirati sprovođenje zdravstvene njege. Osim saradnje i dobre komunikacije sa bolesnikom, medicinska sestra razvija i održava komunikaciju između bolesnika i drugih članova tima, društva i porodice. Bolesnik je u središtu zbivanja pa tako on postaje aktivni učesnik u zdravstvenoj njezi i cijelom tretmanu liječenja.

### 2.MASIVNA PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

Embolija pluća jest česta, akutna i u znatnom postotku fatalna bolest. Nastaje iznenadnim smještanjem krvnog ugruška u dijelu plućne arterije s posljedičnom opstrukcijom plućnoga krvotoka. (4) Plućna tromboembolija je opstrukcija plućnoga krvotoka (jedne ili više plućnih arterija) uzrokovana ugruškom krvi. U 95% slučajeva plućna embolija nastaje zbog embolizacije ugruška iz dubokih natkoljenih vena. Često se pojavljuje nakon hirurških zahvata, nakon dugotrajne imobilizacije, nakon trudnoće i u postpartalnom razdoblju. (5)

#### 2.1 Rizični faktori

Postoje mnogi rizični faktori koji mogu dovesti do plućne embolije. Neki od njih su : velika operacija unazad 6 sedmica, trauma, imobilizacija, hormonska terapija, oralna kontracepcija, aktivni karcinom, putovanje duže od 6 sati prilikom kojeg se stalno sjedi, trudnoća, postpartalno razdoblje, gojaznost, diseminovana intravaskularna koagululopatija,

upalne bolesti crijeva, trombocitopenična purpura, sistemski eritematozni lupus, hiperhomocisteinemija, homocisturija, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, nefrotski sindrom, mijeloproliferativne bolesti i heparinom indikovana trombocitopenija. Nasljedne bolesti imaju veliku ulogu u nastanku plućne embolije, poput nedostatka antitrombina, nedostatka proteina S, nedostatak proteina C, disfibrinogenemije. Od aktivnih karcinoma, najveći rizik se pojavljuje kod limfoma, tumora mozga, kolorektalnog karcinoma, karcinoma pankreasa i karcinoma jetre (8).

### 3. KLINIČKA SLIKA

Klinička manifestacija plućne embolije često je nespecifična. Varira od dramatične slike s hemodinamskom nestabilnošću do blagih neznčajnih simptoma otežanog disanja. Osim toga, nije rijetkost da se PTE prezentuje kao asimptomatska te bude slučajno otkrivena tokom dijagnostike nekog drugog stanja. No masivna plućna tromboembolija ima dramatičnu kliničku sliku, *može* uzrokovati smrt unutar nekoliko minuta ili sati, prije nego što se zastoj u tkivu (infarkt plućnog tkiva) uspije i razviti. Simptomi zbog kojih se najčešće posumnja na dijagnozu embolije su dispneja i tahipneja, bol u grudima, kašalj, hemoptizija, presinkopa i gubitak svijesti. U brzom procjeni važno je tražiti znakove šoka ili hipotenzije, te isključiti mogućnost hemodinamske nestabilnosti.

Za čak 25% pacijenata, prvi znak masivne plućne embolije je iznenadna smrt (9).

### 4. DIJAGNOZA MASIVNE PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

Laboratorijska dijagnostika masivne PTE obuhvata određivanje acidobaznog statusa, D-dimera te određivanje troponina i BNP-a kao pokazatelja oštećenja srčanog mišića i disfunkcije desne komore. Važnost D-dimera dijagnostici plućne embolije je velika, upravo zbog toga što negativni nalaz D-dimera sa velikom sigurnošću isključuje trombozu. Pozitivni nalaz D-dimera ne znači da se radi o plućnoj emboliji jer oni mogu biti povišeni i u drugim stanjima, poput karcinoma, u

upali, krvarenjima, nakon operacije ili nakon traume. Dijagnostiku se I pomoću EKG-a, UZV srca, te plućne angiografije.

### 5. LIJEČENJE PLUĆNE EMBOLIJE

Liječenje masivne embolije treba započeti što je ranije moguće. Liječenje jest simptomatsko i etiološko (antikoagulantna i/ili trombolitička terapija). Za pacijente sa plućnom embolijom indikovano je strogo mirovanje. Primjenjuje se niskomolekularni heparin, doziran prema tjelesnoj masi. U zbrinjavanju bolesnika potrebno je osigurati oksigenaciju primjenom kiseonika u visokom protoku radi sprječavanja hipoksemije, respiratornog distresa i cijanoze. Liječenje kiseonikom valja započeti što prije, primjenom kiseoničnom maskom ili nazalnim kateterom vodeći računa o koncentraciji kiseonika u mješavini s atmosferskim vazduhom, što se može regulisati kontrolnim valvulama na maski za kisik. U slučaju nemogućnosti adekvatne oksigenacije, indikovana je endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija. U bolesnika s visokorizičnom PE treba bez odgđanja započeti antikoagulantnu terapiju nefrakcionisanim heparinom.

### 6. KOMPLIKACIJE PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

Plućna embolija je teško i po život opasno stanje, te je moguća pojava niz komplikacija vezanih uz liječenje i samu bolest. Učestalost ozbiljnih krvarenja uz primjenu nefrakcioniranog iv. heparina jest 3%. Intrakranijalna, retroperitonealna i gastrointestinalna krvarenja najčešći su razlozi za prekid liječenja. Antidot za pretjerano dejstvo heparina i krvarenje jest protamin, a svježe smrznuta plazma (SSP) i vitamin K 10 mg. Tromb u desnom srcu, naročito mobilni, povezani su sa značajno povišenom ranom smrtnošću u bolesnika s akutnom masivnom PTE. Trombocitopenija indukovana heparinom za život je opasna imunološka komplikacija terapije heparinom. Nadzor broja trombocita u liječenih bolesnika važan je za njeno rano otkrivanje.



## 7. PREVENCIJA PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

Prevenција duboke venske tromboze je prevenција plućne tromboembolije. Neophodnost prevencije zavisi od pacijentovih faktora rizika. Rizični pacijenti su oni vezani za postelju i hirurški bolesnici, posebno ortopedski, od kojih većina prije hospitalizacije nije imala tromb. Preventivno se daju niske doze nefrakcioniranog heparina (NDNH) preoperativno i postoperativno, niskomolekularni heparin (NMH), kompresivne elastične čarape i druga sredstva za sprječavanje venske staze ili za stimulaciju krvnog protoka u nogama. Izbor lijeka ili sredstva zavisi o trajanju liječenja, kontraindikacijama za njihovu primjenu, relativnoj cijeni i jednostavnosti upotrebe. Nepokretni bolesnici se ne podvrgavaju hirurškom zahvatu dok ne prime 5000 jedinica NDNH subkutano svakih 12 sati doživotno ili dok postojeći rizik ne prođe.

## 8. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U PREVENCIJI NASTANKA DVT I PTE

Uloga medicinske sestre u preveniji nastanka DVT i PE usmjerena je na prepoznavanje rizičnih faktora za razvoj DVT, na planiranje i sprovođenje mjera u sprječavanju nastanka DVT i PE. Uočiti na vrijeme nastanak (prisutna blaga do umjerena bol, naročito na palpaciju ekstremiteta, pozitivan Homanov znak- bol zbog nagle dorzofleksije stopala pri umjerenj fleksiji potkoljenice, koža plavičasta-crvenkasto cijanotična, toplija a površinske vene izraženije, osjećaj slabosti, malaksalost te povišena tjelesna temperatura). Sprovoditi odgovarajuće postupke u njezi i liječenju, te edukovati bolesnika i njegovu porodicu (mjere sprečavanja, prepoznavanje simptoma i znakova tromboflebitisa, tromboze i plućne embolije). Edukacija bolesnika s bolestima venske cirkulacije usmjerena je smanjenju venske staze. Medicinska sestra će edukovati bolesnika kako će nekim aktivnostima i kompresijom površinskih vena nogu elastičnim čarapama, poboljšati vensku cirkulaciju. Bolesnik treba više puta tokom dana elevirati noge iznad nivoa srca (najmanje 30 minuta svaka 2 sata). Noću bi bolesnik trebao spavati u postelji s nogama podignutim za 15 centimetara. Bolesnika treba edukovati da je dugotrajno sjedenje ili stajanje štetno, dok je hodanje korisno. Kada sjedi, bolesnik

treba izbjegavati pritisak na zatkoljeni dio, pri sjedenju ne smije držati prekrštene noge te ne smije noge ljuljati preko ivice kreveta. Također, treba izbjegavati usku odjeću, kais. Kompresivne čarape i zavoji redukuju zastoj venske krvi u nogama i poboljšavaju povratak venske krvi prema srcu, pa će stoga medicinska sestra bolesnicima s bolestima venske cirkulacije svakako preporučiti njihovu upotrebu.(5) Venske bolesti često se mogu spriječiti ako se na vrijeme identifikuju osobe s rizičnim faktorima i ako se odmah počne s preventivnim mjerama. Upotreba elastičnih zavoja i čarapa ubrzava venski protok. Njihova je primjena posebno važna kod bolesnika s varikozitetima i u onih koji su već preboljeli vensku trombozu. Zavoj se zavija od prstiju do prepona u ležećem položaju, a tek nakon stavljanja zavoja dopušteno je ustajanje. Pri postavljanju zavoja potreban je oprez jer, ako je zavoj prečvrsto stegnut, postiže se suprotan efekat, otežava se venska cirkulacija. Pritisak zavoja i/ili čarape određuje se prema obimu noge i indeksu arterijskog krvnog pritiska koji se utvrđuje obojenim doplerom. Na tanjoj je nozi potreban veći pritisak, dok se na debljoj nozi primjenjuje manji pritisak.

## 9.PRIKAZ SLUČAJA

### Anamnestički podaci

Tabela 6. Plan zdravstvene njege-anamnestički podaci

<b>Ime i prezime G.B.</b>	<b>Datum rođenja: 24.06.1955.</b>	<b>Klinika za plućne bolesti-COVID</b>	<b>Matični broj: XXXXX.....</b>
Medicinska dijagnoza:	Infectio coronaviralis PTE massiva		
Alergije	PENICILLIN		
Procjena samostalnosti	Srednji stepen zavisnosti o drugoj osobi		
Vitalni znaci.05.09.2021.	RR: 160/100 mmHg	Puls: 120 /min	Temp: 38,6
Svijest	Očuvana (GCS-15),		
Terapija	Longaceph 2 gr i.v./12h Fragmin 5000 i.j. s.c./12h Lemod Solu amp 80 mg+ 0,9%NaCl 100 ml i.v./12h Doxicillin caps 100 mg/12h Vitamin C 2x1 gr; Vitamin D3 2x1000 i.j. Controloc amo 40 mg i.v. x2; Paracetamol tbl 500 mg pp		



### 9.1. Proces zdravstvene njege

Nakon prikupljenih anamnestičkih podataka, nadzorna sestra je odmah pristupila pravljenju plana zdravstvene njege za bolesnicu B. G. Proces zdravstvene njege označava pristup u otkrivanju i rješavanju problema iz područja zdravstvene njege, a odvija se kroz četiri faze: utvrđivanje potreba za zdravstvenom njegom, planiranje zdravstvene njege, provođenje te evaluacija zdravstvene njege.

Već kod utvrđivanja potreba, nakon što su prikupljeni i analizirani podaci o bolesnici, sestra pravi plan zdravstvene njege, dolazi do definisanja problema, odnosno stvaranja sestrinske dijagnoze, što je i urađeno kod bolesnice B.G. Sestrinske dijagnoze su danas dio jezika kojim se sporazumijevaju medicinske sestre širom svijeta, a potrebne su im iz tri razloga: olakšavaju komunikaciju, definišu sestrinsku praksu i podstiču dokumentovanje zdravstvene njege. Postavljanje ciljeva je jedan od najvažnijih zadataka u planiranju zdravstvene njege. To su kratki i sažeti iskazi, koji definišu očekivane promjene u reagovanjima bolesnika na zdravstveni problem, ili drugu životnu situaciju. Oni predstavljaju željeni i/ili mogući ishod zasnovan na odabranoj strategiji i planu njege.

### 9.2 Sestrinske dijagnoze

Prema definiciji M. Gordon iz 1982. godine sestrinska dijagnoza je *“aktuelni ili potencijalni zdravstveni problem koji su medicinske sestre s obzirom na njihovu edukaciju i iskustvo sposobne i ovlaštene tretirati”*.

Bitno je naglasiti da sestrinska dijagnoza nije isto što i medicinska dijagnoza, sestrinska intervencija ili terapijski postupak. Diplomirane medicinske sestre su kompetentne za planiranje zdravstvene njege, dok postupke u zdravstvenoj njezi mogu sprovoditi sve medicinske sestre u skladu sa svojim kompetencijama. Korištenje procesa zdravstvene njege i sestrinskih dijagnoza ubrzano postaje sastavni dio efikasnog sistema sestinstva (7).

Utvrđivanje potreba za negom bolesnika je inicijalni korak u procesu zdravstvene njege i osnova za planiranje zdravstvene njege (sestrinsku dijagnoza, cilj, intervencije i evaluacija) dok kontinuirano posmatranje stanja bolesnika

omogućava blagovremene revizije plana i njegovu usklađenost sa nastalim promjenama.

### 9.3. Bol u/s iznenadnom opstrukcijom plućnoga krvotoka

**Cilj:** Pacijent će nakon primjenjene terapije, za 30 minuta na skali za bol iskazati niži nivo bola od početne (2 od 4). Pacijent će nakon primjenjene terapije, za sat vremena na skali za bol 0-4, bol ocjeniti sa 0.

#### Intervencije:

- ❖ procijeniti intenzitet bola (koristiti skale za bol);
- ❖ procijeniti i zabilježiti karakteristike bola (lokaciju, jačinu, učestalost, trajanje); - primijeniti propisanu farmakološku terapiju prema temperaturnoj listi;
- ❖ primijeniti terapiju kiseonikom prema nahođenju ljekara;
- ❖ pratiti vitalne parametre nakon primjene analgezije svakih 10 minuta kroz 3 sata
- ❖ osigurati odmor;
- ❖ pratiti intenzitet bola;
- ❖ pružiti podršku pacijentu, ublažiti strah prisustvom i razgovorom;
- ❖ osigurati pacijentu fizičku udobnost ;
- ❖ upozoriti pacijenta na važnost izvještavanja o prisutnosti bola, podsticati pacijenta na verbalizaciju osjećaja bola.

**Evaluacija:** Pacijent je nakon 30 minuta od primljene terapije, iskazao niži nivo bola od početne (2 od 4). Pacijent je nakon primjenjene terapije, za sat vremena na skali za bol 0-4, bol ocjenio sa 0.

### 9.4. Visok rizik za hipoksiju u/s neadekvatnom ventilacijom

**Cilj:** Za vrijeme hospitalizacije pacijent neće biti u hipoksiji (SaO<sub>2</sub> <-90%)

#### Intervencije:

- objasniti pacijentu potrebu za primjenom terapije kiseonika (putem nazalnog katetera, maske ili primjena mehaničke ventilacije prema nahođenju ljekara i nalazima);

- procijeniti respiratorni status, napor koji se javlja prilikom disanja, ravnornost ekspanzije grudnog koša;
- primijeniti terapiju kiseonikom (protok prema nahođenju ljekara);
- procijeniti i uočiti promjene mentalnog statusa i porast anksioznosti;
- kontrolisati acidobazni status;
- priključiti pacijenta na oksimetar;
- smiriti pacijenta;
- procijeniti i dokumentovati kardiovaskularni status;
- voditi listu balansa tečnosti, kontrolisati tjelesnu težinu; - uzeti uzorke krvi za laboratorijske pretrage.(7)

**Evaluacija:** Do kraja hospitalizacije pacijent nije bio u hipoksiji. (SaO<sub>2</sub> - 95%-98%)

### 9.5. Visok rizik za krvarenje u/s primjenom antikoagulantne terapije

**Cilj:** Pacijent za vrijeme hospitalizacije neće krvariti.

#### Intervencije:

- posmatrati izgled izlazišta CVK ili i.v. braunile;
- mjeriti vitalne funkcije u vremenskim razmacima;
- ukoliko dođe do krvarenja, medicinska sestra primjenjuje kompresiju izlazišta CVK ili i.v. braunile;
- o svakoj promjeni obavještava ljekara;
- u dogovoru s ljekarom primjenjuje ordiniranu antikoagulantnu terapiju;
- sve sprovedeno dokumentovati u odgovarajuće obrasce i sestrinsku dokumentaciju.(7)

**Evaluacija:** Pacijent za vrijeme hospitalizacije nije krvario.



## 10. PRIKAZ SLUČAJA II

## Anamnestički podaci

Tabela 1. Plan zdravstvene njege-anamnestički podaci

Ime i prezime M.N.	Datum rođenja: 24.06.1945.	Klinika neurologiju	za	Matični broj: XXXXXX.....
Medicinska dijagnoza:	ICV PTE massiva Pneumonia bill			
Alergije	negira			
Procjena samostalnosti	Visok stepen zavisnosti o drugoj osobi			
Vitalni znaci.05.09.2021.	RR: 180/120 mmHg	Puls: 110 /min	Temp: 37,6	
Svijest	Očuvana (GCS- 14),			
Terapija	Meropenam amp 1 gr+0,9%NaCl 250 ml i.v. x3 20%Manitol 250 ml i.v. x2 Plavix tbl 75 mg 1x1 Controloc amo 40 mg i.v. x2; Paracetamol tbl 500 mg pp oksigenoterapija			



### 10.1. Smanjena mogućnost brige o sebi

**Cilj:** Bolesnik će biti čist, bez neugodnih mirisa, o uvanog integriteta kože, ugodno će se osjećati.

#### Sestrinske intervencije:

- osigurati privatnosti postavljanjem paravana,
- osigurati mikroklimatskih uslova (temperatura, vlažnost vazduha),
- kod prisustva bola primijena analgetika 30 minuta prije obavljanja lične higijene,
- posebnu pažnju obratiti na njegu usne šupljine,
- osigurati i provjeriti disajni put prilikom obavljanja lične higijene,
- posmatrati bolesnika,

**Evaulacija:** Bolesnik je uredan, čist, nema neugodnih mirisa, integritet kože je očuvan.

### 10.2. Visok rizik za decubitus

**Cilj:** Bolesnik neće dobiti komplikacije zbog dugotrajnog ležanja.

#### Sestrinske intervencije:

- ❖ smanjenje pritiska, izbjegavanje trenja i razvlačenja kože,
- ❖ održavanje higijene i integriteta kože,
- ❖ osiguranje primjerene ishrane,
- ❖ uspostavljanje kontrole nad inkontinencijom,
- ❖ održavanje svijesti bolesnika, budnosti i orijentacije ako je moguće,
- ❖ mijenjanje položaja na 2h, korištenje krema i antidekubitalnih madraca.

### 10.3. Otežano disanje

**Cilj:** Pacijent će imati normalnu vrijednost saturacije

#### Sestrinske intervencije:

- ✓ bilježiti saturaciju u temperaturnu listu.
- ✓ pratiti respiratorni status pacijenta
- ✓ edukovati pacijenta vježbama disanja ako je moguće
- ✓ uključiti fizioterapeuta u timski rad
- ✓ primijeniti ordiniranu oksigenoterapij
- ✓ procijeniti težinu dispneje koristeći Borgovu skalu
- ✓ zabilježiti prisutnost dispneje u pacijenta
- ✓ procjenjivati stanje svijesti i bilježiti odstupanja
- ✓ aspirirati pacijenta kako je ordinirano i prema potrebi.

Evaulacija: Pacijent lakše diše i ima normalnu vrijednost saturacije.

### 10.4. Stanje smanjene mogućnosti spontanog gutanja tečnosti i hrane

**Cilj:** Pacijent će bez teškoća gutati hranu i tečnost

#### Sestrinske intervencije:

- ❖ nadgledati pacijenta tokom hranjenja,
- ❖ pomoći pacijentu tokom hranjenja,
- ❖ osigurati dovoljno vremena za hranjenje pacijenta,
- ❖ osigurati mir tokom konzumiranja obroka,
- ❖ osigurati hranu odgovarajuće temperature,
- ❖ uraditi toaletu usne šupljine prije uzimanja obroka,
- ❖ uraditi toaletu usne šupljine poslije uzimanja obroka,
- ❖ smjestiti pacijenta u odgovarajući položaj,
- ❖ stavljati hranu na jezik,
- ❖ započeti s malim količinama hrane i tečnosti



- ❖ poticati pacijenta da tokom obroka koristi kratke pause,
- ❖ obezbjediti pribor za aspiraciju,
- ❖ osigurati hranu kašaste konzistencije

**Evalucija:** Pacijent spontano guta hranu i tečnost

## 11.ZAKLJUČAK

Plućna embolija je hitno i neodloživo stanje koje, ukoliko izostanu pravovremene intervencije može završiti smrću. Stoga, većina hospitalizovanih pacijenata zahtijeva liječenje i njegu iskusnog osoblja. Bolesnici su izloženi riziku od neželjenog razvoja događaja i komplikacija uslijed njihovog zdravstvenog stanja i tretmana. Oni za vrijeme hospitalizacije zahtijevaju pažljivo posmatranje, a zdravstveni radnici moraju biti spremni na rano otkrivanje i brzu intervenciju kad nastanu komplikacije. Medicinska sestra svojim znanjem i vještinama mora prepoznati simptome i znakove bolesti i znati pravovremeno obavijesti ljekara o svakoj promjeni. Osim za vrijeme hospitalizacije, poboljšanjem bolesnikovog stanja i planiranjem otpusta bolesnika iz bolnice, medicinska sestra svoje znanje, iskustvo, kompetencije i vještine usmjerava na edukaciju bolesnika i njegove porodice. Edukacija se treba sprovoditi tokom hospitalizacije i prije otpusta bolesnika iz bolnice, i to - usmeno, tumačenjem pisanih uputa, razgovorom, kontrolom usvojenih znanja. Kod nekih bolesnika vlada uzbuđenje prilikom otpusta, pa je važno bolesniku uz usmene upute obavezno dati i pismene, koje će moći u miru kod kuće pažljivo pročitati i upamtiti. Zato je, zdravstveno vaspitanje neprekidan proces u prevenciji bolesti, za vrijeme hospitalizacije, pri otpustu bolesnika i nakon odlaska bolesnika kući, a za neke i doživotan. Sprovođenje zdravstvenog vaspitanja individualan je proces i ne može se shematski primijeniti za sve bolesnike, pa upute zdravstvenog radnika moraju biti njima prilagođene. U edukaciju je važno uključiti i članove porodice kako bi i oni naučili koje su mjere prevencije, simptomi duboke venske tromboze i koje su komplikacije, važnost redovnih kontrola i uzimanja terapije. Navedenim problemima, rizičnim faktorima i kompleksnim liječenjem, možemo zaključiti da je potrebna veća svjesnost o

komplikacijama duboke venske tromboze i razvoju plućne embolije. Veća svjesnost o plućnoj emboliji kao po život opasnoj komplikaciji i bolesti, može biti osnova za raniju dijagnozu i liječenje bolesnika. S obzirom da dolaze generacije "sjedilačkog" načina života, trebalo bi pokrenuti edukativne programe o prevenciji nastanka duboke venske tromboze, štetnosti dugotrajnog sjedenja, smanjene aktivnosti i nastanka tromba u venama donjih ekstremiteta kao posljedica smanjene fizičke aktivnosti. Posebno bi bilo važno istaknuti važnost kretanja, fizičke aktivnosti, te konzumiranja pravilne i zdrave ishrane.

## 12.LITERATURA

- [http://perpetuumlab.com.hr/wiki/plab\\_wiki/patologija/plucna-embolija-r274/](http://perpetuumlab.com.hr/wiki/plab_wiki/patologija/plucna-embolija-r274/)- dostupno: 21.06.2017. 14:12h
- M. Bregovec, M. Udovičić, H. Vračić: Smjernice Europskoga kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije; Liječnički Vjesnik 2011.; 133: 140-146
- 3.M.Stanetić: Pulmološki priručnik; Medicinski fakultet Banja Luka 2012;
4. A.C. Guyton, J.E. Hall : Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2006
5. [http://perpetuumlab.com.hr/wiki/plab\\_wiki/patologija/plucna-embolija-r274/](http://perpetuumlab.com.hr/wiki/plab_wiki/patologija/plucna-embolija-r274/)- dostupno: 21.06.2017. 14:12h
6. N. Bulj: Prognoštička vrijednost ehokardiografije i plazmatskih razina srčanih biljega u bolesnika s akutnom plućnom embolijom; Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2013.
7. M. Kadović i sur.: *Sestrinske dijagnoze II, Hrvatska Komora Medicinskih Sestara, Zagreb, 2013.*



## ULOGA MEDICINSKI SESTAR/TEHNIČARA PRI RADU SA CENTRALNIM VENSKIM KATETEROM(CVK)

Dragana Koljanić, dipl. Menadžer zdr. Zaštite  
Borka Eremija, medicinski tehničar

### CILJ RADA

Cilj ovog rada jeste upoznati medicinske sestre/tehničare kako se postupa sa CVK, da bi se prevenirala sepsa.

### SAŽETAK

Centralni venski kateter, poznat kao i centralna venska linija je kateter koji se plasira u neku od velikih vena.

Centralni venski kateter koristi se za primjenu lijekova ili tečnosti koje se ne mogu primjeniti oralno ili bi oštetili manje periferne vene(hemioterapija), takođe se koristi za uzimanje uzoraka krvi za analize, transfuzije.

Kateter može biti plasiran u:

- \*vene vrata(v.jugularis interna),
- \*vena grudnog koša(v.subclavia,v.axillaris)
- \*vene prepona(v.femoralis)

CVK se postavlja u čistom prostoru odjela ili u operacijskoj sali. Ljekar koji postavlja CVK, pere ruke kao za hiruški zahvat. Briše sterilnom kompresom ili gazom, dezinfikuje alkoholom. Ima pri tome masku i kapu, zatim oblači sterilni ogrtač i sterilne rukavice cijeli postupak obavlja ASEPTIČNOM tehnikom.

Medicinska sestra koja pomaze pri plasiranju CVK, pere ruke na higijenski način,ima pri tome masku,kapu i sterilne rukavice. Cijeli postupak obavlja „bez dodira „,

Sav pribor za postavljanje CVK mora biti pripremljen na kolicima koja se dovezu do bolesnika.

Sterilan set za postavljanje CVK sastoji se od: ogrtača za ljekara, sterilna rukavice, sterilna kompresa za pokrivanje polja za inserciju, sterilna gaza, alkohol za dezinfekciju, sterilan set CVK, konac,sterilan instrument.

Ljekar sterilnim rukavicama gazom i alkoholom čisti ubodno mjesto. Ukoliko je pacijent svjestan mjesto se obezboli lokalnim anestetikom(npr.

Lidokain).Mjesto se zaštiti sterilnom kompresom. Ljekar vrši ubod pod kontrolom ultrazvuka. Kroz kožu se provlači šuplja igla dok se ne pojavi krv. Žičani vodič se uvodi kroz iglu u krvni sud. Iгла se vadi, a zatim se navlači dilatator preko žičanog vodiča kako bi se izdilatala koža i potkožno tkivo i olakšao prolaz katetera u krvni sud. Po plasiranju CVK se fiksira sterilnim koncem i zaštiti sterilnom gazom ili tegadermom.

Svaki pristupu centralnom venskom kateteru zahtjeva pranje i dezinfikovanje ruku, stavljanje rukavica pri rukovanju sa njim. Njega ulaznog mjesta CVK radi se svakodnevno 2x u toku 24h, po potrebi i češće ukoliko je prevoj gaza. Za prevoj možemo koristiti i **TEGADERM** koji mijenjamo sedmi dan nakon postavljanja, po potrebi i češće.Krakovi CVK moraju biti obloženi gazom koja je prethodno natopljena alkoholom.

Prilikom davanja terapije preko CVK poštovati sve principe asepsa i antisepsa.

Deplasiranje CVK se radi kada pacijent više ne zahtjeva tu vrstu venskog pristupa. Deplasiranje CVK se radi u sterilnim uslovima. Oprati ruke, dezinfikovati, staviti sterilne rukavice, skinuti prevoj, rukavice zamjeniti. Sterilnim skalplerom ukloniti šavove, potom dezinfikovati ulazno mjesto a zatim izvaditi CVK. Ubodno mjesto zaštiti sterilnom gazom i flasterom.

### LITERATURA

1. „Osnovi intenzivne medicine“ autor i urednik Peđa Kovačević
2. <https://www.stetoskop.info/pregledi/centralni-venski-kateter>
3. [https://bs.wikipedia.org/wiki/Centralni\\_venski\\_kateter](https://bs.wikipedia.org/wiki/Centralni_venski_kateter)  
[https://skbm.ba/sprjecavanje\\_bolesti/CVK.pdf](https://skbm.ba/sprjecavanje_bolesti/CVK.pdf)



## DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ GASNIH ANALIZA U PULMOLOŠKOJ REHABILITACIJI

Matić Andrea;Krajinović Dragana; Todorović Nedeljka; Božić Biljana

**Sažetak:** *Uvod: PULMOLOŠKA rehabilitacija predstavlja rehabilitaciju pacijenata koji boluju od hroničnih bolesti pluća, a u zadnje vrijeme najmasovnija je u Post Kovid pacijenata . Pacijenti su sa različitim simptomima i komplikacijama, od blagih pa do onih najtežih.*

Najčešće komplikacije su na plućima , tako da je ispitivanje disajne funkcije jedna od najvažnijih dijagnostičkih metoda. Jedna od tih metoda je i procjena gasnih analiza.

**Gasne analize** su jedna od mnogih medicinskih metoda koja se koristi za procjenu efikasnosti respiratorne, ali i funkcija drugih organskih sistema koji su od vitalne važnosti za pravilno funkcionisanje organizma čovjeka. Mjerenjem parcijalnih pritisaka kiseonika, ugljen-dioksida, kiselosti krvi (pH), koncentracije bikarbonata, i drugih vrijednosti, moguća je objektivna procjena alveolarne (plućne) ventilacije. Gasne analize pored velikog značaja koji imaju u dijagnostici mnogih bolesti, od neprocjenjive su vrijednosti prije svega u dijagnostici respiratorne (disajne) acidoze i alkaloze, ali i kod metaboličke acidoze i alkaloze, jer se preko acido-baznog statusa koji se izračunava na osnovu podataka iz analiza, neposredno određuje i doza terapijskih sredstava za regulisanje disajnih acido-baznih i drugih poremećaja.

### CILJ RADA

Cilj rada je prikazati značaj gasnih analiza kao dijagnostičkog sredstva , kao i pravilno uzorkovanje i opis postupka.

### METODE

Za ispitivanje razmjene gasova koriste se sledeci dijagnostički postupci:

1. Analiza gasova
  - U miru
  - Pod opterećenjem
  - Sa ili bez kiseonika
  - Nocno mjerenje gasova
2. Mjerenje transfer faktora
3. Ouderjivanje shunt-a
4. Ispitivanje regulacije disanje
5. Ispitivanje disajne pumpe

Analizom gasova se mjere parcijalni pritisci kiseonika i ugljendioksida u krvi kao i pH krvi .Izvjestan broj parametara dobija se racunskim putem.

Analiza gasova u krvi u miru:

Preduslov za jednu validnu analizu gasova je da se radi u Steady-state uslovima; to zahtjeva da pacijent najmanje deset minuta prije pregleda sjedi mirno, da ne govori, ne smije se, ne pokrece se.

Rutinski, uzimanje krvi za analizu gasova se vrši iz hiperemizirane jagodice uha:

1. jagodica uha se namaze mascu za poboljsanje prokrvljenosti, npr. Finalgon,
2. saceka se da se postigne potrebna hiperemija (ca. 10 min)
3. mast se obrise,
4. mjesto uboda se dezinfekuje, osusi,
5. slijedi kratki i jaki ubod lancetom,
6. prva kap krvi se obrise,
7. potom se u kapilaru usisa krv bez mjehurica zraka (jagodica uha se pri tome ne smije pritiskati).
8. U uslovima sobne temperature mjrenje treba da usladi najkasnije nakon 30 min od uzimanja krvi. Po nekim autorima probe krvi se u frizideru (4 stepena C) mogu drzati i do 12 sati. Obavezno nositi rukavice!

Principijelno, savjetuju se po dvije probe, osobito kod vaznih dijagnostičkih odluka. Oscilacije vrijednosti gasova u krvi ovisno od faze respiracije su moguće i u toku nekoliko sekundi.



Analiza krvi iz hipreemizirane jagodice uha nije dovoljna kod:

1. Stanja soka
2. Dekompenzacije desnog srca
3. Kod izracunavanje shunta uz pomoc udisanja kiseonika

Ova metoda moze biti nesigurna i kod vrlo starih ili vrlo adipoznih pacijenata. U takvim slucajevima se moze raditi arterijska punkcija.

PaO<sub>2</sub> vrijednost ovisi od:

1. Starosti
2. Pola (do 1mmHg)
3. Tjelesne tezine

Ovi parametri su bez uticaja na parcijalni pritisak ugljendioksida.

### Analiza gasova pod opterecenjem

Indikacije za analizu gasova pod opterecenjem

1. DD hipoksemije (smetnje difuzije ili smetnje distribucije)
2. Sumnja na latentnu respiratornu parcijalnu insuficijenciju
3. Sumnja na latentnu respiratornu globalnu insuficijenciju
4. Postavljanje indikacije za trajnu terapiju kiseonikom

Postupak

Poatoje razliciti protokoli opterecenja. Mi cemo kao standardni test koristiti opterecenje od 25 Watt-i na ergometru tokom 5 minuta. U pojedinacnim slucajevima ljekar moze odluciti o primjeni nekog drugog protokola. U pocetku ce se test raditi uvijek u prisustvu ljekara. Kasnije ce prisustvo ljekara biti potrebno samo kod opterecenja iznad 25 Watt-i.

1. Prvo se radi analiza gasova u miru prema uputstvima u ranijem tekstu.
2. Potom pacijent sjeda na bicikl i vozi pod opterecenjem od 25 Watt-i 5 minuta.
3. U poslednjoj minuti se uzima krv iz jagodice uha za analizu gasova. Pri tome pacijent **ne smije** da prekine sa okretanjem pedala.

4. Nakon sto je zavrшено sa uzimajem krvi, pacijent moze da polako prestane sa voznjom bicikla

Promjene parcijalnog pritiska kiseonika (PaO<sub>2</sub>) za 5 i vise mmHg su klinicki relevantne.

Interpretacija promjena parcijalnog pritiska kiseonika u testu opterecenja:

1. Smetnje distribucije = porast PaO<sub>2</sub> (pad AaDO<sub>2</sub>)
2. Smetnje difuzije = pad PaO<sub>2</sub> (porast AaDO<sub>2</sub>)
3. Hipoventilacija = pad PaO<sub>2</sub> i porast PaCO<sub>2</sub>

Napomena: Tokom prve minute opterecenja dolazi fizioloski do lakog pada parcijalnog pritiska kiseonika koji potom raste. Od klinickog znacaja su promjene krajem pete minute opterecenja.

AaDO<sub>2</sub> je skracenica za alveoloarterijalnu diferenciju pritiska kiseonika, dobija se racunski i izracunava je i nas aparat.

**Zaključak:** Gasne analize su jedne od sofisticiranijih metoda mjerenja plućne funkcije, razmjene gasova i bitne su u procjeni kvaliteta rehabilitacije kao i kod određivanja suplementacije O<sub>2</sub>.

**Ključne riječi:** Gasne analia, spirometrija, rehabilitacija.

### LITERATURA

1. Varagić M.V., Stevanović M., Farmakoterapija u pulmologiji Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1990.
2. Allen, D., Cooksey, C., & Tsai, B. (2010, October 5). Spectrophotometry. Retrieved from: NIST Quality System
3. Gaz: Lois et Normes, Wayback Machine (30. janyar 2009), 2010.03.15.
4. Guenard H Teisseire B(1986) Gaz de sang methodes d' evaluation, interpretation. Rev.Resp 3,369-378
1. 5. Blutgasanalyse - Teil 1, Wayback Machine (5. март 2010), 2010.03.15



## ECMO

**Dragana Koljančić dipl.menažer zdr.zaštite**  
**Slaven Milašinović medicinski tehničar**

### APSTRAKT

Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, od engl. extracor-poreal membrane oxygenation) je metoda koja se u svijetu koristi već nekoliko decenija za održavanje u životu, životno ugroženih bolesnika. Sama metoda se izvodi na uređaju koji nazivamo ECMO aparat ili umjetna pluća.

ECMO je u početku razvijen i korišten za bebe u kritičnom stanju čija pluća nisu bila u stanju da funkcionišu. Međutim, ECMO se sada više koristi za odraslu populaciju. Prema Organizaciji za ekstrakorporalnu podršku životu (ELSO), više od 180.000 pacijenata bilo je na ECMO u posljednjih nekoliko decenija. [1]

Prva studija o efikasnosti ECMO podrške je provedena 1974.godine i pokazala je 90% smrtnost bolesnika s ARDSom tretiranih VA ECMO podrškom. [2]

Studija koj je provedena 2000 godine pokazala je da je stopa smrtnosti bolesnika s ARDSom koji su liječeni ECMO procedurom pala na 63%. [3] Ovdje se vidi napredak u liječenju ove teške bolesti uz pomoć ECMO procedura.

Sama procedura se izvodi na ECMO aparatu koji ima mogućnost da zamijeni funkciju pluća bolesnika, znači, ne da vrši ventilaciju (ubacivanje vazduha u disajne puteve), već da vrši funkciju respiracije to jest izmjene gasova. ECMO djeluje tako da izvlači krv iz tijela kako bi omogućio oksigenaciju eritrocita i uklanjanje ugljen dioksida.

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) postupak je ekstrakorporalne membranske cirkulacije ili respiratorne podrške koji se primarno primjenjuje kod bolesnika sa životno ugrožavajućim poremećajima rada srca ili pluća. Dva su osnovna oblika ECMO potpore:

veno- venski (VV-  
ECMO ili vjestačka pluća) i  
veno- arterijski (VA-  
ECMO ili vjestačko srce)

Primjena ECMO postupka povezana je s višestrukim rizicima. Česta posljedica u odraslih osoba liječenih ECMO-om je neurološka povreda, koja može uključivati intracerebralno krvarenje, subarahnoidno krvarenje, ishemijski infarkt u osjetljivim područjima mozga, hipoksično-ishemijsku encefalopatiju, neobjašnjivu komu i smrt mozga. Krvarenje se javlja kod 30 do 40% pacijenata koji primaju ECMO i može biti opasno po život. To je zbog potrebne kontinuirane infuzije heparina i disfunkcije trombocita. Održavanje broja trombocita i ciljnog aktiviranog vremena zgrušavanja smanjuju vjerovatnoću krvarenja.

Za uspješnost svake procedure, pa tako i ove, veoma je važna priprema materijala koji je neophodan da bi se bolesnik priključio u ECMO krug.

Kao prvo, bolesnik se mora ispravno pozicionirati, što podrazumijeva da je u postelji na leđima i izravno položen. Bolesnik mora biti sediran, analgeziran i relaksiran. Stranice

kreveta moraju biti spuštene, sam krevet odmaknut od zida, da bi se obezbjedio pristup timu koji postavlja kanilu jugularno, a svi predmeti koji nisu potrebni za izvođenje same procedure, moraju se udaljiti iz okoline bolesnika. Potrebno je obezbjediti transfuzije krvnih derivata.

## LITERATURA

1. <https://www.elseo.org/>
2. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, i sur.
3. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA 1979;242:2193-6.
4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523105701660?via%3Dihub>
5. Kovačević P.: Osnove intenzivne medicine, Banja Luka, 2022.

## PERIFERNO POSTAVLJANJE CENTRALNOG VENSKOG KATETERA- URGENTNI CENTAR NAŠA ISKUSTVA

*Slađana RAUKOVIĆ<sup>1</sup>, Slavica ZELJKOVIĆ<sup>1</sup>, Slavko ROLIH<sup>1</sup>, Jovana JEVĐIĆ<sup>1</sup>, Nikolina ČORIĆ<sup>1</sup>, Pane SAVIĆ<sup>1</sup>, Milan PAŠTAR<sup>1</sup>,*

**Sažetak:** *Upotreba periferno uvedenog centralnog venskog katera (PICC) ima višestruki značaj kod pacijenata sa malignim oboljenjima, koji često imaju potrebu za sigurnim pristupom venskom sistemu. Ovaj radi ima za cilj prikazati vlastita iskustva u Centru urgentne medicine sa postavljanjem periferno uvedenog centralnog venskog katetera (PICC) kod hematonkoloških i onkoloških pacijenata. PICC je siguran i praktičan dugotrajni venski put kod bolesnika sa zloćudnim oboljenjima.*

*Ključne riječi: PICC, onkološki i hematonkološki, Centrar urgentne medicine.*

### UVOD

Pacijenti sa malignim onkološkim i hematoonkološkim oboljenjima, često trebaju produženo liječenje sa višednevnim i mjesečnim ciklusima hemoterapije, te gotovo svakodnevno primjenu infuzionih rastvora i ostale suportivne terapije, kao i uzimanje uzoraka krvi za laboratorijske pretrage. Da bi se sve ove procedure mogle provesti što sigurnije i sa malo traume za pacijenta, kod jednog dijela pacijenata potrebno je obezbjediti siguran i trajan venski put tj. postavljanjem centralnog venskog katetera (CVK). Postoji više vrsta CVK: standardni CVK (kateter uveden u venu subklaviju, unutrašnju jugularnu venu i venu femoralis), Hickmanov kateter, implantirani kateter (port) i periferno uveden centralni venski kateter (PICC).<sup>1</sup> Svaka vrsta katetera ima svoje prednosti i nedostatke, izbor vrste CVK-a zavisi od vrste bolesti, straostne dobi pacijenta, dužini trajanja terapije i iskustvu zdravstvenog osoblja. PICC (engl. peripherally-inserted central catheter) vrsta je centralnoga venskog katetera koji se najčešće uvodi kroz periferne vene nadlaktice (v. basilica, v. cephalica ili v. brachialis) sve do srca. PICC katera se u odnosu na standardni CVK može upotrebljavati duže vrijeme u bolničkim i ambulantnim uslovima, lakše se postavlja i sa manje komplikacija, Davne 1975. godine objavljena su prva iskustva s postavljanjem silikonskog katetera u gornju šuplju venu kroz vene nadlaktice u svrhu parenteralne prehrane.<sup>2</sup>

Cilj naše poster prezentacije je prikazati postavljanje, njegu i upotrebu PICC katera kroz naše skromno iskustvo u Centru urgentne medicine.

### Postavljanje PICC-a

Uz pomoć ultrazvuka se pronade adekvatna vena na donjem dijelu nadlaktice (najčešće su to v. basilica ili v. cephalica). Potom se mjesto venepunkcije pripremi za uslove asepsise i antisepsise, uz upotrebu lokalnih dezinficijensa i prekrivanje sterilnim kompresama, utrazvučnu sondu je takođe potrebno zaštititi sterilnom navlakom. Zatim se pod kontrolom UZV najprije aplicira lokalni anestetik, a zatim se punktira vena Seldingerovom iglom (slika 1.).



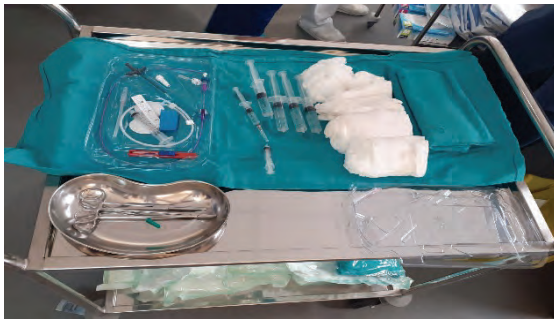
Slika 1.

*punkcija vene uz pomoć UZV (lična arhiva)*

Kad smo punktirali venu uvodimo vodilicu, u dužini od 30-ak cm, a zatim vadimo iglu, s tim da vodilica ostane u veni, a potom preko vodilice uvodimo split dilatator. Nakon toga centimetrom iz seta izmjerimo potrebnu dužinu PICC-a (od



ubodnog mjesta duž ruke prema ramenu, zatim prema sredini klavikule, potom spuštamo se do prejekcije desne pretkomore). Kater skraćujemo prema izmjerenoj veličini s tim da ako je u pitanju desna ruka oduzimamo 3 cm. Potom izvlačimo vodilicu iz dilatatora te kroz otvor uvedemo PICC .



Slika 2. set za PICC (lična arhiva)

Kada je PICC dužinom od 5 do 7 cm u veni, zamolimo bolesnika da glavu zarotira na ipsilateralno rame tako da pritisne bradom rame. Na taj način sprečavamo da kater uđe u v. jugularis. PICC uvodimo do kraja dilatatora i na samom kraju dilatator pritiskom rascijepimo na dva dijela, te postavljamo kateter do kraja. Provjeravamo povrat krvi aspiriranjem te potom ispiramo kateter sa 2 x 20 ml fiziološke otopine. Zatim postavljamo zaštitnu valvulu (beziglieni pripoj) koja sprečava povrat krvi, koja se nalaz u setu. PICC se privremeno fiksiramo i uputimo pacijenta na radiografiju srca i pluća radi provjere pozicije katetera. Ako je na rendgenskoj slici vrh katetera u projekciji gornje šuplje vene na ulazu u desnu pretkomoru, kateter možemo trajno fiksirati »StatLock« naljepnicama/fiksatorima koji se nalaze u setu katetera.

### Rukovanje i njega PICC

Prilikom rukovanja sa PICC katetereom potrebno je dezinfikovati sterilnim tupperom valvulu, pritom koristiti latex rukavice. Nakon čega se aspirir akrv. Potom se kateter ispere sa minimalno 20 mililitara fiziološkog rastvora po principu „ FLUSH-STOP” nakon čega se spoji infuzijski sistem ili primjeni terapija. Po završetku rada sa kateterom ponov je potrebno isprati sa 20 do 40

mililitara fiziološkog rastvora, ukoliko se radi sa lijekovima koji ostaju na zidu katetera , obavezno isprati sa minimalno 40 mililitara fiziološkog rastvora po principu „ FLUSH-STOP”. Zaštititi valvulu sa velikim sterilnim tupperom. Kateter nije potrebno heparinizirati 24 sata, dovoljno ga je isprati fiziološkim rastvorom jednom u toku 24 časa, nakon 24 časa potrebno ga je heparinizirati. U špricu od 2 ili 5 mililitara, navući 0.2 mililitra Heparina i razblažiti sa 0.8 mililitara fiziološkog rastvora tako da ukupno šprici bude 1 mililitar otopine i ubrizgati u kateter. Ako se vadi hemokultura, koristiti sterilne rukavice, ostalo sve isto kao i u običajenom radu. Ukoliko vadimo krv za potrebe laboratorije, aspirirati minimalno 10 mililitara krvi te spojiti vacutainer ili špricu, nakon vađenja ponovno isprati sa 20 do 40 mililitara fiziološkog rastvora. Pacijent sa PICC kateterom može obaviti radiološke pretrage sa kontrastom, s tim da se kateter mora isprati po protokolu.

Nakon što se kateter uvede u venu , jedan njegov dio će ostati izvan tijela. Na mjesto uvođenja katetera stavlja se zaštitni zavoj kako bi to područje ostalo čisto i kako bi mikrobi ne bi ulazili u tijelo. Mjesto uvođenja katetra uvijek bi trebalo biti pokriveno sterilnim zavojem. Previjanje sa sterilnim tupperom i čistim zavojem se radi jednom u sedam dana. Prije tuširanja, kupanja ili plivanja potrebo je zavoj i kateter zaštititi nepromočivom folijom, ukoliko se zavoj pokvasi potrebno ga je odmah previti.

### Kontraindikacije za postavljanje katetera :

- ▶ Prisustvo infekcije , bakteremije ili septikemije vezane uz uređaj ili sumnje na neki od tih upalnih procesa
- ▶ Tjelesna građa pacijenta nije dovoljna za veličinu ugrađenog uređaja
- ▶ Prisustvo alergije na materijale od kojih je uređaj izrađen ili se sumnja da je na njih alergičan
- ▶ Mjesto postavljanja je bilo izloženo zračenju
- ▶ Na mjestu postavljanja zabilježene su venske tromboze ili operacije vaskularnog sistema



- ▶ Lokalno tkivo sprječava ispravnu stabilizaciju uređaja i/ili pristup.

**Komplikacije vezane za postavljanje katera:** vazdušna embolija, krvarenje, hematom, povreda brahijalnog pleksusa, okluzija katetera, sepsa vezana uz kateter, endokarditis, infekcije izlaznog mjesta, tromboflebitis, tromboembolija, venska tromboza, tromboza komore.

## DISKUSIJA

Osjetili smo potrebu za uvođenjem ove nove procedure u Urgentnom centru zbog velikog broja hematoonkoloških i onkoloških pacijenata, koji svakodnevno dolaze u urgentni centar zbog različitih procedura koje zahtijevaju venski pristup. Broj pregledanih onkoloških pacijenata u UC po godinama:

1. 2019. godina 1153 pacijenta
2. 2020. godina 1222 pacijenta
3. 2021. godina 512 pacijenata
4. 2022. godina 400 pacijenata

Napomena da se broj pregleda kroz UC smanjio zbog preseljenja klinike za Onkologiju na

## LITERATURA

1. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC i sur. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:1357–70.

drugu lokaciju. U periodu od 01.03. do 30.04. 2023. godine u Urgentnom centru plasirano je 11 PICC katetera. Od kojih su dva katera izvađena zbog venske tromboze, a jedan kater je izvađen zbog okluzije samog katera. Broj komplikacija je zanemariv zbog malog broja postavljenih katetera, velika studija (Mielke D, 2020 Oct;28(10):4753-4760) je dokazala da upotreba PICC nije povezana sa povećanim rizikom za komplikacije kao što su venski tromboembolizam kao jedan od najčešćih komplikacija.<sup>3</sup>

## ZAKLJUČAK

Planirano je da se na godišnjem nivou plasira 300 katetera i da plasiranje PICC katetera postane standardna usluga u UC UKC RS,. Uvođenje ove procedure treba da olakša tretman hematoonkoloških, onkoloških i svih onih pacijenata koji imaju potrebu za dugotrajnom parenteralnom terapijom. Još jednom napominjemo da je PICC siguran i praktičan dugotrajni venski put kod bolesnika sa zloćudnim oboljenjima.

2. Hoshal VL Jr. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg* 1975;110:644–6.
3. Mielke D, Wittig A, Teichgräber U. Peripherally inserted central venous catheter (PICC) in outpatient and inpatient oncological treatment. *Support Care Cancer*. 2020 Oct;28(10):4753-4760.

## ZDRAVSTVENA NJEGA PACIJENATA OBOLJELIH OD TUBERKULOZE PLUĆA

**BILJANA KOVAČEVIĆ**

Diplomirani medicinar zdravstvene njege

**Sažetak:** Tuberkuloza je zarazna bolest koja prvenstveno (u 90% slučajeva) zahvata pluća (primarna TBC), ali može zahvatiti i druge organe. TBC je jedna od najstarijih bolesti ljudskog roda. Smatra se da se uzročnik, *Mycobacterium tuberculosis* star 15.000 – 20.000 godina, prenosi se aerobnim putem, a u najvećem broju oboljelih izvor zaraze je bolestan čovjek, bilo da je riječ o primarnoj pulmonalnoj infekciji ili reinfekciji. U izvještaju SZO zabilježeno je da je 2015. godine 10.4 miliona slučajeva tuberkuloze u svijetu, što je 1.5% manje u odnosu na 2014. godinu, a do 2020. godine taj trend pada planira se ubrzati za 4 – 5%. Rano otkrivanje i liječenje tuberkuloze pluća ima veliku važnost i upravo zbog toga svaki zdravstveni radnik mora poznavati simptome plućne tuberkuloze te mjere prevencije iste. Sa *Mycobacterium tuberculosis* (MT) se može zaraziti svako, no neće svako razviti simptome bolesti, što uvelike zavisi o imunološkom odgovoru organizma. Dijagnoza tuberkuloze se postavlja na temelju različitih postupaka koji u konačnici potvrđuju ili odbacuju sumnju na tuberkulozu pluća, a konačna dijagnoza se postavlja kada se MT dokaže u sputumu, krvi, urinu ili tkivima bolesnika. Liječenje tuberkuloze se sprovodi primjenom antituberkulostatika u standardizovanim režimima koje preporučuje i podržava SZO. Liječenje je skupo, a lijekovi koji se koriste mogu biti štetni za bolesnika zato treba liječiti samo one bolesnike za koje je gotovo sigurno da imaju tuberkulozu.

**Ključneriječi:** Tuberkuloza, *Mycobacterium tuberculosis*, zdravstvena njega, prevencija, antituberkulostatici.

### NJEGA BOLESNIKA SA TUBERKULOZOM PLUĆA

#### Planiranje zdravstvene njege

Planiranje zdravstvene njege oboljelih od tuberkuloze je dinamičan i zahtjevan proces. Svrha toga je sistemsko praćenje stanja pojedinca, porodice ili zajednice, te planiranje, vrednovanje i kontrola učinjenog, čime se postiže kontinuitet i kvalitet sestrinske njege. Da bi se planovi zdravstvene njege uspješno provodili potrebna je sestrinska dokumentacija koja se može voditi u pisanom ili u elektronskom obliku. Dokumentovati je potrebno zbog:

- Profesionalne odgovornosti
- Pravne zaštite
- Praćenje troškova u odnosu na efikasnost
- Standardi sestrinske prakse
- Komunikacija
- Istraživanje
- Edukacija

Da bi se mogao izraditi kvalitetan plan zdravstvene njege, potrebno je uzeti kvalitetne anamnestičke podatke. Iz anamnestičkih podatakamedicinska sestra mora saznati opšte

podatke: dob, pol, adresu stanovanja, radni status, zanimanje koje bolesnik obavlja, druge medicinske dijagnoze. Od ostalih podataka važno je saznati šta uzima od lijekova, tjelesnu aktivnost i specifičnost u ishrani te promjene tjelesne mase. Važno je procijeniti bolesnikovu percepciju bolesti, postojanje predrasuda, strahova, neznanja, utiče li percepcija bolesti na sam tok liječenja i bolesnikovo učestvovanje te postoji li problem straha od socijalne izolacije i gubitka posla. Takođe tokom bolničkog liječenja bolesnika potrebno je uključiti porodicu u process liječenja, provjeriti jesu li svi ukućani pregledani i obavijestiti patronažnu službu o novooboljelom bolesniku.

Sam process zdravstvene njege sadrži neke osnovne elemente:

- Procjena
- Utvrđivanje sestrinskih dijagnoza
- Planiranje
- Provođenje
- Evaluacija.

#### Sestrinske dijagnoze

Sestrinske dijagnoze nam osiguravaju bazu za izbor intervencija čije će nas provođenje na samom



kraju dovesti do cilja kojeg smo si sami zadali. Dijagnoze kod tuberkuloznog bolesnika su nam ključ za uspješnu, utemeljenu na dokazima i profesionalno vođenu njegu bolesnika čiji je jedini cilj da što efikasnije zadovolji bolesnikove potrebe.

Najčešće dijagnoze kod tuberkuloznih bolesnika su:

1. Visok rizik za širenje infekcije u/s neadekvatnom izolacijom
2. Smanjena prohodnost disajnih puteva u vezi s pojačanom sekrecijom
3. Pothranjenost u/s malnutricijom i slabim apetitom
4. Smanjeno podnošenje napora u/s neadekvatnom respiratornom funkcijom
5. Neupućenost u/s bolešću i režimom liječenja
6. Strah u/s ishodom liječenja [8,9].

#### Visok rizik za širenje infekcije u/s neadekvatnom izolacijom

Definicija: Stanje u kojem je pacijent izložen riziku nastanka infekcije uzrokovane patogenim mikroorganizmima koji potiču iz endogenog i/ili egzogenog izvora

Mogući ciljevi:

- ❖ Tokom hospitalizacije neće biti simptoma niti znakova infekcije.
- ❖ Pacijent će usvojiti znanja o načinu prenosa i postupcima sprečavanja infekcije, demonstrirati će pravilnu tehniku pranja ruku.
- ❖ Pacijent će znati prepoznati znakove i simptome infekcije.

Sestrinske intervencije:

- Mjeriti vitalne znake (tjelesnu temperaturu afebrilnim pacijentima mjeriti dva puta dnevno, te izvijestiti o svakom porastu iznad 37°C).
- Pratiti promjene vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvijestiti o njima.
- Pratiti izgled izlučevina.
- Bronhalni sekret poslati na bakteriološku analizu.
- Poslati urin na bakteriološku analizu prije uvođenja urinarnog katetera.
- Urin iz urinarnog katetera poslati na bakteriološku analizu.
- Vrh urinarnog katetera nakon promjene poslati na bakteriološku analizu

- Učiniti briseve
- Koristiti zaštitnu odjeću prema standardu
- Sprovoditi higijenu ruku prema standardu

Evaluacija:

- Tokom hospitalizacije nije došlo do pojave infekcije
- Pacijent demonstrira pravilnu tehniku pranja ruku
- Pacijent nabraja simptome infekcije
- Pacijent nabraja faktore rizika za nastanak infekcije [8,9].

#### Smanjena prohodnost dišnih puteva u/s pojačanom sekrecijom

Definicija: Opstrukcija disajnog puta koja onemogućuje adekvatnu ventilaciju.

Mogući ciljevi:

- Pacijent će imati prohodne disajne puteve, disati će bez hropaca u frekvenciji 16-20 udaha u minuti.
- Pacijent će znati primjenjivati tehnike iskašljavanja te će samostalno iskašljavati sekret.
- Pacijent će samostalno izvoditi vježbe disanja.

Sestrinske dijagnoze:

- ✚ Nadzirati respiratorni status tokom 24 sata.
- ✚ Osigurati privatnost prilikom iskašljavanja.
- ✚ Dogovoriti fizioterapiju grudnog koša.
- ✚ Sprovoditi položajnu drenažu.
- ✚ Slušati i bilježiti pojavu i intenzitet hropaca, piskanja, šumnog disanja, krkljanja.
- ✚ Sprovoditi perkusiju i vibraciju grudnog koša svaka 2 - 4 sata najmanje 1 sat nakon obroka (ako nije kontraindikovano).
- ✚ Potaknuti pacijenta na fizičku aktivnost
- ✚ Provesti orofaringealnu aspiraciju.
- ✚ Asistiranje kod bronhoaspiracije sprovoditi prema standardu.
- ✚ Pružiti emocionalnu podršku i potaknuti pacijenta na iskašljavanje i vježbe disanja.

Evaluacija:

- Pacijent diše u frekvenciji od 16-20 udaha u minuti, bez hropaca i šumova.
- Pacijent se pravilno koristi tehnikama disanja, iskašljava samostalno i primjenjuje drenažne položaje.



- Pacijent uzima tečnosti 1500 ml/24sata, hidriran je.
- Pacijent pravilno koristi propisane inhalacije. [8,9].

#### Pothranjenost u/s malnutricijom i slabim apetitom

Definicija: Pothranjenost je stanje smanjene tjelesne težine zbog neadekvatnog unosa organizmu potrebnih nutrijenata.

Mogući ciljevi:

- Bolesnik neće dalje gubiti nat tjelesnoj težini
- Bolesnik će postupno dobijati na tjelesnoj težini
- Bolesnik će pokazati interes za uzimanjem hrane

Sestrinske intervencije:

- ✚ Objasniti bolesniku važnost unosa propisane količine hrane određenih
- ✚ U saradnji s anutricionistom izraditi plan ishrane
- ✚ Vagati bolesnika 2 x sedmično, po potrebi češće
- ✚ Osigurati bolesniku psihološku potporu
- ✚ Potaknuti bolesnika na konzumiranje manjih, a češćih obroka
- ✚ Osigurati dovoljno vremena za obrok
- ✚ Dokumentovati pojedenu količinu svakog obroka
- ✚ Nadzirati unos i iznos tečnosti
- ✚ Potaknuti bolesnika da jede u društvu
- ✚ Osigurati bolesniku namirnice koje voli

Evaluacija:

- Bolesnik ne gubi na tjelesnoj težini
- Bolesnik postepeno dobija na težini
- Bolesnik prepoznaje faktore koji pridonose pothranjenosti
- Bolesnik pokazuje interes za uzimanjem hrane. [8,9]

#### Edukacija oboljelih pacijenata

Sve novo oboljele pacijente potrebno je edukovati o novom poželjnom načinu života, kako bi farmakološka terapija bila što djelotvornija i brža. Tako im treba najviše skrenuti pažnju na apstinenciju od neželjenih navika kao što su alcohol i pušenje, te posebno na ishranu koja je jedna od najvažnijih karika u liječenju tuberkuloze.

Bolesnicima sa tuberkulozom pluća potrebno je dobro objasniti važnost prestanka pušenja, jer će poboljšati lokalne imunosti u disajnom sistemu koja će pomoći bržoj eliminaciji zročnika TBC-a. Poznata je povezanost TBC-a, pušenja cigareta i alkoholizma, koji uveliko smanjuju djelotvornost farmakoterapije. Iz tih razloga moramo dobrom edukacijom potaknuti bolesnika na zdrav način života. Što se tiče ishrane, odgovarajuća ishrana tuberkuloznog bolesnika vrlo je važna u prevenciji bolesti kao i u samom liječenju TBC-a. Gubitak tjelesne težine i malnutricija pojavljuje se u oko 25 – 65% bolesnika kao posljedica neadekvatnog uzimanja kalorija. Cilj pravilne ishrane je osigurati zadovoljenje nutritivnih potreba organizma. Bolesnici oboljeli od TBC-a trebaju visoko kaloričnu ishranu, koja treba biti bogata ugljenohidratima, bjelančevinama, vitaminima B grupe i kalcijem. Za ostali izbor hrane valja slijediti opšta nutricionistička pravila, tj. višekratno dnevno uzimati voće i povrće, puno tekućine itd. Također danas su široko dostupni brojni preparati koji pomažu u brzom nutritivnom i energetsom oporavku bolesnika oboljelog od TBC pluća poput Pulmocare, Ensure i Glucerne[1,7].

#### CILJ RADA

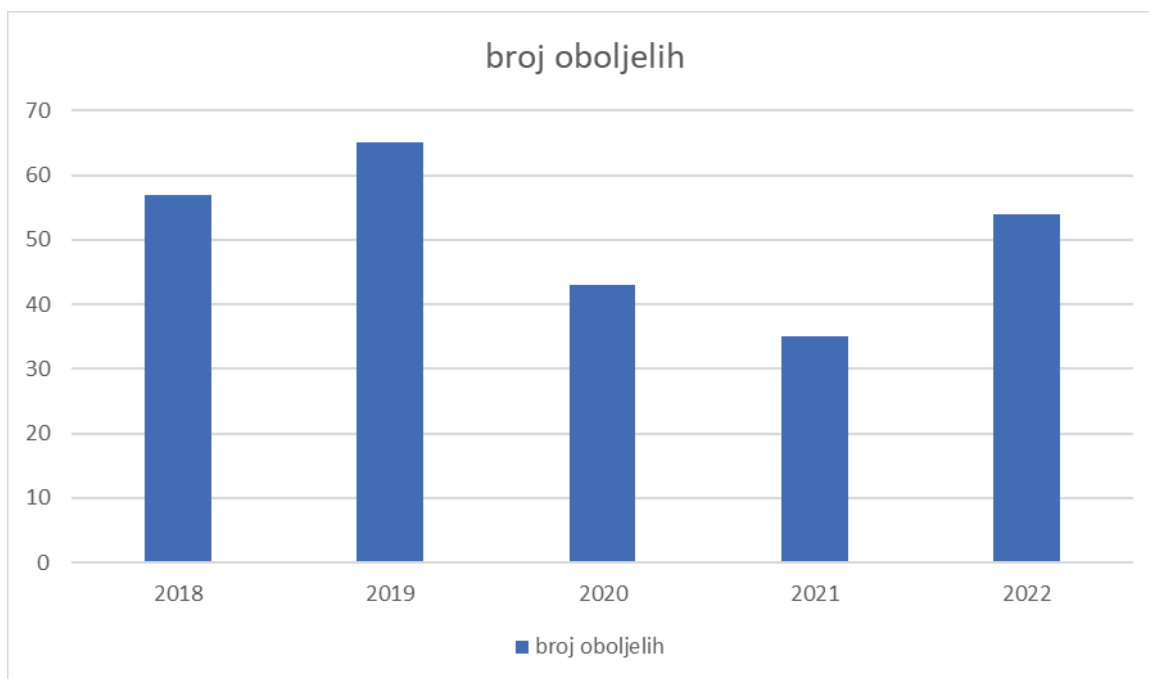
- Prikazati distribuciju oboljelih od tuberkuloze po godinama
- Polnu strukturu hospitalizovanih bolesnika
- Starosnustrukturu oboljelih

#### METODE RADA

- Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti liječeni na Klinici za plućne bolesti Univerzitetsko Kliničkog centra Banja Luka u periodu od 1. 1. 2018. do 31.12.2022. Podaci su dobijeni iz Kliničkog informacionog sistema i iz istorija bolesti.
- Podaci su statistički obrađeni, radi se o retrospektivnoj analizi podataka koji su prikupljeni iz baze podataka UKC RS Banja Luka, Klinike za plućne bolesti. Prikazani su grafički, apsolutnim i relativnim brojevima.

## REZULTATI

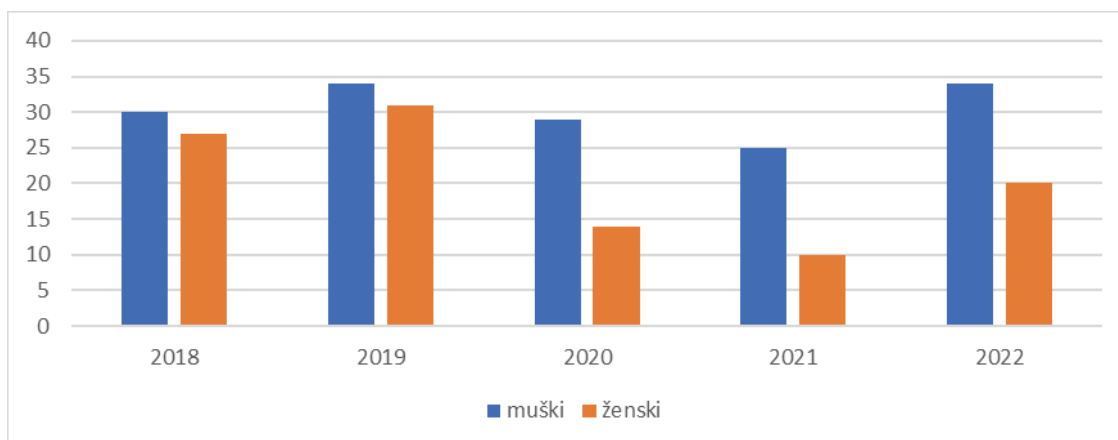
**Grafikon 1. Distribucija oboljelih od tuberkuloze po godinama**



Iz grafikona 1 vidimo broj oboljelih po godinama tako da je 2018. godine broj oboljelih

iznosio 57, 2019.godine. 65, 2020.godine. 43, 2021.godine 35, 2022.godine 54.

**Grafikon 2. Polna distribucija po godinama**

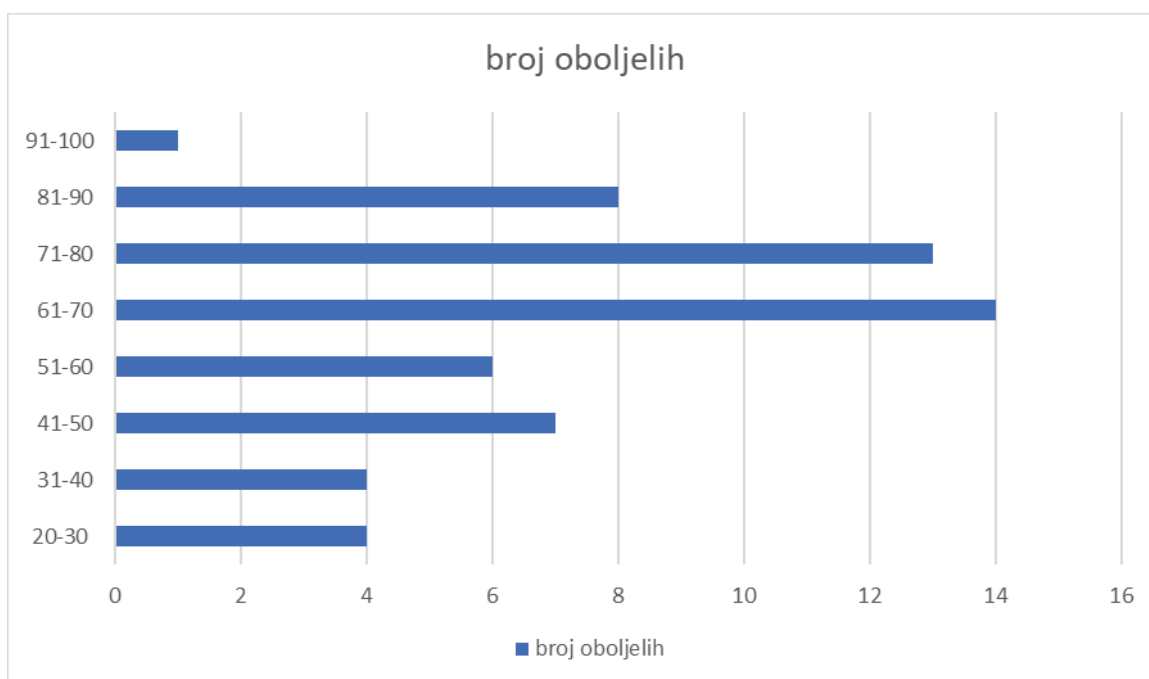


Iz grafikona br.2 vidimo da u posmatranom periodu dominiraju osobe muškog pola u odnosu na osobe ženskog pola.

Tokom 2018.godine od ukupnog broja oboljelih (57) ,muškaraca je bilo 30 ili 52,63%,dok je osoba ženskog pola bilo 27 ili 47,37 %, dok je 2019.godine bilo ukupno 65 oboljelih,muškaraca 34 ili 52,30 %,osoba ženskog pola 31 ili 47,70%, 2020.

godine 43 oboljele osobe,muškog pola 29 ili 67,44% ili 32,56%, 2021.godine 35 oboljelih, 25 ili 71,42% muških osoba, dok je 10 ili 28,58% osoba ženskog pola, 2022.godine od 54 oboljele osobe, muškog pola je bilo 34 ili 62,96 %, dok je osoba ženskog pola bilo 20 ili 37,04%.

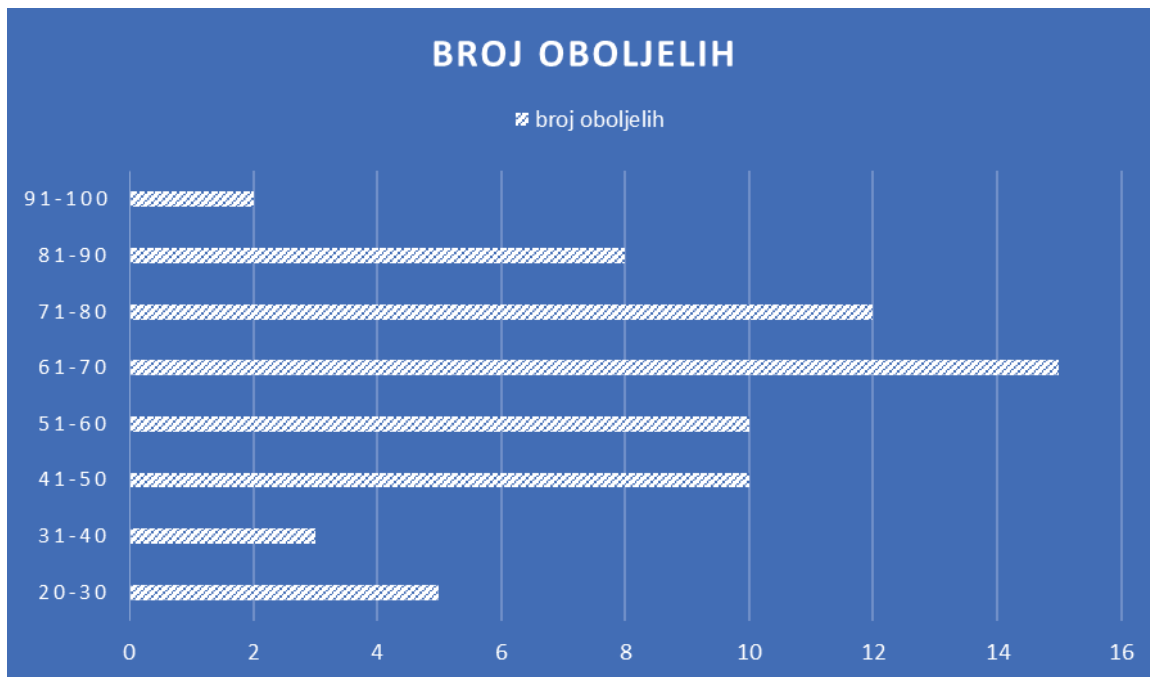
**Grafikon 3.Starosna struktura tokom 2018.godine**



Tokom 2018.godine starosna distribucija se kretala: 4 ili 7,01 % iz starosne grupe od 20-30 godine; 4 ili 7,01 % iz starosne grupe od 31-40 godina, 7 ili 12,28 % iz starosne grupe od 41-50 godina; 6 ili 10,52% iz starosne grupe od 51-60 godina;14 ili 24,56% iz starosne grupe od 61-70

godina;13 ili 22,80 % iz starosne grupe od 71-80 godina; 8 ili 14,03% iz starosne grupe od 81-90 godina, dok je 1 ili 1,75% iz starosne grupe 91-100 godina.

**Grafikon 4. Starosna struktura tokom 2019.godine**

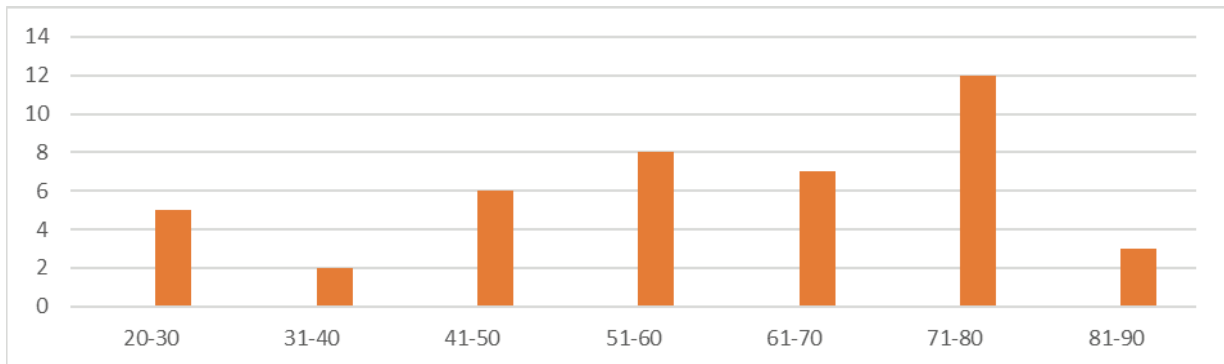


Tokom 2019.godine starosna distribucija se kretala: 5 ili 7,69 % iz starosne grupe od 20-30 godine; 3 ili 4,61 % iz starosne grupe od 31-40 godina, 10 ili 15,38 % iz starosne grupe od 41-50 godina; 10 ili 15,38% iz starosne grupe od 51-60 godina; 15 ili 23,07% iz starosne grupe od 61-70 godina; 12 ili 18,46 % iz starosne grupe od 71-80

godina; 8 ili 12,30% iz starosne grupe od 81-90 godina, dok je 2 ili 3,07 % iz starosne grupe 91-100 godina.

**Grafikon 5. Starosna struktura tokom 2020.godine**

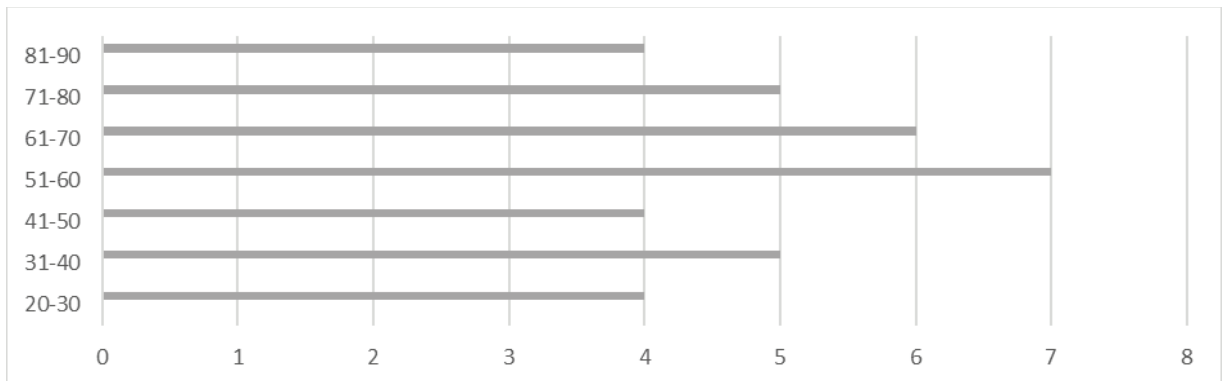




Tokom 2020.godine starosna distribucija se kretala: 5 ili 11,62 % iz starosne grupe od 20-30 godine; 2 ili 4,65 % iz starosne grupe od 31-40 godina, 6 ili 13,95 % iz starosne grupe od 41-50

godina; 8 ili 18,60% iz starosne grupe od 51-60 godina; 7 ili 16,27% iz starosne grupe od 61-70 godina; 12 ili 27,90 % iz starosne grupe od 71-80 godina; 3 ili 6,97% iz starosne grupe od 81-90 godina.

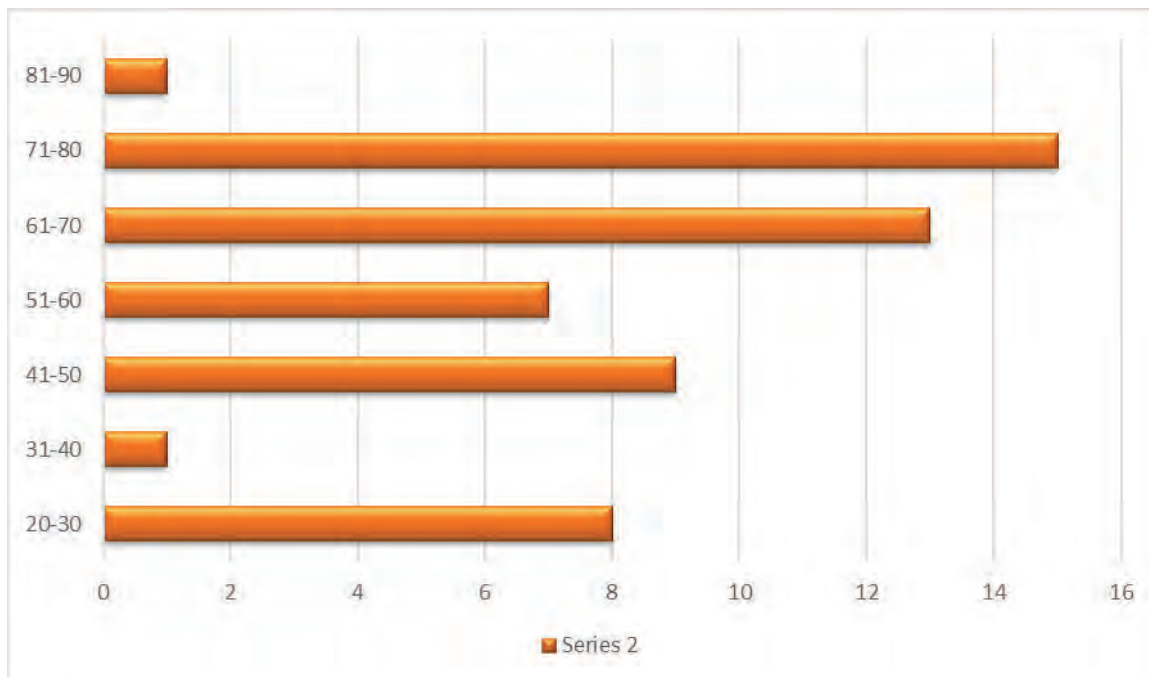
**Grafikon 6. Starosna struktura tokom 2021.godine**



Tokom 2021.godine starosna distribucija se kretala: 4 ili 11,42 % iz starosne grupe od 20-30 godine; 5 ili 14,28 % iz starosne grupe od 31-40

godina, 4 ili 11,42 % iz starosne grupe od 41-50 godina; 7 ili 20% iz starosne grupe od 51-60 godina; 6 ili 17,14% iz starosne grupe od 61-70 godina; 5 ili 14,28 % iz starosne grupe od 71-80 godina; 4 ili 11,42% iz starosne grupe od 81-90 godina.

**Grafikon 7. Starosna struktura tokom 2022.godine**



Tokom 2022.godine starosna distribucija se kretala: 8 ili 14,81 % iz starosne grupe od 20-30 godine; 1 ili 1,85 % iz starosne grupe od 31-40

godina, 9 ili 16,66 % iz starosne grupe od 41-50 godina; 7 ili 12,96 % iz starosne grupe od 51-60 godina; 13 ili 24,07 % iz starosne grupe od 61-70 godina; 15 ili 27,77 % iz starosne grupe od 71-80 godina; 1 ili 1,85% iz starosne grupe od 81-90 godina.

## 7.DISKUSIJA

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), od 2017. do 2019. godine pratio se pozitivan trend novooboljelih, no u periodu između 2019. i 2020. prati se negativan trend. Smanjenje broja novooboljelih povezuje se s COVID-19 pandemijom. Razlog je ovog pada stope incidencije u preopterećenosti zdravstvenih sistema novonastalom pandemijom. Budući da osobe zaražene tuberkulozom nisu bile u mogućnosti dobiti pravovremeno liječenje, uslijedio je porast smrti od tuberkuloze – 2020. godine zabilježeno je 1.3 milijuna smrtnih slučajeva u svijetu, od kojih je 214 000 osoba istovremeno bolovalo i od AIDS-a te

tuberkuloza ostaje jedan od glavnih zaraznih uzroka smrti. Takođe i u ovom radu se vidi da je najmanji broj oboljelih bio tokom 2020. i 2021.godine zbog toga što su pacijenti teže dolazili do ljekara, te nošenje zaštitnih maski koji su uticale na transmisiju TBC-a.

Rizične grupe koje razvijaju bolest su većinom odrasli između 60-80 godina, kao što je slučaj i u ovom radu, s više slučajeva među muškarcima nego ženama. Faktori rizika oboljenja od tuberkuloze su smanjena otpornost organizma, neadekvatna ishrana, loše higijenske navike, loši socioekonomski uslovi, bolesti zavisnosti hronične bolesti. Podaci prikupljeni na globalnom nivou tokom pandemije ukazuju da pandemija COVID -19 ima izrazito negativne efekte na preventivni, dijagnostički i terapijski segment kontrole tuberkuloze. Negativni efekti na preventivne programe pogađaju cijelu kaskadu kontrole tuberkulozne infekcije (novi naziv za latentnu tuberkulozu): broj preventivnih pregleda je smanjen, dijagnostika tuberkulozne infekcije i uključivanje profilaktičke terapije odložene, kontrola adherencije na terapiju problematična. U tom pogledu su posebno vulnerabilni pacijenti kod kojih su poznavanje „TB statusa“ i hemioprofilaksa neophodne prije početka biološke terapije. Negativan efekat na dijagnostiku se ogleda u smanjenju laboratorijskih kapaciteta zbog djelimičnog



korišćenja ili potpunog preusmjeravanja TB laboratorija na dijagnostiku COVID-19. Veoma važan negativan efekat nastaje i zbog smanjenog javljanja simptomatskih pacijenata na preglede i nedovoljne posvećenosti da se respiratorni simptomi evaluiraju u pravcu tuberkuloze.

Negativni efekti na terapijske mogućnosti se ogledaju u nedostatku lijekova i otežanoj kontroli adherencije na terapiju. Veoma značajan posredni efekat može imati i neadekvatno tretiranje HIV pozitivnih pacijenata antiretroviralnom terapijom kod HIV/TB koinfekcije.

## 8.ZAKLJUČAK

Već kada se počelo misliti da je tuberkuloza iskorijenjena bolest ona opet postaje izazov medicini 21. vijeka. Uprkos stalnim naporima koji se ulažu u prevenciju, te napretku medicine, tuberkuloza je i dalje najčešća zarazna bolest u svijetu od koje godišnje umre oko 3 000 000 ljudi. Uprkos stalnom padu broja oboljelih tuberkuloza i dalje predstavlja veliki javno zdravstveni problem, kako u svijetu, tako i kod nas. Posebno je izražena u zemljama u tranziciji a može biti i udružena sa HIV-om. Važno je imati na umu da od tuberkuloze može oboljeti svaki čovjek bez obzira na socioekonomski status, posebno kada u obzir uzmemo da je bacilom tuberkuloze inficirana trećina svjetske populacije. Veliki problem u zapadnim i razvijenim zemljama predstavlja znatan porast rezistentne, te

multirezistentne TBC. Jedan od uzroka povećanog broja oboljelih je širenje infekcije HIV-om širom svijeta i pojava TBC-a kao oportunističke infekcije. Takođe treba imati na umu da svaka neliječena osoba može zaraziti 10 do 15 zdravih osoba, od kojih će barem jedna oboljeti. Upravo zbog toga vrlo je važna prevencija TBC, koja se sastoji od BCG vakcine, hemoprofilakse, te edukacije. Važno je znati da je tuberkuloza izlječiva bolest, a za čije je uspješno liječenje važno rano otkrivanje i prepoznavanje simptoma, te pravilno i redovno uzimanje terapije. Uz već navedeno vrlo je važna pravilna i potpuna edukacija, oboljelih i njihovih porodica, čiji je naglasak najviše na ishrani te usvajanju novih životnih navika, a koju sprovode medicinske sestre. Smatra se da velik problem u liječenju i prevenciji tuberkuloze predstavljaju neodgovorni i nedovoljno informisani pacijenti, koji prekidaju kontinuitet uzimanja farmakoterapije i samog liječenja. Na taj način u pitanje dovode sam smisao i uspješnost zdravstvene zaštite u koju se ulažu velika sredstva i naponi, te isto tako otvaraju mogućnost razvoja rezistentne i multirezistentne tuberkuloze. Zato se smatra da treba poraditi i unaprijediti prevenciju, liječenje, te cjelokupno praćenje oboljelih i njihovih porodica od dijagnostifikovanja same bolesti, pa do izlječenja i rehabilitacije u zajednicu.

## 9.LITERATURA

- [1] J. Crofton, N. Horne, F. Miller: Klinička tuberkuloza, Zagreb: IBIS grafika, 2001.
- [2] D. Ropac, D. Puntarić i suradnici: Epidemiologija Zaraznih bolesti, Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
- [3] Krkić-Dautović-Sajma, *Infektologija*, Medicinski fakultet, Sarajevo –Tuzla, 2011.
- [4] D. Ropac, i suradnici: Epidemiologija zaraznih bolesti, Medicinska naklada, Zagreb, 2003
- [5] Šobot M, Đukanović Lj, Mavija Z, Prodanović N, Trbojević B, Stanić J, Tomić D, et al. *Interna medicina*

za studente studijskog programa Zdravstvene njege. Foča: Medicinski fakultet. 2011

[6] J. Morović-Vergles i suradnici: Interna medicina, odabrana poglavlja iz interne medicine, Zdravstveno veleučilište, Naklada Slap, Zagreb, 2008.

[7] S. Smrekar Sironić, dr. med.: Quantiferon TB gold test, Služba za plućne bolesti i TBC Klenovnik, 2016.

[8] Š. Ozimec :Zdravstvena njega internističkih bolesnik, Zagreb, Medicinska naklada, 2004.

[9] Hrvatska komora medicinskih sestara: Sestrinske dijagnoze, Zagreb, 2011.

---

## SUMMARY

---



*Tuberculosis is an infectious disease that primarily (in 90% of cases) affects the lungs (primary TB), but it can also affect other organs. TB is one of the oldest diseases of the human race. It is believed that the causative agent, *Mycobacterium tuberculosis*, which is 15,000-20,000 years old, is transmitted aerobically, and in the largest number of patients, the source of infection is a sick person, whether it is a primary pulmonary infection or reinfection.*

*The WHO report noted that in 2015 there were 10.4 million cases of tuberculosis in the world, which is 1.5% less than in 2014, and by 2020, this downward trend is planned to accelerate by 4-5%. Early detection and treatment of pulmonary tuberculosis is of great importance, and this is precisely why every healthcare worker must know the symptoms of pulmonary tuberculosis and its prevention measures. Anyone can become infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MT), but not everyone will develop symptoms of the disease, which largely depends on the body's immune response.*

*The diagnosis of tuberculosis is made on the basis of various procedures that ultimately confirm or reject the suspicion of pulmonary tuberculosis, and the final diagnosis is made when MT is proven in the patient's sputum, blood, urine or tissues.*

*Treatment of tuberculosis is carried out using antituberculostatic drugs in standardized regimens recommended and supported by the WHO. Treatment is expensive, and the drugs used can be harmful to the patient, so only those patients who are almost certain to have tuberculosis should be treated.*

---



## UPUTSTVO AUTORIMA

UREDNIŠTVO ČASOPISA *UDRUŽENJA PULMOLOGA REPUBLIKE SRPSKE* MOLI AUTORE DA SE PRILIKOM PRIPREME I OBRADU TEKSTOVA PRIDRŽAVAJU SLIJEDEĆIH UPUTSTAVA.

1. Časopis *Udruženja pulmologa Republike Srpske* je namenjen doktorima medicine i stomatologije, specijalistima i istraživačima bazičnih medicinskih nauka, kao i svih onih nauka koje se u osnovi dotiču problema respiratornog sistema. Časopis objavljuje naučne i stručne radove, prikaze slučajeva, pregledne članke, farmakoterapijski savjetnik, preliminarna saopštenja, osvrte, novosti iz medicine, prikaze knjiga, izvještaje sa naučnih skupova, pisma uredništvu, referate iz literature i druge priloge (uz uslov da već nisu publikovani u drugim časopisima i knjigama).

2. Uz dva primjerka rukopisa prilažu se navodi izvornih podataka iz literature. U tekstu se reference označavaju arapskim brojevima u srednjoj zagradi, po redoslijedu citiranja. Iza tih brojeva u spisku navedenih referenci nalaze se imena autora, puni naslovi radova i skraćeni nazivi časopisa. Nazivi časopisa se skraćuju kao u *Index Medicus*. Pri tome bi trebalo poštovati zahtjeve za publikovanje u biomedicinskim časopisima, koje je postavila, tzv. vankuverska grupa: *Jednoobrazni zahtjevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)* (<http://www.icmje.org>).

### Članak iz časopisa

(1) *Standardni članak iz časopisa* (ako je šest ili manje autora, navode se svi, a ako ih je sedam ili više, samo prvih šest, uz dodatak *et al.*).

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980 Aug; 79 (2): 311-4.

Kao opcija stoji da mesec i broj sveske mogu da se izostave, pod uslovom da časopis ima neprekinutu paginaciju u svakom volumenu:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5.

### (2) Organizacija kao autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 742-4.

### (3) Nije naveden autor

Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *Br Med J* 1981; 283: 628.

### (4) Članak na nekom drugom jeziku (nije engleski)

Massone L, Borghi S, Pestarino A, Piccini R, Gambini C. Localisations palmaires purpuriques de la dermatite herpetiforme. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 1545-7.

### (5) Dodatak (suplement) uz volumen (godište) časopisa

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

### (6) Dodatak (suplement) uz broj (svesku) časopisa

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 (4 Suppl): 31S-37S.

### (7) Volumen u djelovima

Hanly C. Metaphysics and innateness: a psychoanalytic perspective. *Int J Psychoanal* 1988; 69 (Pt 3): 389-99.

### (8) Broj (sveska) u djelovima

Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (2 Pt 1): 257-60.

*(9) Broj (sveska) bez volumena*

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. Monogr Am Assoc Ment Defic 1978; (3): 353-84.

*(10) Bez broja (sveske) i volumena*

Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. Nord Medicinhist Arsb 1982: 86-100.

*(11) Paginacija rimskim brojevima*

Ronne Y. Ansvarsfall. Blodtransfusion till fel patient. Vardfacket 1989; 13: XVI-XXVII.

*(12) Navođenje tipa članka, po potrebi*

Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery [letter]. Anaesthesia 1989; 44: 363-4.

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by Toxoplasma gondii [abstract]. Clin Res 1987; 35: 475A.

*(13) Članak koji sadrži osporavanje drugog članka*

Shishido A. Retraction notice: Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis ŠRetraction of Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. In: Jpn J Med Sci Biol 1979; 32: 53-65]. Jpn J Med Sci Biol 1980; 33: 235-7.

*(14) Osporeni članak*

Alsabti EA, Ghalib ON, Salem MH. Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retracted by Shishido A. In: Jpn J Med Sci Biol 1980; 33:235-7]. Jpn J Med Sci Biol 1979; 32: 53-65.

*(15) Članak koji sadrži komentar na neki članak*

Piccoli A, Bossatti A. Early steroid therapy in IgA neuropathy: still an open question [comment]. Nephron 1989; 51:289-91. Comment on: Nephron 1988; 48: 12-7.

*(16) Komentarisani članak*

Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S, Kurokawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA neuropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases [see comments]. Nephron 1988;48:12-7. Comment in: Nephron 1989; 51: 289-91.

*(17) Članak sa objavljenom ispravkom greške*

Schofield A. The CAGE questionnaire and psychological health [published erratum appears in

Br J Addict 1989; 84: 701]. Br J Addict 1988; 83: 761-4.

**Knjige i druge monografije***(18) Pojedinačni autor(i)*

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

*(19) Urednik(-ci) kao autor*

Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988.

*(20) Organizacija kao autor i izdavač*

Virginia Law Foundation. The medical and legal implications of AIDS. Charlottesville: The Foundation, 1987.

*(21) Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-72.

*(22) Kongresna saopštenja (prosiding)*

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

*(23) Pojedinačno kongresno saopštenje*

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985: 69-78.

*(24) Naučni i tehnički izvještaj*

Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr Report No.: NIH-NHLI-69-2185-4.

*(25) Disertacija*

Youssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease [dissertation]. Pittsburgh (PA): Univ of Pittsburgh, 1988.



## (26) Patent

Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Epoxidation process. US patent 3, 654, 317. 1972 Apr 4.

**Drugi objavljeni materijal**

## (27) Članak u dnevnim novinama

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Aug 7; Sect A:2 (col 5).

## (28) Audiovizuelni materijal

AIDS epidemic: the physician's role [videorecording]. Cleveland (OH): Academy of Medicine of Cleveland, 1987.

## (29) Kompjuterski dokument

Renal system [computer program]. MS-DOS version. Edwardsville (KS): Medi-Sim, 1988.

## (30) Pravna akta

Toxic Substances Control Act: Hearing on S.776 Before the Subcomm. on the Environment of the Senate Comm. on Commerce, 94th Cong, 1st Sess 343 (1975).

## (31) Geografska karta

Scotland [topographic map]. Washington: National Geographic Society (US), 1981.

## (32) Sveto pismo

Ruth 3:1-18. The Holy Bible. Authorised King James version. New York: Oxford Univ Press, 1972.

## (33) Riječnik i srodne reference

Ectasia. Dorland's illustrated medical dictionary. 27th ed. Philadelphia: Saunders, 1988: 527.

## (34) Književni klasici

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex, 1973.

**Neobjavljeni materijal**

## (35) U štampi

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science. In press.

3. Članci se dostavljaju odštampani na laserskom štampaču, sa dvostrukim proredom, sa 2,5 cm širokom bjelinom (marginom) sa lijeve strane i 2 cm širokom bjelinom sa desne strane. Tekstualni dokument se šalje na CD ili na disketi od 3,5" (inča) za PC kompatibilne računare ili direktno na *e-mail* uz obavezno naznačavanje vrste korišćenog tekst procesora (preporučuje se *Microsoft Word*).

Crteži i slike bi trebalo da budu izrađeni u nekom od grafičkih programa na PC kompatibilnom računaru i snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata (.cdr, .jpg), kao i odštampani na laserskom štampaču, ili nacrtani tušem na crtačem ili paus papiru. Na poleđini se obavezno ispisuje broj, koji će slika nositi u pisanom radu, kao i naziv rada uz koji se prilaže. Mjesto, na kome bi trebalo da se nalazi slika ili tabela mora u rukopisu da bude označeno. Na tom mjestu se unosi legenda slike ili tabele na srpskom i na engleskom jeziku.

Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgen, CT i MR snimci, itd.). Ne preporučuje se nikakvo pisanje i označavanje po slikama koje se prilažu uz rad.

Tabele bi trebalo da budu ispisane ili štampane na posebnom listu papira. Tabele se moraju citirati u tekstu.

4. Na prvoj strani rukopisa, ispod **Naslova** članka na srpskom i engleskom jeziku autori navode svoja puna imena i prezimena, bez titula ili akademskih zvanja. Ispod toga označavaju se nazivi i mjesta ustanova u kojima autori rade, uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora oznakama u nadpismu (superskriptu) i to: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. U dnu strane navodi se ime, prezime, adresa i broj telefona autora sa kojim će Uredništvo kontaktirati u vezi sa podnesenim rukopisom.

Slijedeće dvije strane rukopisa predstavljaju **Sažetak** na srpskom i **Summary** na engleskom jeziku, oba dužine do 250 riječi. U vrhu tih dviju strana navodi se pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku, bez imena autora i naziva njihovih institucija. Neprevedene ili nekorektno prevedene sažetke Uredništvo će prosljediti lektoru engleskog jezika radi ispravnog prevođenja i ispravljanja grešaka.

Sadržaj naučnih i stručnih članaka trebalo bi da bude organizovan na slijedeći način: **Uvod, Metode, Rezultati, Rasprava, Zaključak** i **Literatura**. Autor ima pravo da Uredništvu predloži i druge



podnaslove u tekstu. Međunarodni nezaštićeni nazivi lijekova (INN) pišu se malim početnim slovom i fonetski. Zaštićena imena (ako su u članku neophodna, trebalo bi ih izbjegavati) pišu se velikim početnim slovom. Koriste se SI mjerne jedinice.

**5.** Uredništvo ima pravo na jezičke i stilske ispravke teksta.

**6.** Pregledni, naučni i stručni članci ne bi trebalo da budu duži od 12 strana, a prikazi slučajeva od 6 strana, pisanih po uputstvima iz tačke 3.

**7.** Uz rukopis se prilaže i saglasnost za publikovanje rada, potpisana od strane autora i svih koautora.

**8.** Rukopisi podliježu anonimnoj stručnoj recenziji najmanje dvoje recenzenata, koje odredi Uredništvo. U slučaju da tako recenzenti preporuče, Uredništvo će rukopis vratiti autoru na eventualnu ispravku i doradu, uz priloženu fotokopiju anonimne recenzije.