

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD



THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

VOLUME 51
NUMBER 3,4
YEAR 2022
YUISSN
0350-8773
UDC 61



Mesec borbe protiv karcinoma grlića materice

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF
prof. dr Bojana Kisić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR
prof. dr Tatjana Novaković

SEKRETAR / EDITORIAL SECRETARY
doc. dr Aleksandra Ilić

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

prof. dr Aleksandar Pavlavić, prof. dr Aleksandar Jovanović, prof. dr Dijana Mirić, akademik Radoje Čolović, prof. dr Gordana Teofilski Parapid, prof. dr Nataša Katanić, akademik Nebojša Lalić, prof. dr Bratislav Lazić, prof. dr Svetlana Simić, prof. dr Milan Filipović, doc. dr Marko Grajić, prof. dr Vladimir Jakovljević, prof. dr Vojkan Nestovroić, prof. dr Dobrila Stankovih Đorđević, prof. dr Snežana Janićijević Hudomal, prof. dr Radivoje Kocić, prof. dr Snežana Jovanović Marković, prof. dr Dejan Bokonjić, doc. dr Danijela Ilić, prof. dr Siniša Ristić, prof. dr Saša Sovtić, prof. dr Ljubica Đukanović, prof. dr Nedeljko Radlovih, prof. dr Snežana Brkić, prof. dr Milan Kulić, prof. dr Slobodanka Mitrović, prof. dr Simon Nikolić, prof. dr Branko Mikailović, prof. dr Jasmina Stevanovih, doc. dr Aleksandra Arsović, doc. dr Momir Dunjić, prof. dr Nenad Šulović, prof. dr Julijana Raših, prof. dr Rade Grbić, prof. dr Nebojša B. Mitić, prof. dr Aleksandar Ćorac, prof. dr Vladan Pepić, doc. dr Mirjana Stojanovih Tacić, prof. dr Jelena Todić, prof. dr Milan Milisavljević, prof. dr Momčilo Mirković, prof. dr Slađana Savić, doc. dr Saša Tabaković, doc. dr Ivan Radić, prof. dr Radoslav Gajanin, prof. dr Radoslav Katanić, prof. dr Srbišlava Milinić, prof. dr Vojkan Lazić, prof. dr Suzana Matejić, prof. dr Goran Videnović, prof. dr Zoran Vlahović, prof. dr Meliha Šehalić, prof. dr Brankica Martinović, prof. dr Sonja Smilić, prof. dr Zorica Stanojevih, prof. dr Aleksa Marković, prof. dr Petar Jovanovih, prof. dr Zorica Timotijević, doc. dr Jugoslav Gašić

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL EDITOR
Aleksandar Jekić

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH
Ivan Lempić

IZDAJU / EDITED BY
Medicinski fakultet Priština,
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION
Za inostranstvo 50 €
Za ustanove 5000 RSD
Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500
ŽIRO RAČUN
41900-603-1-2799 sa naznakom:
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

- ANATOMSKO-MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE APENDIKSA U AKUTNOM APENDICITISU
Milica Perić, Sava Stajić, Tatjana Filipović, Sanja Gašić, Teodora Jorgačević, Marko Stalević..... 7-12
DOI: 10.5937/pramed2204007P
- SINUS CORONARIUS, MIKROANATOMSKA STUDIJA
Ema Bexheti, Emilija N. Novaković, Zdravko Vitošević, Milan Milisavljević..... 13-18
DOI: 10.5937/pramed2204013B
- ANALIZA KARAKTERISTIKA SAOBRAČAJNOG TRAUMATIZMA
Mladen Kasalović, Aleksandar Jakovljević, Nikola Miljković, Gojko Igrutinović, Milica Milentijević,
Aleksandra Milenković..... 19-22
DOI: 10.5937/pramed2204019K

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL ARTICLES

- UNDERSTANDING WEDGE RESECTION RESEARCH PRODUCTIVITY WITH VISUALIZATION:
A SCIENTOMETRIC ATTITUDE
Tushar Khachane, Bidhan Dolai..... 23-28
DOI: 10.5937/pramed2204023K

PREGLEDNI RADOVI / REVIEW ARTICLES

- PREVENCIJA MIKRONUTRITIVNIH DEFICITA KOD STARIH
Dora Serenče, Hajnalka Požar..... 29-34
DOI: 10.5937/pramed2204029S
- GOJAZNOST I POSLEDIČNE PROMENE U ORGANIZMU
Bojana Kisić, Dragana Puhalo Sladoje, Dijana Mirić, Dragiša Rašić, Tatjana Novaković..... 35-43
DOI: 10.5937/pramed2204035K
- METABOLIZAM FRUKTOZE - PATOGENI POTENCIJAL MALOG MOLEKULA
Dijana Mirić, Bojana Kisić, Dragana Pavlović, Ilija Dragojević, Dragana Puhalo Sladoje..... 45-52
DOI: 10.5937/pramed2204045M

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORTS

- FURNIEROVA GANGRENA: PREGLED LITERATURE I PRIKAZ SLUČAJA
Aleksandar Jakovljević, Gojko Igrutinović, Nikola Miljković, Mladen Kasalović, Danijela Vićentijević.....53--56
DOI: 10.5937/pramed2204053J
- COR TRIARIATUM SINISTER AS AN INCIDENTAL FINDING IN ELDERLY WOMAN
Dalila Šačić, Mirza Šačić, Mirsad Šačić..... 57-60
DOI: 10.5937/pramed2204057S
- CASE REPORT OF PARKINSON'S DISEASE AND ORTHOSTATIC HYPOTENSION
Miloš Mijalković, Nikola Vukašinović..... 61-64
DOI: 10.5937/pramed2204061M

ANATOMSKO-MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE APENDIKSA U AKUTNOM APENDICITISU

KORESPONDENT

Milica Perić
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini
Kosovska Mitrovica
milicaperic110@gmail.com

AUTORI

Milica Perić¹, Sava Stajić², Tatjana Filipović¹, Sanja Gašić¹, Teodora Jorgačević¹, Marko Stalević¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Služba za radiološku dijagnostiku, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Ehosonografsko ispitivanje apendiksa je primarna metoda u dijagnostičkom algoritmu akutnog apendicitisa, nakon kliničkog i laboratorijskog ispitivanja. Neinvazivnost, dostupnost i laka izvodljivost su prednosti ove metode u otkrivanju akutnog apendicitisa.

Cilj: Cilj istraživanja je bio da odredimo morfološke karakteristike apendiksa, kao i procenimo ulogu ehosonografije u eksplo-raciji i vizuelizaciji patoloških promena apendiksa u akutnom apendicitisu,

Materijal i metode: Studijom preseka obuhvaćeno je 59 osoba kod kojih je urađena apendektomija i ehosonografsko ispi-tivanje abdomena i male karlice u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu.

Rezultati: Kod 48 od ukupno 59 osoba (81,4%), su postojali ehosonografski znakovi akutnog apendicitisa, od čega je nekom-presibilnost zida bila prisutna kod 40 osoba (83%), dijametar apendiksa preko 6mm kod 38 (79%), debljina zida preko 3mm kod 45 (94%), target znak kod 33 (69%), hipervaskularizacija zida kod 28 (58%), kao i prisustvo fekolita sa nehomogenim sadržajem intraluminalno kod 15 (31,2%) osoba.

Senzitivnost ehosonografskog ispitivanja za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju akutni apendicitis iznosila je 86,5%. Specifičnost ehosonografskog ispitivanja da dobijemo negativne rezultate kod osoba koje nemaju akutno zapaljenje apendiksa je iznosila 57,1%. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) iznosila je 93,7 %. Negativna prediktivna vrednost (NPV) iznosila je 36,4 %. Tačnost metode iznosila je 83,1%.

Zaključak: Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti testiranih pregleda u ovoj studiji preseka, procenjujemo da ehosono-grafsko ispitivanje ima primarnu ulogu u dijagnostičkom algoritmu osoba kod sumnje na akutni apendicitis.

Ključne reči: apendiks, akutni apendicitis

ENGLISH

ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE APPENDIX IN ACUTE APPENDICITIS

Milica Perić¹, Sava Stajić², Tatjana Filipović¹, Sanja Gašić¹, Teodora Jorgačević¹, Marko Stalević¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Služba za radiološku dijagnostiku, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Beograd, Srbija

SUMMARY

Introduction: Echosonography of the appendix is the primary method in the diagnostic algorithm of acute appendicitis, after clinical and laboratory examination. Non-invasiveness, availability and easy performance are the advantages of this method in detecting acute appendicitis.

Aim: The research aimed to determine the morphological characteristics of the appendix, as well as to evaluate the role of echo sonography in the exploration and visualization of pathological changes in the appendix in acute appendicitis.

Material and methods: The cross-sectional study included 59 people who underwent appendectomy and echosonographic examination of the abdomen and pelvis within the Department of Radiological Diagnostics of UHC "Dr Dragisa Misovic-Dedinje" in Belgrade.

Results: In 48 out of a total of 59 people (81.4%), there were echosonographic signs of acute appendicitis, of which incompressibility of the wall was present in 40 people (83%), diameter of the appendix over 6mm in 38 (79%), wall thickness over 3mm in 45 (94%), target sign in 33 (69%), hypervascularization of the wall in 28 (58%), as well as the presence of fecoliths with nonhomogeneous content intraluminally in 15 (31.2%) persons.

The sensitivity of echosonographic examination for obtaining positive results in persons with acute appendicitis was 86.5%. The specificity of the echosonographic examination to obtain negative results in persons who do not have acute inflammation of the appendix was 57.1%. The positive predictive value (PPV) was 93.7%. The negative predictive value (NPV) was 36.4%. The accuracy of the method was 83.1%.

Conclusion: Based on the high sensitivity values of the tests tested in this cross-sectional study, we estimate that echosonographic examination has a primary role in the diagnostic algorithm of a person with suspected acute appendicitis.

Keywords: appendix, acute appendicitis

UVOD

Dijagnoza akutnog apendicitisa postavlja se anamnezom, kliničkim pregledom, laboratorijskim analizama kao i ehosonografskim pregledom koji je prvi modalitet radiološkog ispitivanja, pored kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MRI). [1,2] Preoperativna dijagnostika postala je rutinska kod sumnje na upalu apendiksa i iz medicinskih i iz pravnih razloga. Dostupnost ehosonografskog ispitivanja, kao i visoka senzitivnost i specifičnost metode, koja je u rangu sa CT i MRI su osnovni razlozi zašto je ehosonografija primarna metoda u dijagnostičkom algoritmu. Uredna morfologija apendiksa se može dijagnostikovati ehosonografski kod oko 50% ispitanika i velikim delom zavisi od iskustva dijagnostičara. [2] Apendiks je šuplji nastavak cekuma koji je usađen svojim krenom na zadnje levom zidu cekuma oko 3 cm ispod ileocekalne valvule na mestu gde tri tenije konvergiraju. Ima veoma varijabilan položaj i može se naći ispred cekuma, iza cekuma, spolja od cekuma, sa unutrašnje strane cekuma, ispod dna cekuma i vrlo retko subhepatalno, retroilealno, preilealno ili retroperitonealno. [3] Ehsonografijom možemo uočiti primarne znake akutnog apendicitisa kao što su: maksimalni spoljni prečnik veći od 6mm, najveću bolnu osetljivost iznad zadebljalog apendiksa, nekompresibilnost zapaljenog apendiksa, apendikolite, pojačani CD signal u Doppler skenu. Indirektni znaci su: hiperehogeno periapendikularno tkivo, apsces, mezenterična limfadenopatija i periapendikularna tečnost. [2,4]

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je procena anatomske-morfoloških karakteristika apendiksa u akutnom apendicitisu, kao i značaj ehosonografije kao jedne od prvih dijagnostičkih modaliteta u dijagnozi akutnog apendicitisa.

MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitivani pacijenti

Studijom preseka obuhvaćeno je 59 osoba kojima je

urađena apendektomija zbog sumnje na akutni apendicitis. Kod svih osoba je urađen ehosonografski pregled abdomena, u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu, u periodu od marta 2017. godine do decembra 2018. godine. Pacijenti koji su uključeni u studiju su bili kompletno klinički i laboratorijski ispitani, i upućivani su u dijagnostičku službu zbog sumnje na akutni apendicitis. Svi pacijenti su uključivani u studiju nakon dobijenog pristanka. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu, i u skladu je sa Principima dobre kliničke prakse, i Helsinške deklaracije.

3.2. Radiološke metode

Ehosonografski pregledi abdomena su obavljani na aparatu marke Toshiba aplio XG, sa konveksnom sondom 5Mhz, kao i linearnom sondom visoke frekvence 12Mhz, radi bolje vizualizacije zida apendiksa i eventualne stratifikacije. Svi pregledi su obavljani od strane istog radiologa.

3.3. Statističke metode

Rezultati merenja su prikazani kao frekvence, a dijagnostičke performanse metode su utvrđene na osnovu poređenja dijagnostičkih rezultata indeksnog testa i rezultata zlatnog standarda u vidu dijagnostičke tablice 2x2. Za zlatni standard smo uzimali PH nalaz nakon apendektomije, kao i MDCT karakteriste apendiksa, za procenu indirektnih ehosonografskih znakova akutnog apendicitisa. Određivana je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna predikativna vrednost, kao i tačnost metode. Podaci su statistički obrađeni u programu MedCalc verzija 11.4.2.

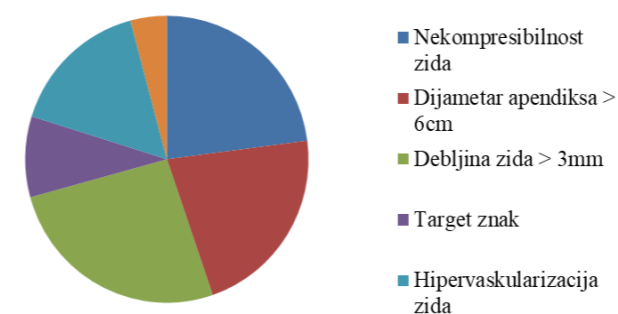
REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 59 osoba, od čega 32 muškaraca (54,2%) i 27 žena (45,8%). Od 59 osoba kojima je urađena apendektomija, kod 48 (81,4%) osoba je ehosonografski potvrđena sumnja na akutni apendicitis, dok kod 11 (18,6%) osoba nisu utvrđeni ehosonografski znaci akutnog apendicitisa. Direktne ehosonografske znake akutnog apendicitisa (grafikon 1) su bili: nekompresibilnost zida koja je bila prisutna kod 40

osoba (83%), dijametar apendiksa preko 6cm kod 38 (79%), debljina zida preko 3mm kod 45 (94%), target znak kod 33 (69%) - slika 1, hipervaskularizacija zida kod 28 (58%) osoba - slika 2, prisustvo fekolita sa nehomogenim sadržajem intraluminarno kod 15 (31,2%) - slika 3. Od indirektnih znakova (grafikon 2) dominirali su periapendikularna slobodna tečnost koja je bila kod 30 (62%), apsces kod 10 (21%), reaktivna limfadenopatija kod 19 (40%), hiperehogenost okolnog masnog tkiva kod 11 (23%), edem zida cekuma kod 4 (8%).

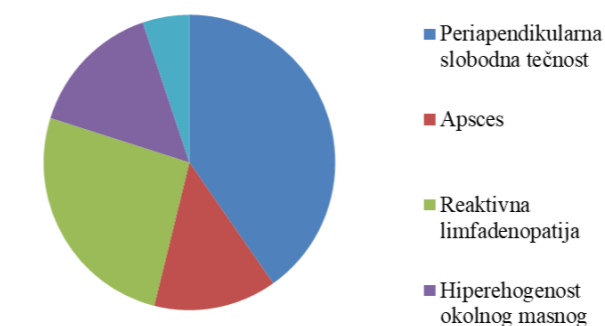
Komplikacije u vidu perforacije apendiksa su bile kod 8 (17%) osoba - slika 4.

Direktni znaci akutnog apendicitisa



Grafikon 1 - Direktne znake akutnog apendicitisa

Indirektni znaci akutnog apendicitisa



Grafikon 2 - Indirektni znake akutnog apendicitisa

Tabela 1 - Ehsonografski nalaz akutnog apendicitisa u odnosu na zlatni standard nakon apendektomije

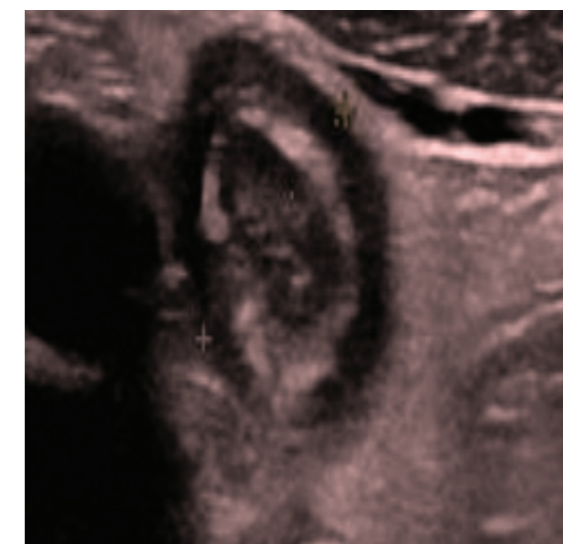
| | Zlatni standard | | UKUPNO |
|---------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | Pozitivan nalaz | Negativan nalaz | |
| EHO pozitivan nalaz | 45 | 3 | 48 |
| EHO negativan nalaz | 7 | 4 | 11 |
| UKUPNO | 52 | 7 | 59 |

Nalazi dobijeni ehosonografskim ispitivanjem upoređivani su sa rezultatima istih pacijenata dobijenih nakon apendektomije i PH analize kao zlatnim standardom. Kao što je prikazano (Tabela 1), od ukupno 59 ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem, njih 48 je imalo ehosonografske karakteristike za akutni apendicitis, dok 11 ispitanika nije. Senzitivnost ehosonografskog ispitivanja za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje su imale akutno zapaljenje apendiksa je iznosila 86,5%. Specifičnost ehosonografskog ispitivanja da dobijemo negativne rezultate kod osoba koje nemaju akutno zapaljenje apendiksa je iznosila 57,1%. Pozitivna predikativna vrednost (PPV) iznosila je 93,7%. Negativna predikativna vrednost (NPV) iznosila je 36,4%. Tačnost metode iznosila je 83,1%.

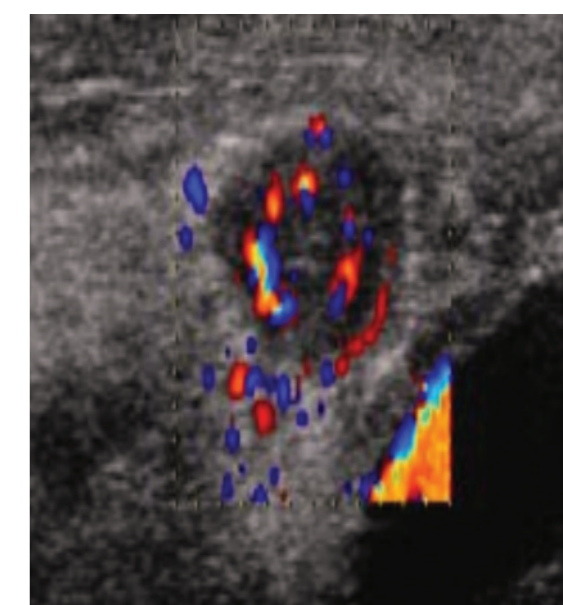
Tabela 2 - Ehsonografske karakteristike indirektnih znakova za otkrivanje akutnog apendicitisa u odnosu na zlatni standard MDCT abdomena i male karlice

| | Senzitivnost (%) | Specifičnost (%) | PPV (%) | NPV (%) | Tačnost metode (%) |
|------------------------------------|------------------|------------------|---------|---------|--------------------|
| Periapendikularna slobodna tečnost | 90,6 | 93,7 | 96,7 | 83,3 | 91,7 |
| Apsces | 69 | 97,1 | 90 | 89,5 | 89,6 |
| Reaktivna limfadenopatija | 70,1 | 91,7 | 89,5 | 75,9 | 81,2 |
| Edem zida cekuma | 40 | 95,3 | 50 | 93,2 | 89,6 |

Najveću senzitivnost ehosonografski pregled ima u otkrivanju periapendikularne slobodne tečnosti (90,6%), dok najmanju u otkrivanju edema zida cekuma (40%). Specifičnost ehosonografskog pregleda je najveća za nepostojanje apscesa (97,1%), dok je najmanja za reaktivnu limfadenopatiju (91,7%). Najveća tačnost metode je za otkrivanje periapendikularne slobodne tečnosti (91,7%).



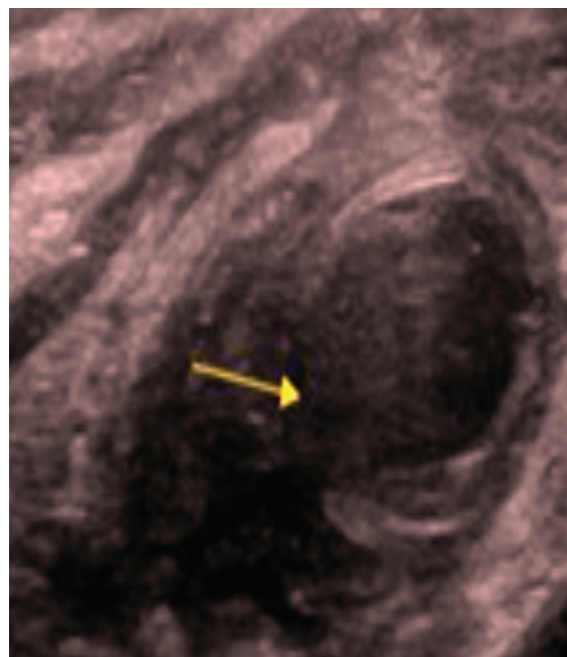
Slika 1 - Target znak akutnog apendicitisa-transverzalni sken



Slika 2 - Povišen CD signal kod akutnog apendicitisa-transverzalni sken



Slika 3 - Uvećani apendiks sa fekolitom i purulentnim sadržajem intraluminalno



Slika 4 - Komplikacija apendicitisa u vidu perforacije. Strelica ukazuje mesto perforacije

DISKUSIJA

Akutni apendicitis predstavlja jedno od najčešćih hirurških oboljenja uopšte, a zauzima vodeće mesto među abdominalnim oboljenjima koja zahtevaju hirurški tretman. Za izbegavanje nepotrebnih hirurških intervencija, kao i kasno postavljanje dijagnoza koje mogu dovesti do komplikacija, istraživači su podstaknuti ispitivanjem efikasnosti imidžinga u dijagnozi akutnog

apendicitisa. Pokazalo se da kompjuterizovana tomografija (CT) sprečava nepotrebne apendektomije, ali postoji zabrinutost zbog izloženosti pacijenata jonizujućem zračenju i nefrotoksičnosti kontrastnog materijala. Ehosonografija je postala prihvatljiva alternativa CT-u kao dijagnostičkom modalitetu kod akutnog apendicitisa. [5] Neinvazivnost (odsustvo jonizujućeg zračenja), dostupnost, kao i sa ekonomskog aspekta jeftinost, su glavne prednosti ehosonografskog ispitivanja u odnosu na druge dijagnostičke modalitete. Otežana vizualizacija apendiksa (usled meteorizma, anatomskih varijacija položaja, oblika, veličine), predstavlja osnovne nedostatke metode. Iskustvo dijagnostičara takođe igra veliku ulogu u adekvatnoj vizualizaciji ove regije. Od vrha cekuma, koji je jedino relativno fiksiran deo, apendiks se može protezati ka bilo kom pravcu, a vrh apendiksa može biti pripojen za bilo koji intraabdominalni organ osim slezine. Kalibar apendiksa je 6mm, prosečna dužina iznosi oko 8cm, a kreće se od 2 do 25cm. [3] Na transversalnom preseku inflamirani apendiks ima izgled mete (target) sa hipoehogenim centrom koji odgovara intraluminalnoj tečnosti i sa koncentričnim hiperehogenim (submukoza) i hipoehogenim (mišićni sloj) parijetalnim slojevima. Tri najvažnija kriterijuma u potvrđivanju akutnog apendicitisa su: maksimalni prečnik slegop creva > 6 mm, maksimalni bol iznad apendiksa kao i hiperehogeno periapendikularno tkivo. [2] U našoj studiji preseka kod većine ispitanika ehosonografski potvrđena je sumnja na akutni apendicitis što se podudara sa studijama drugih autora. [5,6,7] Senzitivnost ehosonografskog ispitivanja za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju akutni apendicitis u našoj studiji je nešto manja u odnosu na studiju Henry C. i saradnika, [7] dok se rezultati ostalih radova podudaraju sa našim rezultatima. [7-10] Pozitivna prediktivna vrednost kod Lehmann B. i saradnika se podudara sa našim, dok negativna prediktivna vrednost u rezultatima naše studije pokazuje manje vrednosti. [10] Tačnost metode koju smo dobili ovom studijom podudara se vrednostima kod Itamar A. i saradnika. [5] Mnoge studije upoređuju senzitivnost i specifičnost ehosonografije u odnosu na CT, zbog mogućih neuverljivih ehosonografskih nalaza. [14,18,19] U našoj studiji najveća senzitivnost i specifičnost bile su za otkrivanje periapendikularne slobodne tečnosti, dok najmanju senzitivnost pokazuje ehosonografska vizualizacija edema zida cekuma. Specifičnost ehosonografskog pregleda je najveća za nepostojanje apscesa dok je najmanja za reaktivnu limfadenopatiju. Ovi rezultati podudaraju se sa rezultatima ostalih autora. [5,7,10] Senzitivnost ehosonografskog ispitivanja za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju akutni apendicitis, kao i specifičnost ehosonografskog ispitivanja da dobijemo negativne rezultate kod osoba koje nemaju akutni apendicitis su visoke i kod Benedetto G. i saradnika, što se podudara sa našim rezultatima. [13] Arruzza E. i saradnici, međutim, dolaze do rezultata koji ukazuju na to da CT ima veći značaj od ehosonografije u dijagnostici akutnog apendicitisa. [14] Ehosonografija kao i CT ima značaj u dijagnostičkom algoritmu, sa nešto većim vrednostima senzitivnosti na CT-u i predlog je da se CT radi samo u slučajevima nepouzdanog i sumnjivog nalaza ehosonografije. [15] Podda M. i saradnici navode da ukoliko su klinički i laboratorijski znaci visoko suspektne na akutni

apendicitis onda nema potrebe za daljom dijagnostikom, dok se kod sumnjivih savetuje ehosonografija, a kada je nalaz ehosonografije negativan ili sumnjiv, tek onda se preporučuje CT. [16] To se razlikuje od našeg protokola snimanja gde svi, čak i veoma suspektne slučajeve idu na ehosonografski pregled kojim se ili završava dijagnostički algoritam ili se nastavlja CT-om. Bol koji je praćen nekompresibilnošću i prečnikom apendiksa preko 6mm su znaci koji ukazuju na akutni apendicitis, što je u skladu sa našim rezultatima i postavkama u ispitivanju. [17] U meta analizi Giljaca V. i saradnici ukazuju da na osnovu velikog broja studija uključenih u meta analizu zaključuju da je prosečna senzitivnost ehosonografije za apendicitis 69%, a specifičnost 81%, što ako se uporedi sa našim rezultatima nisu mnogo manje vrednosti iako je zaključak u njihovoj studiji da ehosonografiju ne treba uvrstiti u dijagnostički algoritam ispitivanja već da se kod sumnjivih slučajeva ide na CT. [18] Sa druge strane u studiji Beltzer C.R. i saradnici navode da pregledom literature ehosonografija ima primarnu ulogu u dijagnostičkom algoritmu i primarni je korak, gde se samo kod nekonkluzivnih nalaza ide na naprednije radiološke modalitete, što je u skladu sa našim dijagnostičkim algoritmom. [19] Takođe Cho S.U. i saradnici pregledom 21 studije ukazuju na prosečnu senzitivnost nešto veću nego kod Giljaca V. (senzitivnost 81% i specifičnost 87%), što su vrednosti koje su u skladu sa našim rezultatima. [22] U našim uslovima, gde još dostupnost CT dijagnostike nije na visokom nivou, a gde se ehosonografski aparati tehnološki razvijaju velikom brzinom, gde je rezolucija i kontrast ehosonografske slike znatno veća u odnosu na pre samo par godina, te je poboljšana vizualizacija apendiksa i periapendikularne regije, mišljenja smo da ehosonografija svakako ima mesto u dijagnostičkom algoritmu za akutni apendicitis. Pelin M. i saradnici ukazuju na faktore koji utiču

na nekonkluzivnost ehosonografskog pregleda i potrebu za dodatnom CT dijagnostikom, a to su: meteorizam, gojaznost, atipična lokalizacija kao i komplikacije akutnog apendicitisa. [20] I u našoj studiji su meteorizam i gojaznost bili glavni otežavajući faktori i faktori koji su uticali na niže vrednosti senzitivnosti i specifičnosti. Kod Chicaiza H.P. i saradnika navode se visoke vrednosti senzitivnosti, ali nešto niže vrednosti specifičnosti u odnosu na našu studiju kada je u pitanju dijametar apendiksa preko 6mm. Oni navode da se specifičnost studije povećava ako se poveća dijametar apendiksa za 1mm. Kao cut off predlažu 7mm i navode povećanje vrednosti specifičnosti, a neznatno smanjenje senzitivnosti. [21] U našoj studiji vrednosti specifičnosti su bile od 91 do 97% i smatramo da je naša vrednost cut off od 6mm reprezentativna.

Iako pojedine studije navode da ehosonografsko ispitivanje treba isključiti iz dijagnostike akutnog apendicitisa, [18] jedna od najnovijih studija navodi protokole u dijagnozi akutnog apendicitisa i svakako ukazuje na neophodnost uključivanja ehosonografije u dijagnostičkom algoritmu ispitivanja. [23]

ZAKLJUČAK

Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti testiranih pregleda u ovoj studiji preseka, procenjujemo da ehosonografsko ispitivanje ima primarnu ulogu u dijagnostičkom algoritmu pacijenata sa sumnjom na akutni apendicitis.

Minucioznost prilikom pregleda, visok nivo znanja, kao i visoko sofisticirani ehosonografski aparati koji omogućavaju precizniju i pouzdaniju dijagnostiku predstavljaju, predstavljaju bitne pretpostavke u radu, iako vizualizacija apendiksa u akutnom zapaljenju i dalje predstavlja dijagnostički izazov.

LITERATURA

1. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2018 Jul 1;98(1):25-33. PMID: 30215950.
2. Dirks K, Calabrese E, Dietrich CF, Gilja OH, Hausken T, Higginson A. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Acute Appendicitis and Diverticulitis. Ultraschall Med. 2019 Apr;40(2):163-175. PMID: 30616263. doi: 10.1055/a-0824-6952.
3. Hodge BD, Kashyap S, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Appendix. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083761.
4. K. Nylund, G. Maconi, A. Hollerweger, T. Ripolles, N. Pallotta, A. Higginson. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. Ultraschall Med. 2017. 38(3):e1-e15 PMID: 27604052, 10.1055/s-0042-115853.
5. Itamar A., Abdel-Rauf Z. , Oded O. Early ultrasound in acute appendicitis avoids CT in most patients but delays surgery and increases complicated appendicitis if nondiagnostic - A retrospective study. Am J Surg. 2020 Apr;219(4):683-689. PMID: 31153584 DOI:10.1016/j.amjsurg.2019.05.013
6. Nicqeshen N., Dilashini S., Kirthana S. Role of clinical scoring system and imaging in acute appendicitis in adults: a review of literature. Med J Malaysia. 2020 May;75(3):316-321. PMID: 32467556
7. Henry C., Laurie M., Christine M., Sharon S. Revisiting the Appendiceal Diameter via Ultrasound for the Diagnosis of Acute Appendicitis. Pediatr Emerg Care 2018 Nov;34(11):757-760 PMID: 28976457. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001278
8. Brent B., Daniel K., Michael S., Mark C., Thompson K., Lindsay R. et al. A prospective, multicenter evaluation of point-of-care ultrasound for appendicitis in the emergency department. Acad Emerg Med 2022 Feb;29(2):164-173. PMID: 34420255. DOI: 10.1111/acem.14378
9. Corson-Knowles D., Russell F., Clinical Ultrasound Is Safe and Highly Specific for Acute Appendicitis in Moderate to High Pre-test Probability Patients. West J Emerg Med. 2018 May;19(3):460-464. PMID: 29760840. DOI: 10.5811/westjem.2018.1.36891

10. Lehmann B., Koefler U., Sauter T., Exadaktylos A., Hautz W. Diagnostic accuracy of a pragmatic, ultrasound-based approach to adult patients with suspected acute appendicitis in the ED. *Emerg Med J.* 2022 Dec;39(12):931-936. PMID: 35301219. DOI: 10.1136/emermed-2019-208643
11. Mostbeck G., Adam J., Bachmann Nielsen M., Claudon M., Clevert D., Nicolau C. et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging.* 2016 Apr;7(2):255-63. PMID: 26883138 PMCID: PMC4805616 DOI: 10.1007/s13244-016-0469-6
12. Nicusor Pop G., Octavian Costea F., Lungeanu D., Radu Iacob E., Marius Popoiu C. Ultrasonographic findings of child acute appendicitis incorporated into a scoring system. *Singapore Med J.* 2022 Jan;63(1):35-41. PMID: 32668829 PMCID: PMC9251212 DOI: 10.11622/smedj.2020102
13. Benedetto G, Ferrer Puchol MD, Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. The value of ultrasound in our hospital. *Radiologia (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;61(1):51-59. doi: 10.1016/j.rx.2018.08.007. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30290969
14. Arruzza E, Milanese S, Li LSK, Dizon J. Diagnostic accuracy of computed tomography and ultrasound for the diagnosis of acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Radiography (Lond).* 2022 Nov;28(4):1127-1141. doi: 10.1016/j.radi.2022.08.012. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36130469
15. Hwang ME. Sonography and Computed Tomography in Diagnosing Acute Appendicitis. *Radiol Technol.* 2018 Jan;89(3):224-237. PMID: 29298941
16. Podda M, Pisanu A, Sartelli M, Coccolini F, Damaskos D, Augustin G, Khan M, Pata F, De Simone B, Ansaloni L, Catena F, Di Saverio S. Diagnosis of acute appendicitis based on clinical scores: is it a myth or reality? *Acta Biomed.* 2021 Sep 2;92(4):e2021231. doi: 10.23750/abm.v92i4.11666. PMID: 34487066
17. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Morote V, Solaz J. Diseases that simulate acute appendicitis on ultrasound. *Br J Radiol.* 1998 Jan;71(841):94-8. doi: 10.1259/bjr.71.841.9534708. PMID: 9534708
18. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Acute Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2017 Mar;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7. PMID: 27864617
19. Beltzer CR, Zischek C, Schmidt R, Friemert B, Achatz G, Palm HG. [The Relevance of Surgeon-performed Ultrasound For the Detection of Acute Appendicitis: a Review of the Literature and a Practical Diagnostic Algorithm]. *Zentralbl Chir.* 2017 Aug;142(4):395-403. doi: 10.1055/s-0043-114414. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838020
20. Pelin M, Paquette B, Revel L, Landecy M, Bouveresse S, Delabrousse E. Acute appendicitis: Factors associated with inconclusive ultrasound study and the need for additional computed tomography. *Diagn Interv Imaging.* 2018 Dec;99(12):809-814. doi: 10.1016/j.diii.2018.07.004. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30197245
21. Chicaiza HP, Malia L, Mulvey CH, Smith SR. Revisiting the Appendiceal Diameter via Ultrasound for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Pediatr Emerg Care.* 2018 Nov;34(11):757-760. doi: 10.1097/PEC.0000000000001278. PMID: 28976457
22. Cho SU, Oh SK. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of acute appendicitis in the emergency department: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Mar 31;102(13):e33397. doi: 10.1097/MD.00000000000033397. PMID: 37000097
23. Borrueal Nacenta S, Ibáñez Sanz L, Sanz Lucas R, Depetris MA, Martínez Chamorro E. Update on acute appendicitis: Typical and atypical findings. *Radiologia (Engl Ed).* 2023 Mar;65 Suppl 1:S81-S91. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.09.010. PMID: 37024234

SINUS CORONARIUS, MIKROANATOMSKA STUDIJA

KORESPONDENT

Milan Milisavljević
Medicinski fakultet
Beograd
milestrbacc@gmail.com

AUTORI

Emma Bexheti¹, Emilija N. Novaković², Zdravko Vitošević³, Milan Milisavljević⁴

¹ Institut za anatomiju, Fakultet medicinskih nauka, Državni univerzitet u Tetovu, Tetovo, Severna Makedonija

² Katedra za psihijatriju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Laboratorija za vaskularnu anatomiju, Institut za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

UVOD: Celovito razumevanje sabirnog venskog sistema srca traži poznavanje njegovog embrionalnog razvoja, uobičajenog anatomskog izgleda i mogućih varijacija.

CILJ: Proučavanje koronarnog sinusa obavljeno je sa ciljem da se prikažu merne i topografske karakteristike ove značajne strukture.

METODE: Mikromorfološka istraživanja izvršena su na 25 srca kadavera, osoba oba pola (11 muških i 14 ženskih), starosti od 40 do 75 godina (prosečno 59,5). Tehnika mikrodisekcije pod stereomikroskopom primenjena je na 10 srca po njihovom injiciranju 10% rastvorom formalina. Koroziona tehnika dobijanja vaskularnih odlivaka vena i arterija srca, koja se sastoji u injiciranju metil metakrilata u sinus coronarius (plave boje) i aa. coronariae (crvene boje) i koroziji preparata u 40% NaOH, korišćena je na 15 srca.

REZULTATI: Sinus coronarius (SA) se pruža u nastavku v. cardiaca magna, od mesta ušća v. obliquae atrii sinistri, do ostium sinus coronarii na donjem zidu desne pretkomore. Dužina sinusa je bila u rasponu od 22,4 do 41,4 mm, prosečno 33,0 ± 6,1 mm. Kalibar sinusa je najveći na mestu njegovog završetka, prosečno 8,4 ± 1,6 mm (od 6,6 do 12,0 mm), a najmanji u nivou njegovog početka, prosečno 6,6 ± 1,3 mm (od 5,0 do 9,6 mm). Grana bilo desne ili leve koronarne arterije namenjena vaskularizaciji zadnjeg zida leve komore, u 16 (64%) slučajeva, ležala je niže i dublje od SC, dok na 9 (36%) srca ova grana bila je neposredno dublje od samog sinusa. U jednom slučaju postojale su dve gornje šuplje vene, desna i leva; v. cava superior dextra (VCSD) i v. cava superior sinistra (VCSS), kao i zasebna v. hepatica sinistra (VHS), koje su zajedno sa donjom šupljom venom bile pritoke desne pretkomore srca.

ZAKLJUČAK: Sinus coronarius, koji nastaje u ranoj fazi embrionalnog razvoja, je kratko i široko sabirno vensko stablo u koje se uliva većina vena srca.

Ključne reči: sinus coronarius, venae cardiaca, vena cava superior sinistra

ENGLISH

CORONARY SINUS, MICROANATOMICAL STUDY

Emma Bexheti¹, Emilija N. Novaković², Zdravko Vitošević³, Milan Milisavljević⁴

¹ Institute of Anatomy, Faculty of Medical Science, State University of Tetova, Tetova, North Macedonia

² Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University in Priština - Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University in Priština - Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Laboratory for Vascular Anatomy, Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

INTRODUCTION: Complete appreciation of the cardiac venous system requires an understanding of its embryological basis, its usual patterns of distribution, and its common variations.

AIM: The aim of our study was to improve our understanding of the coronary sinus morphometrical and topographical anatomy.

METHODS: The investigations were carried out on 25 human hearts (from 11 male and 14 female persons of mean age 59.5; range: 40 to 75 years). The classic anatomical technique of microdissection (using neurosurgical microinstruments) was performed under the stereoscopic microscope on 10 specimens injected with a 10% formaldehyde solution. The arteries and veins of an additional 15 hearts were injected with methylmethacrylate and immersed in a 40% solution of NaOH for corrosion. Following washing out and drying, the obtained vascular casts were examined and measured.

RESULTS: Coronary sinus (CS) extends from the opening of the oblique vein of the left atrium into the great cardiac vein, to its empty orifice into the right atrium. The length of CS varied between 22.4 and 41.4 mm (mean 33.0 ± 6.1 mm). The diameter of CS at its beginning was 5.0 - 9.6 mm (mean 6.6 ± 1.3 mm), and its diameter at its atrial mouth varied from 6.6 - 12.0 mm (mean 8.4 ± 1.6 mm). The CS had varied relationships to the branches of the left or right coronary arteries. It extended superficial and above the artery in 16 (64%) hearts, and close superficial to the artery in 9 (36%) cases. Duplication of the superior vena cava associated with an aberrant left hepatic vein was found in one case. The persistent left superior vena cava, which drained into the right atrium via the enlarged coronary sinus, was formed by the persistence of the left anterior cardinal vein.

CONCLUSION: Our study shows that the coronary sinus, created in an early stage of embryological development, is an important collecting vessel receiving the main veins of the heart.

Keywords: coronary sinus, cardiac veins, left superior vena cava

UVOD

Sinus coronarius (venačni ili krunski sinus) je veliko sabirno vensko stablo u koje se uliva većina vena srca. Direktni je nastavak velike srčane vene (v. cardiaca magna), tako da predstavlja njen završni, ampularno prošireni deo. Nalazi se na donjoj, dijafragmalnoj strani srca, u donjem levom delu sulcus coronarius-a, između leve komore i leve pretkomore srca. Početak koronarnog sinusa približno odgovara levoj ivici srca. On je in situ u odnosu sa intraperikardnim delom donje leve plućne vene (v. pulmonalis sinistra inferior), koja se nalazi 15-20 mm iznad koronarnog sinusa. Njegovo ušće (ostium sinus coronarii) nalazi se na donjem zidu desne pretkomore u neposrednoj blizini ušća donje šuplje vene (ostium vene cavae inferioris). Bez obzira na varijacije u dužini, kalibru i pritokama, opšte je prihvaćeno da je koronarni sinus približno prosečne veličine medijalne i distalne falange malog prsta zajedno, iste osobe (1).

Mikroanatomske studije koronarnog sinusa i venske drenaže srca su u senci istraživanja hirurške anatomije koronarnih arterija. Noviji radovi, međutim, pokazuju potencijalni značaj koronarnog venskog sistema za nekoliko kliničkih intervencija. Retrogradna perfuzija miokarda kroz koronarni sinus, kao i radiofrekventna ablacija kod lečenja atrijalne fibrilacije zahtevaju poznavanje detaljne anatomije ovog suda (2). Unapređenje hirurških tehnika dovelo je do značajnog povećanja broja zahvata zamene mitralnog zaliska, gde uvek postoji rizik od ishemije srčanog mišića uzrokovane blizinom koronarnog sinusa i dela koronarne arterije zadnjem segmentu mitralnog fibroznog prstena (3).

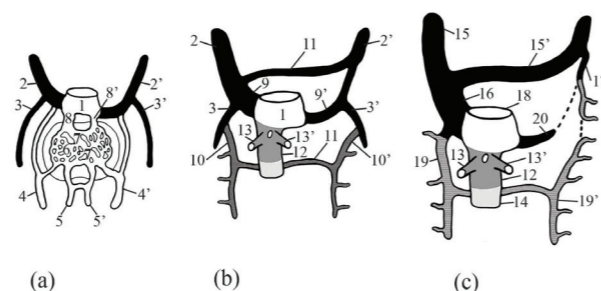
Embrionalni razvoj koronarnog sinusa

Venski sistem u 5. nedelji gestacije sastoji se od tri para venskih sudova: vitelinskih, umbilikalnih i kardinalnih, koji se ulivaju u sinus venosus na donjem kraju primarne srčane cevi. Desna i leva vitelinska vena se ulivaju u sinusoidne

kapilare jetre pre ulaska u sinus venosus. Proksimalni deo desne vitelinske vene postaje desni hepatokardiacni kanal koji se postepeno razvija u završni (hepatički) segment v. cavae inferior. Proksimalni deo leve vitelinske vene formira levu grupu sinusoida jetre i levi hepatokardiacni kanal. Kada tokom razvoja ovaj kanal nestane leva v. hepatica postaje pritoka v. cavae inferior (Slika 1a).

Grupu kardinalnih vena čine: parne prednja i zadnja kardinalna vena, kao i suprakardinalne i subkardinalne vene. Desna i leva prednja kardinalna vena (PKV) dreniraju predeo glave, dok zadnje kardinalne vene (ZKV) primaju krv iz kaudalnog dela embriona i povezane su sa suprakardinalnim venama. Završni delovi desnih i levih PKV i ZKV se spajaju u desnu i levu zajedničku kardinalnu venu koja ulazi u sinus venosus (Slika 1b).

Poprečna anastomoza koja se pojavljuje između desne i leve PKV će se razviti u v. brachiocephalica sinistra (Slike 1b,c). Završni deo leve PKV i leva zajednička kardinalna vena formiraju sinus coronarius (4). Može se takođe reći da sinus coronarius nastaje, po obliteraciji leve zajedničke kardinalne vene u 10. nedelji gestacije, od levog roga sinus venosus-a, čiji distalni deo zaostaje kao v. obliqua atrii sinistri (5, 6). Deo desne zajedničke kardinalne vene zajedno sa završnim delom desne PKV formiraju v. cava superior (Slika 1c).



Slika 1 a-c - Embrionalni razvoj velikih vena. 1- sinus venosus; 2 i 2' - desna i leva prednja kardinalna vena; 3 i 3' - desna i

leva zadnja kardinalna vena; 4 i 4' - desna i leva umbilikalna vena; 5 i 5' - desna i leva vitelinska vena; 6 - sinusoidi jetre; 7 - ductus venosus; 8 i 8' - desni i levi hepatokardiacni kanal; 9 i 9' - desna i leva zajednička kardinalna vena; 10 i 10' - desna i leva suprakardinalna vena; 11 - poprečne spojne vene; 12 - vena cava inferior (hepatički segment); 13 and 13' - v. hepatica dextra et sinistra; 14 - vena cava inferior (renalni segment); 15 i 15' - v. brachiocephalica dextra et sinistra; 16 - v. cava superior; 17 - v. intercostalis superior; 18 deo desne pretkomore srca; 19 i 19' - v. azygos et hemiazygos; 20 - sinus coronarius et v. obliqua atrii sinistri.

Celovito razumevanje sabirnog venskog sistema srca traži poznavanje njegovog embrionalnog razvoja, uobičajenog anatomskog izgleda i mogućih varijacija, što je i cilj našeg istraživanja.

CILJ RADA

Proučavanje koronarnog sinusa obavljeno je sa ciljem da se prikažu merne i topografske karakteristike ove značajne strukture, kao i njegov klinički značaj.

MATERIJAL I METODE

Mikromorfološka i morfometrijska istraživanja izvršena su na 25 srca kadavera, osoba oba pola (11 muških i 14 ženskih), starosti od 40 do 75 godina (prosječno 59,5), kao i na izdvojenom preparatu koji se varijacijom venskih krvnih sudova razlikovao od grupe proučavanih srca. Proučavanje je obavljeno na Institutu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Koristili smo dve istraživačke metode; korozionu tehniku dobijanja vaskularnih odlivaka, na 15 srca i disekciju venskih krvnih sudova srca pod stereomikroskopom na 10 preparata.

Koroziona tehnika dobijanja vaskularnih odlivaka vena i arterija srca, sastoji se u injiciranju metil metakrilata (dvokomponentna plastična masa koju čine odvojeno pakovani tečnost i prah, monomer i polimer sa aktivatorom i bojama) u sinus coronarius (plave boje) i aa. coronariae (crvene boje). Koronarnom sinusu smo pristupili kroz njegov ostium, po otvaranju zadnjeg zida desne pretkomore. Plasirali smo plastični kateter koji smo pričvršćivali šavom duvankese u nivou ušća koronarnog sinusa. Koronarne arterije smo injicirali uvlačenjem i pričvršćivanjem katetera kroz njihove otvore u početnom segmentu pars ascendens aortae. Po očvršćavanju (polimerizaciji) tečnog metakrilata, posle oko 30 minuta, vršili smo koroziju preparata u 40% NaOH u trajanju od par dana. Na ovaj način smo, po ispiranju preparata, dobili plastične odlivke venske i arterijske mreže srca, što smo koristili za prostorno precizno analiziranje vena i grana glavnih arterijskih stabala.

Nakon identifikovanja glavnih arterijskih i venskih stabala srca, za pripremu disekcionih preparata, uvlačena je plastična kanila u koronarni sinus kroz njegovo ušće na donjem zidu desne pretkomore. Nakon ispiranja fiziološkim rastvorom injicirali smo 10% rastvor formaldehida u vaskularni sistem srca. Srce je zatim fiksirano u 10% rastvoru formalina u trajanju od 30 dana. Mikrodisekcija injiciranih vena srca pomoću mikroinstrumentsa i sva mjerenja disekcionih i korozionih preparata, okular mikrometrom, obavljena su pod Leica MZ6 stereomikroskopom. Disekcionim

preparatima samo dobijali jasnije topografske odnose arterija i vena u odnosu na značajne anatomske otvore i žlebove srca, kao i materijal za studiju unutrašnjosti sinusa, a korozioni preparati su omogućavali preciznija merenja i u prostoru vizualizaciju odnosa stabala arterija i vena u celini. Svi preparati su fotografisani Canon Power Shot S45 digitalnim fotoaparatom. Protokol istraživanja je odobrio Etički odbor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu broj 1322/V-10, od 20-05-2021.

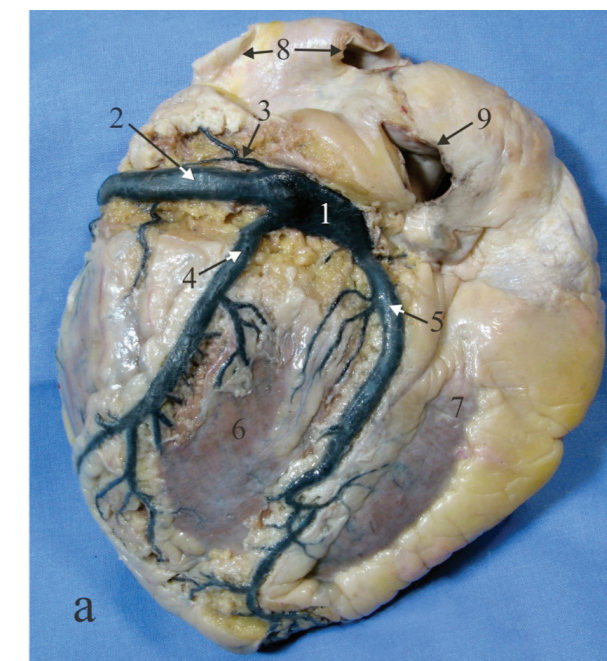
REZULTATI

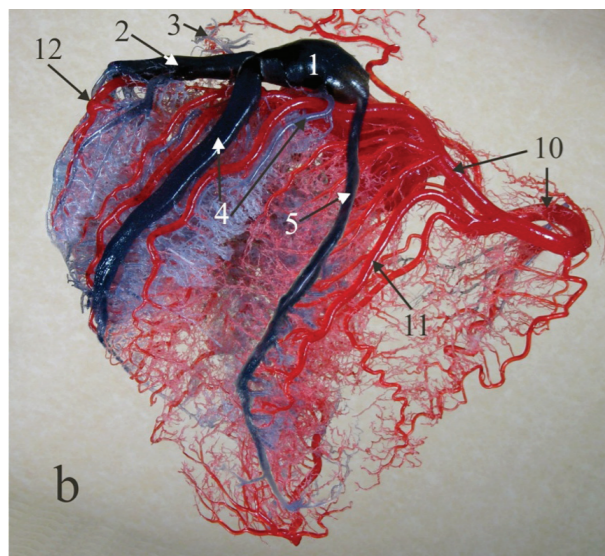
Sinus coronarius (SC) je venski krvni sud koji je na našem materijalu bio prisutan na svim proučavanim srcima (100%). Relativno pravog toka sinus je smešten u zadnjem delu koronarnog sulcusa na dijafragmalnoj strani srca.

Da bismo izmerili dužinu koronarnog sinusa najpre smo definisali tačke njegovog nastanka i završetka. Mesto početka sinusa, odnosno mesto završetka v. cardiaca magna, označeno je spolja ušćem v. obliquae atrii sinistri, u nivou donje leve plućne vene, ili u samoj veni pripojem Vijesanovog (Vieussens, 1706.) zaliska. Sinus coronarius se završava ušćem, ostium sinus coronarii, nepotpuno prekrivenim Tebezijevim zaliskom (Thebesius, 1708.), na donjem zidu desne pretkomore (Slike 2, 3 i 4). Vijesanov i Tebezijev zalistak su postojali na svim našim preparatima. Dužina sinusa je bila u rasponu od 22,4 do 41,4 mm, prosečno $33,0 \pm 6,1$ mm. Kalibar sinusa je najveći na mestu njegovog završetka, prosečno $8,4 \pm 1,6$ mm (od 6,6 do 12,0 mm), a najmanji u nivou njegovog početka, prosečno $6,6 \pm 1,3$ mm (od 5,0 do 9,6 mm) (Tabela 1).

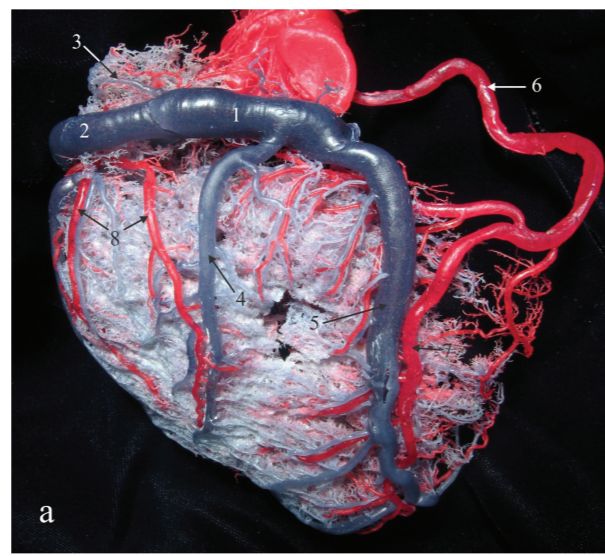
Tabela 1 - Merne karakteristike koronarnog sinusa.

| Sinus coronarius | min-max (mm) | M ± SD (mm) |
|------------------|--------------|-------------|
| Dužina | 22,4 - 41,4 | 33,0 ± 6,1 |
| Početni prečnik | 5,0 - 9,6 | 6,6 ± 1,3 |
| Završni prečnik | 6,6 - 12,0 | 8,4 ± 1,6 |

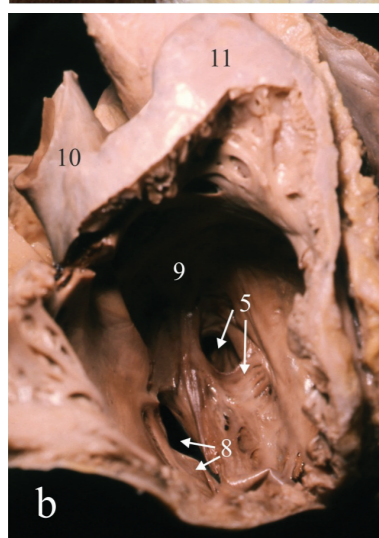
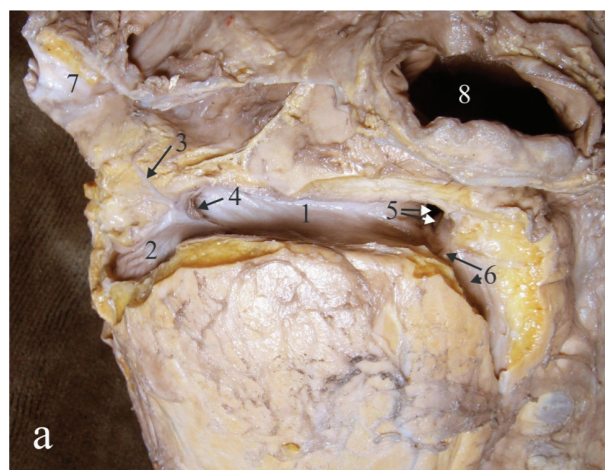




Slika 2 a, b - Pogled na donju stranu srca: a - disekcija korozionog preparata, b - korozioni preparat. 1 - sinus coronarius; 2 - v. cardiaca magna; 3 - v. obliqua atrii sinistri; 4 - v. ventriculi sinistri posterior; 5 - v. cardiaca media; 6 - ventriculus sinister; 7 - ventriculus dexter; 8 - atrium sinistrum et vv. pulmonales inferiores; 9 - atrium dextrum et ostium v. caeve inferioris; 10 - a. coronaria dextra; 11 - r. interventricularis posterior; 12 - r. circumflexus a. coronariae sinistrae.



Slika 4 a, b - Korozioni preparati srca: a - pogled na donju stranu srca, b - pogled odozgo na bazu srca. 1 - sinus coronarius; 2 - v. cardiaca magna; 3 - v. obliqua atrii sinistri; 4 - v. ventriculi sinistri posterior; 5 - v. cardiaca media; 6 - a. coronaria dextra; 7 - r. interventricularis posterior; 8 - r. circumflexus a. coronariae sinistrae; 9 - ostium atrioventriculare sinistrum (položaj).



Slika 3 a, b - Disekcioni preparati srca: a - pogled na donju stranu, b - pogled na prednju stranu po otvaranju desne pretkomore. 1 - sinus coronarius (otvoren); 2 - v. cardiaca magna; 3 - v. obliqua atrii sinistri; 4 - vijesanov zalistak; 5 - ostium sinus coronarii i Tebezijev zalistak; 6 - v. ventriculi sinistri posterior i njen ostijalni zalistak; 7 - v. pulmonalis sinistra inferior; 8 - ostium v. caeve inferioris i Eustahijev zalistak; 9 - atrium dextrum; 10 - v. cava superior; 11 - auricula dextra.

Sinus coronarius kao sabirno vensko stablo prima nekoliko značajnih srčanih vena: v. cardiaca magna, v. obliqua atrii sinistri, v. ventriculi sinistri posterior i v. cardiaca media (Slike 2 i 4).

V. cardiaca magna se na svim našim preparatima završavala nastavljanjem kao sinus coronarius na mestu ušća v. obliquae atrii sinistri (Slike 2 i 4).

V. obliqua atrii sinistri je postojala na svim srcima. Nastajala je u predelu zadnjeg zida desne pretkomore, uvek samo jedna, neposredno ispred v. pulmonalis sinistrae inferior, a iza auriculae sinistrae i posle kraćeg puta naniže i udesno ulivala se u mesto početka sinus coronarius-a (Slike 2, 3 i 4).

V. ventriculi sinistri posterior drenira spoljašnji deo dijafragmalne strane leve komore. Najčešće je bila prisutna jedna vena, na 19 srca (76%), dok joj se u 6 slučajeva (24%) pridruživala još jedna manja vena koja odvodi krv iz iste zone miokarda i uvek je pritoka koronarnog sinusa. Dominantno vensko stablo se najčešće ulivalo u sam početak koronarnog sinusa, 14 srca (56%), ili neposredno pre njegovog ušća u desnu pretkomoru, 6 srca (24%), ili u v. cardiaca magna, 5 srca (20%) (Slike 2 i 4).

V. cardiaca media ushodno prati sulcus interventricularis posterior i uvek se ulivala u terminalni deo koronarnog sinusa, uz samo ušće u desnu pretkomoru (Slike 2, 3 i 4).

Na našem materijalu nismo uočili da je v. cardiaca parva pritoka koronarnog sinusa.

Odnos SC sa nekom od arterija srca pokazao je sledeće varijacije. U 15 (60%) slučajeva u bliskom odnosu sa SC bila je grana a. coronariae dextrae, koja se odvajala od stabla

arterije, pre njenog silaska niz sulcus interventricularis posterior i nastavlja zadnjim zidom leve komore (Slika 2b). Na 3 (12%) srca uz SC bio je nastavak r. circumflexus a. coronariae sinistrae (Slika 4b), dok na 7 (28%) preparata, kod balansirano tipa koronarne cirkulacije, grane obe koronarne arterije su se pružale u blizini SC (Slika 4a). Položaj grane koronarne arterije u odnosu na SC je varijabilan. Na našem materijalu u 16 (64%) slučajeva, grana bilo desne ili leve koronarne arterije namenjena vaskularizaciji zadnjeg zida leve komore, ležala je niže i dublje od SC (Slike 2b i 4a), dok na 9 (36%) srca ova grana bila je neposredno dublje od samog sinusa (Slika 4b).

DISKUSIJA

Naš opis položaja, načina nastanka i završetka SC u potpunosti odgovara navodima u literaturi (1-6). Naši nalazi potvrđuju da je v. obliqua atrii sinistri, kao pritoka koronarnog sinusa prisutna na svim srcima, što opravdava tvrdnju da se tokom embrionalnog perioda razvija iz istog izvora kao i sam sinus (4). V. ventriculi sinistri posterior je najčešće bila prisutna kao jedno vensko stablo, na 19 srca (76%), dok su u 6 slučajeva (24%), postojale dve vene, što je u saglasnosti sa postojećim nalazima (2, 5). Drugi autori su opisali jednu venu u 17% slučajeva, dve u 39%, tri u 35%, četiri u 8%, a čak pet u 1% (6). Mi smo takođe u nekim slučajevima uočili postojanje tananih pritoka sinusa na dijafragmalnoj strani leve komore, ali smo u obzir uzimali samo venska stabla sa vidljivim područjem grananja.

Naš nalaz prosečne dužine SC od 33 mm (22,4 do 41,4 mm), odgovara sinusima srednje dužine od 2 do 4 cm, prisutnim na 80% preparata (2, 5, 6). Vrednosti početnog kalibra sinusa od prosečno 5,2 mm (3 do 7 mm) i završnog prečnika od 8 mm (3 do 15 mm) (6), ili 10 mm (6 do 16 mm) i 12 mm (5 do 20 mm) (2), nešto su manje, odnosno veće

od naših nalaza: 6,6 mm (od 5,0 do 9,6 mm) i 8,4 mm (od 6,6 do 12,0 mm). Mišljenja smo da su merenja injiciranih krvnih sudova mnogo preciznija, što je na našem materijalu uglavnom bio slučaj, dok se u navedenim prikazima najvećim delom radilo o nativnim preparatima.

Poznavanje odnosa SC i grane bilo desne ili leve koronarne arterije namenjene vaskularizaciji zadnjeg zida leve komore od izuzetnog je praktičnog značaja tokom operacije zamene mitralnog zaliska (mitralna valvuloplastika) (3). Uobičajen je opis da arterija zauzima dublji i niži položaj u odnosu na SC (3, 6). Na našem materijalu to je bio slučaj u 16 (64%) slučajeva, dok na 9 (36%) srca ova grana bila je neposredno dublje i u nivou SC, što povećava mogućnost obuhvatanja arterije šavom tokom ugradnje zaliska.

Perzistentna v. cava superior sinistra (VCSS) postoji u 0,3-0,5% zdravih osoba, ali i u 3-10% pacijenata sa urođenim srčanim oboljenjima. Održavanje levog hepatokardičnog kanala i po rođenju dovodi do varijacije da je leva hepaticna vena (VHS) direktna pritoka desne pretkomore umesto donje šuplje vene (7-13). Postojanje VCSS, ukoliko nije udruženo sa anomalijama srca, obično ne pravi smetnje, sem što prošireni SC može da pritiska levu pretkomoru i otežava cirkulaciju (7). VHS kao pritoka desne pretkomore srca od posebnog je značaja kao mogući problem u transplantaciji jetre (14). Udruženo postojanje VCSS i VHS je jako retko i do sada su opisana samo dva takva slučaja.

ZAKLJUČAK

Sinus coronarius, koji nastaje u ranoj fazi embrionalnog razvoja, je kratko i široko sabirno vensko stablo u koje se uliva većina vena srca. Naša studija daje osnovne podatke koji mogu da budu od značajne pomoći u kardiohirurgiji zalistaka i interventnoj kardiologiji.

LITERATURA

- Milislavljević M i sar. Klinička anatomija čoveka. Zemun: Tipografik plus; 2004. p. 272-82.
- Loukas M, Bilinsky S, Bilinsky E, et al. Cardiac veins: a review of the literature. Clin Anat. 2009;22:129-45.
- Cikirikcioglu M, Cherian S, Štimec B, et al. Morphologic and angiographic analysis to assess the safety of a mitral annuloplasty ring. J Heart Valve Dis. 2011;20:199-204.
- Sadler TW. Cardiovascular system. In: Langman's Medical Embryology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 159-94.
- Von Ludinghausen M. The venous drainage of the human myocardium. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2003b;168:1-104.
- Zabina B, Singla RK, Sharma RK, Bala N. Morphological and Morphometric Study of Coronary Sinus in North Indian Population. J Clin Diag Res. 2017;11(9):15-9.
- Bhatti S, Hakeem A, Ahmad U, et al. Persistent left superior vena cava (PLSVC) with anomalous left hepatic vein drainage into the right atrium: role of imaging and clinical relevance. Vasc Med. 2007;12:319-24.
- Gruttadauria S, Pagano D, Cintonio D, et al. Unusual presentation of left hepatic vein in deceased donor: case report. Transplant Proc. 2010;42:3865-67.
- Ricci M, Rosenkrantz ER. Hepatic venous anomalies complicating total cavopulmonary connection. Imag Cardiovasc Med. 2001;28:328-30.
- Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:93-111.
- Azuma C, Tohno Y, Tohno S, et al. Persistent left hepatic venous connection with the right atrium and ductus venosus. Anat Sci Internat. 2002;77:124-7.

12. Stoller JK, Hoffman RM, White RD, et al. Anomalous hepatic venous drainage into the left atrium: an unusual cause of hypoxemia. Case report. *Respirat Care*. 2003;48:58-62.
13. Masuko S, Inoue K. A case of the double superior venae cavae and an anomalous left hepatic vein opening directly into the right atrium. *Kaibogaku Zasshi*. 1982;57:169-74.
14. Yamanaka J, Imamura M, Kuroda N, et al. Hepatic venoplasty to overcome outflow block in living related liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1128-9.

ANALIZA KARAKTERISTIKA SAOBRAĆAJNOG TRAUMATIZMA

KORESPONDENT

M. Kasalović
 Kliničko-bolnički centar Kosovska Mitrovica
 Srbija
 kasalovicm2105@gmail.com

AUTORI

Mladen Kasalović¹, Aleksandar Jakovljević¹, Nikola Miljković¹, Gojko Igrutinović²,
 Milica Milentijević¹, Aleksandra Milenković¹

¹ Kliničko-bolnički centar Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski fakultet-Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Procenjuje se da u saobraćajnim nesrećama u svetu dnevno izgubi život u proseku 1308 ljudi. Do saobraćajnih nesreća dovode faktori puta, vozila i ljudski faktor, koji se sam ili udružen sa drugim faktorima javlja u preko 90% slučajeva.

Materijal i metode: Retrospektivnim sistemskim istraživanjem obuhvaćeni su svi slučajevi saobraćajnog traumatizma koji su doveženi u prijemnu hiruršku ambulantu u Kliničko-bolničkom centru Kosovska Mitrovica u periodu od januara 2020. godine do decembra 2022. godine

Rezultati: U posmatranom periodu registrovano je 126 pacijenata. Starosna dob ispitanika razlikuje se statistički prema polu ($p=0.030$), a najveća učestalost je muškog pola (81.8%) u radno-aktivnom stanovništvu (18-59 godina). Starost ispitanika nije pokazala statističku povezanost sa vrstama povreda u saobraćajnom traumatizmu ($p=0.151$). Petak i subota su dani najvećeg rizika (25.3% povređenih), a nedelja je dan sa najmanje povređenih (3.6%). Najmanji broj povređenih zabeležen je u periodu januar-mart ($n=12$, 9.5%), a najveći u periodu jul-septembar ($n=54$, 42.9%). Pacijent muškog pola, 20 godina, etiličar, je zahtevao hitno operativno lečenje (splenektomija) zbog zadobijenih povreda abdomena. Etilizam i starosna dob ispitanika nisu pokazali statističku značajnost ($p=0.495$), a dijagnozu etilizma imali su 24.6% pacijenata. Starost ispitanika je pokazala statističku povezanost sa hospitalizacijom ($p=0.004$), muškog pola i starosti između 18-59 godina. Samo 2 pacijenta su zahtevali transport u visoko specijalizovanu ustanovu. Smrtni ishod je pokazao statistički značajnu povezanost sa godinama života ispitanika ($p=0.016$), imao samo jedan pacijent (između 12-18 časova), ženskog pola, 85 godina života kao putnik motornog vozila.

Zaključak: Rezultati naše studije ukazuju na statistički značajno češće povređivanje i hospitalizaciju pacijenata muškog pola, da su petak i subota dani najvećeg rizika i da se smrtni ishod javlja kod izuzetno starijih pacijenata. Naši nalazi favorizuju potrebu za podizanje svesti javnosti putem medija, javnih akcija i tribina.

Ključne reči: saobraćajni traumatizam, povrede, smrtni ishod

ENGLISH

ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF TRAFFIC TRAUMA

Mladen Kasalović¹, Aleksandar Jakovljević¹, Nikola Miljković¹, Gojko Igrutinović²,
 Milica Milentijević¹, Aleksandra Milenković¹

¹ Clinical-Hospital Center Kosovska Mitrovica, Serbia

² Faculty of Medicine - University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction: It is estimated that an average of 1,308 people die in traffic accidents in the world every day. Traffic accidents are caused by factors of the road, vehicles and the human factor, which occur alone or in combination with other factors in over 90% of cases.

Material and methods: The retrospective systematic research included all cases of traffic trauma that were brought to the admission surgical outpatient clinic in the Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica in the period from January 2020 to December 2022.

Results: In the observed period, 126 patients were registered. The age of the respondents differs statistically according to gender ($p=0.030$), and the highest frequency is male (81.8%) in the working population (18-59 years). The age of the subjects showed no statistical association with the types of injuries in traffic trauma ($p=0.151$). Friday and Saturday are the days with the highest risk (25.3% of injuries), and Sunday is the day with the least number of injuries (3.6%). The lowest number of injuries was recorded from January to May ($n=12$, 9.5%), and the highest was in the period August to October ($n=54$, 42.9%). A male patient, 20 years old, an alcoholic, required urgent surgical treatment (splenectomy) due to abdominal injuries. Alcoholism and the age of the subjects did not show statistical significance ($p=0.495$), and 24.6% of patients had a diagnosis of alcoholism. The age of the subjects showed a statistical association with hospitalization ($p=0.004$), male gender and age between 18-59 years. Only 2 patients required transport to a highly specialized facility. The fatal outcome showed a statistically significant correlation with the age of the respondent ($p=0.016$), there was only one patient (between 12-18 hours), a female, 85 years old as a passenger of a motor vehicle.

Conclusion: The results of our study indicate a statistically significantly more frequent injury and hospitalization of male patients, that Friday and Saturday are the days of greatest risk and that the fatal outcome occurs in extremely elderly patients. Our findings favour the need to raise public awareness through the media, public actions and forums.

Keywords: traffic trauma, injuries, death

UVOD

Procenjuje se da u saobraćajnim nesrećama u svetu dnevno izgubi život u proseku 1308 ljudi (1). Od približno 54 miliona ljudi koji godišnje umru u svetu, broj poginulih u saobraćajnim nesrećama iznosi 1,17 miliona (2,17%), što čini trećinu smrtno nastradalih osoba u svim oblicima povreda u svetu i dvostruko je veći od žrtava rata, a gotovo dvostruko je veći od svih žrtava ubistava i nasilja (1). Među vodećim uzročnicima smrtnosti, saobraćajne nesreće se nalaze na osmom mestu u grupi razvijenih zemalja i na desetom mestu u grupi zemalja u razvoju, s tim što je apsolutni broj poginulih sedam puta veći u grupi zemalja u razvoju (1,2). Ako se uporede geografsko-ekonomski regioni, u skladu sa podelom koju daje Svetska zdravstvena organizacija, može se videti da je najviše poginulih u Indiji (217 000), sledi Kina (179 000), gde je broj nastradalih u poslednjoj deceniji povećan za približno 30%, pa Afrika (170 000) (1).

Svi nivoi društva - pojedinačne žrtve saobraćajnih nesreća i njihove porodice, njihovi poslodavci i društvo u celini - su pogođeni nesrećama motornih vozila na više načina (3). Saobraćajne nesreće su značajan deo morbiditeta i mortaliteta i odgovorne su za više izgubljenih godina života od većine ljudskih bolesti (4,5). Loši uslovi vozila i okruženje na putu prijavljeni u nekim incidentima mogu predstavljati dodatne rizike (6). Faktori pešaka, uključujući mladu i staru životnu dob, i upotreba alkohola, takođe su mogli da doprinesu nastanku povreda pešaka (6). Smrtni slučajevi u saobraćaju su veliki globalni zdravstveni i razvojni problem (7).

CILJ RADA

Analizirati karakteristike saobraćajnog traumatizma kod pacijenata dovezenih u Kliničko-bolničko centru Kosovska Mitrovica, u periodu od januara 2020. godine do decembra 2022. godine.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnim sistemskim istraživanjem obuhvaćeni su svi slučajevi saobraćajnog traumatizma koji su dovezeni u prijemnu hiruršku ambulantu u Kliničko-bolničkom centru Kosovska Mitrovica u periodu od januara 2020. godine do decembra 2022. godine. Uključujući kriterijum za ulazak u studiju je: učesnik u saobraćaju kao putnik motornog vozila ili kao pešak. Za prikupljanje podataka koristili su se protokoli i istorije bolesti.

Dobijeni podaci statistički su analizirani deskriptivnim i analitičkim metodama. Podaci su prikazani deskriptivnim parametrima: aritmetička sredina \pm standardna devijacija, medijana (Min-Max) vrednost, apsolutne i relativne učestalosti. Za testiranje značajnosti razlike korišćen je Mann Whitney test a za analizu razlike učestalosti između grupa korišćen je hi-kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p<0.05$. Za statističku obradu podataka korišćen je softverski program SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

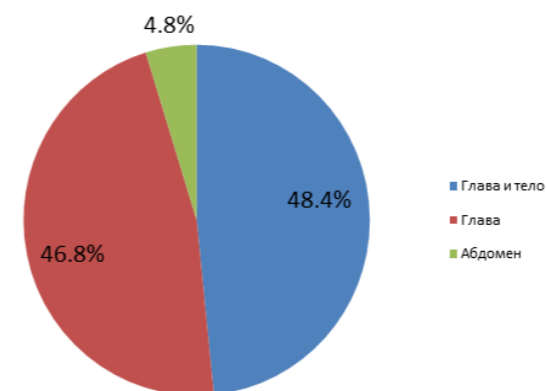
REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 126 pacijenata, starosti od 10 do 85 godina. Prosečna starosna dob je iznosila 35.73 ± 17.36 . Od ukupnog broja, njih 77.8% su bili muškog pola a 22.2% ženskog pola. Medijana starosne dobi pacijenata muškog pola iznosila je 29 (opseg 10-74), a ženskog pola 30 (opseg 10-85). Najveća učestalost bila je sa 19 godina, ukupno 7 pacijenata (5.6%).

Starosna dob ispitanika razlikuje se statistički prema polu ($p=0.030$), a najveća učestalost je muškog pola (81.8%) u radno-aktivnom stanovništvu (18-59 godina). Etilizam i starosna dob ispitanika nisu pokazali statističku značajnost ($p=0.495$), a dijagnozu etilizma imali su 24.6% pacijenata.

U odnosu na anatomsku lokalizaciju povreda najčešće povređene regije tela prikazane su na grafikonu 1, a vrste

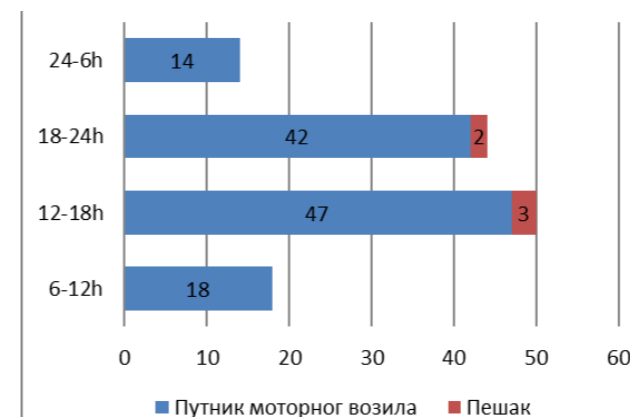
povreda prikazane su u tabeli 1. Starost ispitanika nije pokazala statističku povezanost sa vrstama povreda u saobraćajnom traumatizmu ($p=0.151$).



Grafikon 1 - Lokalizacija povreda

| Tabela 1. Vrste povreda | |
|-------------------------|------------|
| Kombinovane povrede | 60 (47.6%) |
| Izolovane povrede | 66 (52.4%) |
| Ukupno | 126 (100%) |

Dvadesetčetvoročasovni ritam pokazuje određene specifičnosti. U posmatranom periodu smrtni ishod je imao samo jedan pacijent (između 12-18 časova) ženskog pola, 85 godina života kao putnik motornog vozila, dok su ostale specifičnosti nastanka saobraćajnog traumatizma prikazane na grafikonu 2.

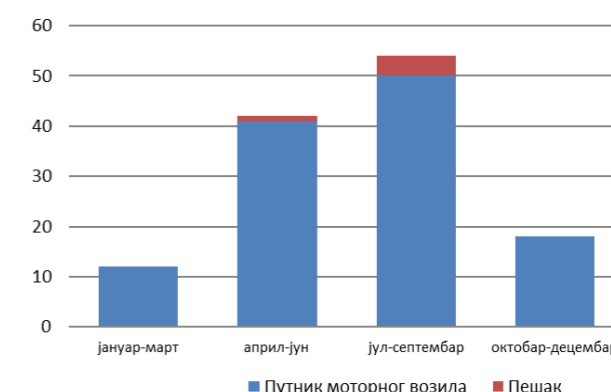


Grafikon 2 - 24-časovna distribucija povređenih

U odnosu na dan u nedelji, petak i subota su dani najvećeg rizika (25.3% povređenih), a nedelja je dan sa najmanje povređenih u saobraćajnom traumatizmu (3.6%).

Kada je u pitanju raspodela po mesecima u toku godine, najmanji broj povređenih u saobraćajnom traumatizmu zabeležen je u periodu januar-mart ($n=12$, 9.5%), a najveći u periodu jul-septembar ($n=54$, 42.9%). (Grafikon 3)

Najveća učestalost saobraćajnog traumatizma je u 2020. godini (50%), a najmanja u 2022. godini (20.6%). Samo jedan pacijent muškog pola, 20 godina, etičar, je zahtevao hitno operativno lečenje (splenektomija) zbog zadobijenih povreda abdomena.



Grafikon 3 - Distribucija povređenih po mesecima

Starost ispitanika je pokazala statističku povezanost sa hospitalizacijom ($p=0.004$), muškog pola i strasti između 18-59 godina. Od ukupno 70 hospitalizovanih samo 2 pacijenta (muškog pola 21 godinu i ženskog pola 74 godine) su zahtevali transport u tercijarnu ustanovu zbog kompleksne patologije (multifragmentarni prelom temporalne kosti i drugih kostiju glave), dok pacijent ženskog pola, 85 godina starosti, imao je smrtni ishod (0.8%). Međutim, smrtni ishod pokazao je statistički značajnu povezanost sa godinama života ispitanika ($p=0.016$).

DISKUSIJA

Osnovne karakteristike saobraćajnog traumatizma manifestuju se velikim brojem povreda, kao i izraženim dnevnim i mesečnim oscilacijama u broju nastradalih. Ove odlike rezultat su ekspanzije vozila koja nije praćena proporcionalnim razvojem i modernizacijom putne mreže. Bitan faktor ostaje alkoholizam i nepoštovanje saobraćajnih propisa.

Tokom posmatranog perioda najveća učestalost je muškog pola (81.8%) što korelira sa rezultatima istraživanja (8,9). Takođe, incidenca starosti dostiže maksimum u srednjim godinama 18-59 godine života što korelira sa rezultatima istraživanja Čurčić (8). U odnosu na rezultate istraživanja (8), najčešće povrede su glave i tela u kombinaciji (48.4%), dok su kombinovane povrede (47.6%) u korelaciji.

Povređeni abdomena u saobraćajnom traumatizmu u našem istraživanju su 4.8% što je ista učestalost kao rezultat u istraživanju Nedić i saradnika (9) gde je taj procenat <5%. Etilizam kao jedan od uzroka saobraćajnog traumatizma u istraživanju (9) je 55% što je duplo veća učestalost nego u našem radu gde je taj procenat 24.6%.

Među nastradalim vozačima, na prvom mestu su vozači motornih vozila. U Evropi i svetu su podaci identični, pa se nameće zaključak da je ljudski faktor u trijasi čovek-vozilo-put presudan. Najugroženiji uzrast je 20-59 godina, sa incidencom od 38.3% (8). Incidenca opada idući i prema mlađima i prema starijim uzrasnim grupama (8). Mortalitet ima tendenciju porasta idući od mlađih osoba (11.1%), sa pikom u dobi od 20-59 godina (66.7%), i ponovnim padom među najstarijom populacijom (22.2%) (8). U saobraćajnim nesrećama češće stradaju, muškarci, što se beleži i u drugim istraživanjima, na svetskom nivou je taj odnos 3:1 (8).

Sezonske varijacije traumatizma karakterišu se maksimalnom u oktobru (16.9%) i minimalnom u januaru (5%). U

Srbiji se najviše saobraćajnih nesreća registruje u decembru, a u razvijenim zemljama to je u periodu avgust-oktobar (8). Učešće manjeg broja vozila zimi, kraća obdanica sa jedne, i početak školske godine, intenzivnost poljoprivrednih radova sa druge strane, verovatni su razlog ovakve distribucije (8).

Rezultati istraživanja (8) su pokazali da se najveći broj saobraćajnog traumatizma dešava u toku dana što je isti rezultat koji smo dobili (12-18 časova). Najmanja frekvencija saobraćajnih nezgoda je u prva tri meseca godine što korelira sa rezultatima istraživanja (8). Primitili smo da je najveći procenat (50%) saobraćajnog traumatizma u 2020. godini a najmanji (20.6%) u 2022. godini što možemo povezati sa pandemijom Covid-19 koja je uzrokovala veću cirkulaciju ljudi prema bolničkim ustanovama, bilo regionalnim ili centralnim.

Smrtni ishod u istraživanju (8) je 1.7% što je više u odnosu na rezultate našeg istraživanja gde je taj procenat 0.8%, kao i u istraživanju Hamada i saradnika (2) gde je taj procenat još veći (6%).

Mali broj referenci a samim tim i nemogućnost proširene diskusije dobijenih rezultata može se smatrati nedostatkom ove studije.

Buđenje svesti među svim učesnicima u saobraćaju o uticaju sprovođenja preventivnih mera i postupaka u sprečavanju saobraćajnih nesreća putem medija, javnih akcija i tribina, kao i oštre i neselektivne sankcije u slučaju nepoštovanja saobraćajnih propisa bi nesumnjivo doprinele do smanjenja ovog negativnog trenda.

ZAKLJUČAK

Rezultati naše studije ukazuju na statistički značajno češće povređivanje i hospitalizaciju pacijenata muškog pola, da su petak i subota dani najvećeg rizika i da se smrtni ishod javlja kod izuzetno starijih pacijenata. Naši nalazi favorizuju potrebu za podizanje svesti javnosti putem medija, javnih akcija i tribina.

LITERATURA

1. Đurić P, Miladinov-Mirkov M. Epidemiološke karakteristike saobraćajnog traumatizma u AP Vojvodini. Medicinski pregled 2009, 62(1-2):17-22. doi: 10.2298/MPNS0902017D
2. Hamada SR, Delhay N, Degoul S, Gauss T et al. Direct transport vs secondary transfer to level I trauma centers in a French exclusive trauma system: Impact on mortality and determinants of triage on road-traffic victims. PLoS One. 2019 Nov 21;14(11):e0223809. doi: 10.1371/journal.pone.0223809
3. Blincoe L J, Miller TR, Zaloshnja E, Lawrence BA. (2015, May). The economic and societal impact of motor vehicle crashes, 2010. (Revised) (Report No. DOT HS 812 013). Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration
4. Petridou E, Moustaki M. Human factors in the causation of road traffic crashes. Eur J Epidemiol. 2000;16(9):819-26. doi: 10.1023/a:1007649804101
5. Dandona R. Making road safety a public health concern for policy-makers in India. Natl Med J India. 2006 May-Jun;19(3):126-33
6. Swaddiwudhipong W, Nguntra P, Mahasakpan P et al. Epidemiologic characteristics of drivers, vehicles, pedestrians and road environments involved in road traffic injuries in rural Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1994 Mar;25(1):37-44
7. Naci H, Chisholm D, Baker TD. Distribution of road traffic deaths by road user group: a global comparison. Inj Prev. 2009 Feb;15(1):55-9. doi: 10.1136/ip.2008.018721
8. Ćurčić T. Analiza karakteristika saobraćajnog traumatizma na teritoriji opštine Kraljevo u 2013. godini. Sestrinska reč, 2015;19(72):8-11. doi: 10.5937/sestRec1572008C
9. Nedić D, Karan Ž, Obradović Z, Dragoljić M. Traffic traumatism resulting in deadly consequences in the region of Banjaluka. Scr Med 2014;45:23-25. doi: 10.7251/SMD1401022N

UNDERSTANDING WEDGE RESECTION RESEARCH PRODUCTIVITY WITH VISUALIZATION: A SCIENTOMETRIC ATTITUDE

CORRESPONDENT

Dr Tushar Khachane
MAEER MIT Pune's MIMER Medical College, Talegaon (D), Pune, India
tusharkhachane@yahoo.com

AUTHORS

Tushar Khachane¹, Bidhan Dolai¹

¹ MAEER MIT Pune's MIMER Medical College, Talegaon (D), Pune, 410507, India

SUMMARY

This research paper presents a scientometric analysis of wedge resection research productivity. The study aims to evaluate the evolution and different types of literature on wedge resection, identify the principal countries, institutions, and sources that have contributed to publications on wedge resection, track the increase of literature on wedge resection citations each year, and determine the most frequently discussed topics in wedge resection research publications. To achieve these objectives, the study utilized a scientometric approach that involved a systematic analysis of existing research on wedge resection and productivity, with a focus on the application of scientometric methods. The results of the analysis provide a comprehensive examination of wedge resection productivity, which can be used to guide future research in the field. The study demonstrates the potential of scientometric methods in examining research output and productivity in various fields, including wedge resection. Overall, this research paper provides valuable insights into wedge resection productivity that can inform future research and decision-making in the field.

Keywords: Wedge resection, Scientometric, Research Productivity, Science mapping

INTRODUCTION

Wedge resection, a surgical procedure that involves the removal of a wedge-shaped portion of an organ, such as the lung or liver, is widely used to treat cancer and other conditions. In order to advance our understanding of this procedure and its impact in the field of healthcare, it is essential to examine the volume, impact, and patterns of scientific literature on wedge resection (5).

Scientometric studies provide a valuable tool for this purpose, as they use statistical and mathematical methods to analyze scientific literature (2). The results of these studies can provide valuable insights into the development and evolution of wedge resection over time, as well as identify the most commonly used techniques, the countries and institutions leading the research, and the challenges and controversies surrounding the procedure (15).

The purpose of this research article is to present a scientometric analysis of the literature on wedge resection (10). The study aims to address the following research questions: What is the overall trend of publications on wedge resection? Who is the leading institution in this field? What are the most frequently used keywords and topics in the literature on wedge resection (14)?

The results of this scientometric analysis will provide valuable information for researchers, clinicians, and policy makers in the field of healthcare, by highlighting the most important and impactful studies, authors, and institutions in the field of wedge resection (13). This study will also contribute to our understanding of the development and evolution of this important surgical procedure, and provide valuable insights into areas where further research is needed to enhance the science.

LITERATURE REVIEW

The topic of wedge resection and productivity has not received much attention in existing literature. To address this gap, this literature review suggests the use of scientometric methods to analyze existing research in this field.

Previous studies have utilized scientometric approaches to analyze research output in various fields. Sangam et al. (2014) conducted a research output analysis of genetics research in 10 Asian nations using the Research Priority Index to compare countries across borders. Li et al. (2021) provided a comprehensive overview of the topic based on annual documents, research fields, organizations, significant authors, and temporal trends in keyword usage. The journal Remote Sensing has been identified as a popular venue for researchers to publish their work related to genetics research projects.

Similarly, Gupta and Dhawan (2018) conducted an analytical study of 7309 articles indexed in the Scopus database over a ten-year period from 2007 to 2016 to provide a quantitative and qualitative account of three-dimensional (3D) printing research. Kumar and Malarvizhi (2022) counted the total number of research papers on the monkey B virus published over a nine-decade period using the Scopus database. They found that the articles published

on the monkey B virus varied in terms of scientometric indicators and research content.

Overall, this literature review highlights the potential for scientometric methods to provide valuable insights into research output and productivity in various fields, including wedge resection. While no significant studies have been published on this topic, utilizing scientometric approaches may provide a more comprehensive understanding of the research in this field.

STUDY OBJECTIVE

The objectives of a scientometric analysis of wedge resection productivity formulated as follows:

- To assess the development and kind of the literature on wedge resection.
- Find out productive literature sources of Wedge resection.
- To identify the significant nations, organisations and sources that have contributed to publications on wedge resection.
- Identify collaboration.
- To track the literature on Wedge resection's annual growth in citations.
- To determine the popular keywords for research papers.

METHODOLOGY

The PubMed database provided the information for this investigation. Predictive analytics was done using an R-based library. The PubMed database, which covers the years 1990 to 2022, was used to retrieve and download the data for the current study in Wedge resection research. There were search terms, "Wedge resection" mentioned to gathered data. The study's data were generated on February 18, 2023.

Query to data retrieved

"wedge resection"[Title/Abstract]
AND "english"[Language] AND "journal
article"[Publication Type] AND
1990/01/01:2022/12/31[Date - Publication]

DISCUSSION

The data covers a timespan from 1990 to 2022 and includes 750 sources, such as journals and books, and 3117 documents. The annual growth rate of the documents is 5.18%, and the average document age is 12.1 years. The figure also shows that the average number of citations per document is zero and that there is one reference.

The document contents are described in terms of keywords, including 2775 Keywords Plus and 2698 Author's Keywords. There are 12499 authors and 91 authors of single-authored documents, with an average of 5.91 co-authors per document. The figure also indicates that there are no international co-authorships.

The document types listed include biography, case reports, clinical studies and trials, comparative studies, editorial, evaluation studies, guidelines, historical articles, journal articles, observational studies, randomized controlled trials, and reviews. Most of the documents are journal articles, with 1982 in total.

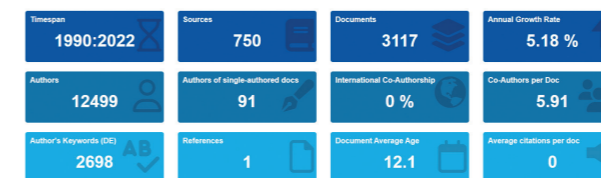


Figure 1 - Data Synthesis

The graph displays the number of articles published each year from 1990 to 2022. The x-axis represents the year, while the y-axis represents the number of articles published in that year. The graph shows that the number of articles published has generally been increasing over time, with a few fluctuations (4). The number of articles published was relatively low in the early 1990s, but has increased steadily since then. The graph also shows a peak in the number of articles published in 2017, with a total of 185 articles published in that year. The number of articles published in 2020 and 2021 are also relatively high, with 196 and 197 articles published, respectively. The graph suggests that the research in the field has been growing steadily over time.

In 1990, there were 26 articles published, which increased to 15 in 1991, 36 in 1992, and 43 in 1993. The number of articles continued to increase until it reached its peak of 197 in 2021, after which it decreased to 131 in 2022 (11). The number of articles published varied from year to year, with some years having a higher number of articles than others. The number of articles published in a year may be influenced by various factors, such as the popularity of a topic, the availability of funding, and the number of researchers working on a particular subject.

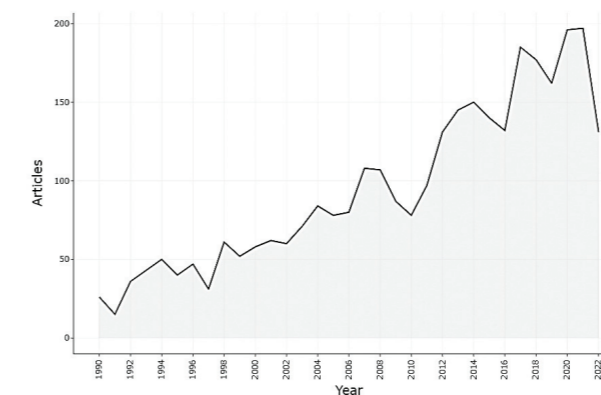


Figure 2 - Year wise literature production

This graph (Figure: 3) includes sources and the number of articles published in each source. The sources are listed in descending order based on the number of articles they have published. The source with the highest number of articles published is "THE ANNALS OF THORACIC SURGERY," which has published 155 articles, followed by "JOURNAL

OF THORACIC DISEASE" with 112 articles, and "EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY" with 110 articles.

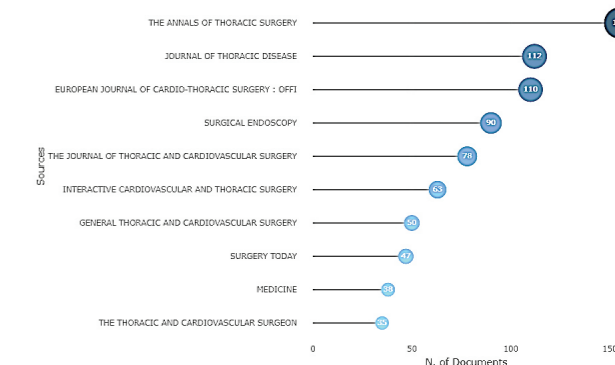


Figure 3 - Productive Source

The graph (Figure 4) appeared to be a summary of the results of applying Bradford's Law to a set of scientific journals, method for organizing and grouping scientific articles or literature sources based on the number of articles published in each journal. Bradford's Law proposes that the number of articles published in a journal can be described by the equation $N = K/r^b$, where N is the number of articles published, K is a constant, r is the rank of the journal, and b is a constant that represents the Bradford factor. Based on this equation, Bradford's law proposes that the distribution of articles across scientific journals can be divided into three zones:

1. Zone 1: This is the core group of highly productive journals that account for a large percentage of the total number of articles published.
2. Zone 2: This is the group of moderately productive journals that account for a smaller percentage of the total number of articles published.
3. Zone 3: This is the group of less productive journals that account for a relatively small percentage of the total number of articles published.

The results in the graph seem to support the idea of dividing the distribution of articles into these three zones, within the 18 journals fall into Zone 1; the first two journals in the graph (THE ANNALS OF THORACIC SURGERY and JOURNAL OF THORACIC DISEASE) being assigned to Zone 1 is highly productive journals.

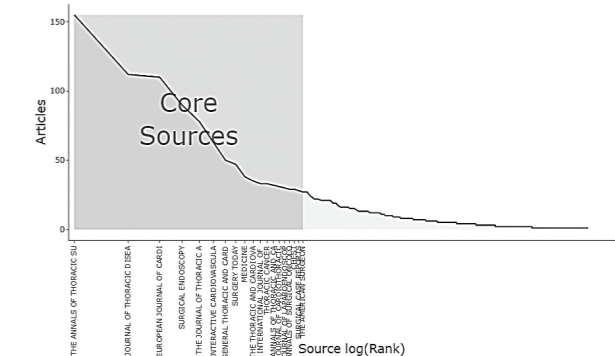


Figure 4 - Bradford's Productivity

The graph (Figure 5) provided describes the number of articles associated with different affiliations. The affiliations

REFERENCES

- Babbar, P., et al. "Metrics, Indicators, Mapping and Data Visualizations in Webometrics, Informetrics and Scientometrics." Researchgate.Net, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, https://www.researchgate.net/profile/Gyanajeet-Yumnam/publication/366064388_Breast_Cancer_Research_of_India_during_2012-2021_A_Scientometric_Study/links/63901ae4095a6a77740c832c/Breast-Cancer-Research-of-India-during-2012-2021-A-Scientometric-Study.pdf.
- Cai, R., and J. Guo. "Finance for the Environment: A Scientometrics Analysis of Green Finance." Mathematics, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, <https://www.mdpi.com/1173052>.
- Chansanam, W., and C. Li. "Scientometrics of Poverty Research for Sustainability Development: Trend Analysis of the 1964-2022 Data through Scopus." Sustainability, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2022, <https://www.mdpi.com/2071-1050/14/9/5339>.
- Das, S., and MK Verma. "Authorship and Collaboration Pattern of Annals of Library and Information Studies Journal during 2009-2018: Scientometrics Mapping." LibrPhilosPract [Internet], no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, https://www.researchgate.net/profile/Manoj-Verma-16/publication/352372394_Authorship_and_Collaboration_Pattern_of_Annals_of_Library_and_Information_Studies_Journal_during_2009-2018_Scientometrics_Mapping/links/60c9e714458515dc1785a45f/Authorship-and-Collaboration-Pattern-of-Annals-of-Library-and-Information-Studies-Journal-during-2009-2018-Scientometrics-Mapping.pdf.
- Errett, Lee E., et al. "Wedge Resection as an Alternative Procedure for Peripheral Bronchogenic Carcinoma in Poor-Risk Patients." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol. 90, no. 5, 1985, pp. 656-661., doi:10.1016/s0022-5223(19)38531-9.
- Gu, Z., et al. "Mapping the Research on Knowledge Transfer: A Scientometrics Approach." IEEE Access, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9360736/>.
- Jiang, Xue, et al. "The Development and Future Frontiers of Global Ecological Restoration Projects in the Twenty-First Century: A Systematic Review Based on Scientometrics." Environmental Science and Pollution Research, 2023, <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25615-3>.
- Li, T., et al. "Quantitative Analysis of the Research Trends and Areas in Grassland Remote Sensing: A Scientometrics Analysis of Web of Science from 1980 to 2020." Remote Sensing, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, <https://www.mdpi.com/1050616>.
- Mate, YD, et al. "Patent Literature in Astronomy and Astrophysics Subject Area: Scientometrics Analysis." Kalaharijournals. Com, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, https://kalaharijournals.com/resources/SP-Vol.6_80.pdf.
- Parabhoi, L., and MK Verma. "Coronavirus Research Output during 2001-2020: A Scientometrics Analysis." Library Philosophy and Practice, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2020, https://www.researchgate.net/profile/Manoj-Verma-16/publication/346646762_Coronavirus_research_output_during_2001-2020_A_Scientometrics_Analysis/links/5fdb2135a6fdccdb8d1d181/Coronavirus-research-output-during-2001-2020-A-Scientometrics-Analysis.pdf.
- Probowulan, D., and H. Tjaraka. Tax Avoidance Landscape Scheme: Scientometrics Analysis Using Biblioshiny. no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2022, <https://www.researchsquare.com/article/rs-2067998/latest.pdf>.
- Rahaman, MS, et al. "Scientometrics Profile of the Banasthali Vidyapith: A Deemed University of Rajasthan, India." ... and Practice (e ...), no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2020, https://www.academia.edu/download/66093859/Scientometrics_Profile_of_the_Banasthali_Vidyapith_A_Deemed_University_of_Rajasthan_India.pdf.
- Sankar, M., and S. Raju. "Corona Virus Research in Veterinary Science a Scientometrics Analysis." International Journal of Library and Information Studies, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, <https://www.ijlis.org/articles/corona-virus-research-in-veterinary-science-a-scientometrics-analysis-86846.html>.
- Sebastiyan, R., V. Rameshbabu, and TM Surulinathi. "Mapping of the Research Output in Food Economics: A Scientometrics View of the Scopus Database." Jusst.Org, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, <https://jusst.org/wp-content/uploads/2021/11/Mapping-of-the-Research-Output-in-Food-Economics-A-Scientometrics-View-of-the-Scopus-Database.pdf>.
- Sebastiyan, R., et al. "Research Performance Of Global Scholars On Food Economics: A Scientometrics Vision ." Webology, vol. 18, no. 3, 2021, pp. 908-924.
- Sivankalai, S, Ashok Kumar, P, Sharmila, M , Rosy Malarvizhi, S . Daniel, D , Sivasekaran, . "Scientometrics Visualization Of Monkey B Virus: Status, Development, And Research Directions". Journal of Pharmaceutical Negative Results, Dec. 2022, pp. 5325-36, doi:10.47750/pnr.2022.13.S09.652.
- Sivankalai, S., and K. Sivasekaran. "Mucormycosis (Black Fungus) Maiming Covid Patients: Scientometrics Analysis through Prism of Biblioshiny." Libr Philo Pract, no. Query date: 2023-02-13 17:15:13, 2021, https://www.researchgate.net/profile/Sivankalai-Sivankalai/publication/352674452_Mucormycosis_Black_Fungus_Maiming_Covid_Patients_Scientometrics_analysis_through_prism_of_Biblioshiny/links/6103b82a1e95fe241a99a71c/Mucormycosis-Black-Fungus-Maiming-Covid-Patients-Scientometrics-analysis-through-prism-of-Biblioshiny.pdf.

PREVENCIJA MIKRONUTRITIVNIH DEFICITA KOD STARIH

KORESPONDENT

Hajnalka Požar
Visoka škola strukovnih studija za
obrazovanje vaspitača i trenera u Subotici
pozarh@gmail.com

AUTORI

Dora Serenče¹, Hajnalka Požar²

¹ Dom za stare "Villa Ancora", Subotica, Palić

² Visoka škola strukovnih studija studija za obrazovanje vaspitača i trenera Subotica

SAŽETAK

Proces starenja karakterišu brojne promene u organizmu koje negativno utiču na zdravlje, način života i ishranu starih osoba. Adekvatno izbalansirana ishrana igra vitalnu ulogu u kvalitetu života starih, uključujući fizičko, mentalno i socijalno zdravlje. Fiziološki pad unosa hrane kod starih osoba predstavlja faktor rizika za pojedine mikronutritivne deficite kao što su osteoporza, anemija i oslabljen imunitet. U cilju prevencije ovih javnozdravstvenih oboljenja predlaže se promovisanje unosa namirnica životinjskog porekla (iznutrica, mesa) u cilju sprečavanja deficita gvožđa i vitamina B grupe. U prevenciji anemije preporučuje se adekvatan unos antocijanida, voća i povrća sa ljubičasto-plavim pigmentima.

Značajan je i adekvatan unos, tj. unos bar dve porcije mlečnih proizvoda dnevno i ribljih proizvoda nedeljno u kombinaciji sa fizičkom opterećenjem mogu obezbediti adekvatan unos kalcijuma i vitamina D radi prevencije osteoporoze. Unos svežih ili minimalno obrađenih namirnica imaju značajnu ulogu u obezbeđivanju adekvatnog unosa vitamina C, koji pored poboljšanja resorpcije gvožđa i prevencije anemije utiču i na pravilno funkcionisanje imunog sistema. Iz istog razloga preporučuje se i adekvatan unos vitamina A iz iznutrica, ili beta karotena iz žutomrko, narandžasto obojenog povrća i voća. Generalno, adekvatno i blagovremene nutritivne intervencije mogu biti efektivni i finansijski efikasni vidovi prevencije i lečenja mikronutritivnih deficita, na taj način poboljšati sveukupan kvalitet života starih.

Ključne reči: starost, nutritivni deficiti, anemija, osteoporza, imunitet

ENGLISH

PREVENTION OF MICRONUTRIENT DEFICIENCIES IN THE ELDERLY

SUMMARY

The ageing process is characterized by numerous changes in the body that negatively affect the health, lifestyle and diet of the elderly. An adequate and balanced diet plays a vital role in the quality of life of the elderly, including physical, mental and social health. Physiological decline in food intake in the elderly is a risk factor for certain micronutrient deficiencies such as osteoporosis, anaemia and decreased immunity. To prevent these public health diseases, it is suggested to promote the intake of foods of animal origin (offal, meat) to prevent iron and vitamin B group deficiency. An adequate intake of anthocyanidins, fruits and vegetables with blue-purple pigments is recommended for the prevention of anaemia. Adequate intake is also important, i.e. intake of at least two portions of dairy products per day and fish products per week in combination with physical activity can provide adequate intake of calcium and vitamin D for the prevention of osteoporosis. The intake of fresh or minimally processed foods has played a significant role in ensuring an adequate intake of vitamin C, which, in addition to improving iron absorption and preventing anaemia, also affects the proper functioning of the immune system. For the same reason, it is recommended to take vitamin A from offals or beta-carotene from yellow-brown and orange fruits and vegetables. In general, appropriate nutritional interventions can be effective and financially effective forms of preventing and treating micronutrient deficits, thus improving the overall quality of life of the elderly.

Keywords: elder, nutritional deficiency, anaemia, osteoporosis, immunity

UVOD

Gotovo u svim zemljama sveta doslo je do značajnog povećanja udela starih osoba u populaciji. Nacionalni program za zaštitu starijih osoba definiše „stare osobe“ kao one koji imaju 60 ili više godina, ali ove starosne granice razlikuju se širom sveta. Ako udeo ljudi starijih od 65 godina dostigne 7%, kaže se da zemlja stari (1). Prema rezultatima Procene stanovništva Republičkog zavoda za statistiku, 2022. godine u Srbiji 21,3% stanovništva je staro. Tačnije, 16,7% stanovništva je uzrasta 65-79 godina, a 4,6% stanovništva ima 80 i više godina. U poređenju sa stanjem pre deset godina, ovaj ukupan broj starih u stanovništvu naše zemlje iznosio je 17,3%. Dakle, za jednu deceniju udeo starih u našoj populaciji povećao se za 4% (2).

Za uspešno starenje pravilna ishrana je od ključnog značaja. Nepravilna ishrana igra značajnu ulogu u oboljevanju i umiranju. Nepravilne navike u ishrani kod starijih dovode do progresije nekih hroničnih oboljenja poput dijabetesa tipa II, ateroskleroze, koronarne bolesti srca i gojaznosti. Navedene bolesti značajno narušavaju kvalitet života, dovode do fizičke disfunkcije i kognitivnog pada. Sa druge strane, smanjenje unosa hrane povezano je sa nedostatkom hranljivih materija neophodnih za izgradnju krvnih elemenata, ili gubitkom gustine kostiju, što dovodi do narušenog zdravstvenog stanja (1,3). Generalno posmatrano, malnutricija, gojaznost, hipertenzija, hiperlipidemija, osteopenija i osteoporozna, zatim deficit gvožđa i folne kiseline su najznačajniji javno-zdravstveni nutritivni problemi u populaciji starih (4).

Cilj rada je sagledavanje mogućnosti nutritivnih intervencija u prevenciji i lečenju mikronutritivnih deficita - anemije, osteoporozne i oslabljenog imuniteta kod starih.

MATERIJALI I METODE

U radu je primenjena empirijski pristup, analizirani su podaci publikovanih studija na temu medicinske nutritivne terapije mikronutritivnih deficit kod starih. U periodu od aprila do oktobra 2022. godine pretražene su bibliografske baze: SCIndeks, Hrcak, PubMed, ScienceDirect korišćenjem ključnih reči: starost, prevencija, nutritivni deficiti, anemija, osteoporozna, nutritivna prevencija i terapija, na srpskom i engleskom jeziku.

NUTRITIVNE ANEMIJE

Anemija se definiše kao apsolutno smanjene ukupne mase ili zapremine eritrocita i koncentracije hemoglobina u serumu krvi, usled čega se smanjuje i kapacitet krvi za prenošenje kiseonika. Prema kriterijumu Svetske zdravstvene organizacije, anemija se definiše kao koncentracija hemoglobina (Hb) u krvi niža od 130g/L (<13 g/dl) ili hematokrit niži od 39% kod muškaraca, odnosno hemoglobin niži od 120g/L (<12 g/dl) ili hematokrit niži 37% kod žena (5).

Prosečna prevalencija anemije u gerijatrijskoj populaciji kreće se oko 15-25% (1). Starost sama po sebi nije faktor rizika za anemiju, ali sa povećanjem starosti, povećava se i incidencija anemije. 15% muškaraca i 13% žena starijih od 75 godina, i 30% muškaraca i 18% žena starijih od 85 godina imaju anemiju (6). Incidencija anemije je nešto veća među

starijim osobama tokom bolničkog lečenja (40%) i koje žive u domovima za negu starih lica (47%) (1, 7).

Razvoju anemije doprinose različiti faktori: genetski faktori (anemija srpastih ćelija), nutritivni deficiti (gvožđa, bakra, mangana, vitamina B grupe - pre svega B12 i folne kiseline), malapsorcije (usled atrofičnog oboljenja ili odstranjenja želuca, stanja dugotrajnih proliva i inflamatornih bolesti creva), zatim povećana razgradnja crvenih krvnih zrnaca (hemolitičke anemije), gubitak krvi usled krvarenja u gastrointestinalnom traktu ili nakon operacija (hemoragične anemije) i pojedine hronične bolesti (infekcije, jetrene, bubrežne bolesti) (8).

a) Sideropenična anemija

Nutritivna anemija usled nedostatka gvožđa je najčešći nutritivni deficit širom sveta, i pogađa čak 30% stanovništva (9). Nedostatak gvožđa je veoma česta pojava među starima i doprinosi razvoju sideropenijske anemije. Do nesposobnosti tela da održi optimalne nivoe zaliha gvožđa dolazi usled smanjenog unosa hrane u starosti, proteinsko-energetskog deficita, niske telesne mase, polimedikacije, gastrointestinalne malapsorcije i okultnog krvarenja. Anemija može biti posledica i povećanog nivoa hepcidina, regulatornog hormona, koji smanjuje apsorpciju gvožđa u crevima, uzrokujući nizak nivo gvožđa u serumu (1). Tipični simptomi nedostatka gvožđa uključuju umor, iscrpljenost, osećaj slabosti, bledilo kože, glavobolje, razdražljivost, jake srčane tonove, zujanje u ušima, nedostatak koncentracije, smanjenu otpornost i sklonost ka infekcijama (10,11). Nizak nivo gvožđa ne utiče samo na kvalitet života, već je povezan i sa depresijom, umorom, oštećenjem kognitivnog funkcionisanja i gubitka mišićne snage kod starih (1).

U cilju ranog prepoznavanja nutritivnih anemija preporučuje se periodično određivanje parametara krvne slike (nivo eritrocita, hemoglobina, hematokrita i feritina). Hematološke abnormalnosti su često rani indikator i primarna manifestacija pogoršanja zdravlja i pojave ozbiljnog oboljenja. Nivo feritina u serumu je najosetljiviji indikator opadanja rezervi gvožđa u organizmu. Međutim na njegov nivo utiču inflamatorna stanja i potrhanjenost zbog čega može doći do lažno povećanih rezultata ovog parametra (8).

Nedostatak gvožđa se može korigovati nutritivnom intervencijom sa dovoljnom količinom gvožđa. Preporučuje se prosečan unos ovog minerala u količini od 10- 25 mg/dan za oba pola, sa gornjom podnošljivom granicom od 45 mg/dan (1). Pogodne namirnice koji su bogat izvor gvožđa su iznutrice, meso, jaja, žitarice, zeleno lisnato povrće, leguminoze; riba - posebno tunjevina, sušeno voće, jezgrasto voće, peršun i luk. Meso je potrebno unositi u količini od 120 g dnevno, pri tom, starija mesa, posebno juneća, sadrže više gvožđa od mladih. Preporučuje se i povećano konzumiranje antianemičnih činilaca npr. antocijanida iz ljubičastih vrsta voća i povrća (crno grožđe, cvekla, crveni kupus, crveni luk, plavi patlidžan, nar, kupine, borovnice, jabuke). Za lečenje težih oblika anemija, alternativna terapija je suplementacija gvožđa (12,13,14).

U prevenciji i lečenju anemija treba preferirati namirnice životinjskog porekla, budući da oni sadrže hem-gvožđe, koji ima najbolju apsorpciju i iskoristljivost u organizmu (hemoglobin i mioglobin iz mesa, ribe i prerađevina). Iako sastav obroka kod ovih izvora manje utiče na usvajanje gvožđa, treba izbegavati

visoke temperature prilikom pripreme jela, kao i istovremeni unos kalcijuma u obroku. Za razliku, hrana biljnog porekla (cerealijske, povrća, semenke, leguminoze, voće) sadrže ne-hem, vezano gvožđe koja se znatno slabije resorbuje i iskorišćava u organizmu (12, 15). Resorpcija ne-hem gvožđa direktno zavisi od rastvorljivosti prisutnog gvožđa u gornjim partijama duodenuma, odnosno od sastava obroka. Tako, istovremenom unosom mesa u obroku (aminokiselina sa sumporom tzv. faktor mesa), postiže se nešto kiseliji sadržaj u digestivnom traktu, tako resorpcija ne-hem gvožđa može da se poveća i za četiri puta. Istovremeno prisustvo limunske kiseline i drugih organskih kiselina (vitamina C, npr. limunade, sok od pomorandže, salate od paprike, kupusa ili suplementacija) značajno poboljšava iskoristljivost ne-hem gvožđa iz hrane i eliminiše uticaj fitata, fosfata i oksalata u hrani. Međutim, interakcija gvožđa i vitamina C stvara slobodne radikale, ali samo u slučaju preopterećenja organizma gvožđem (16). U slučaju nedostatka gvožđa, vitamin C jasno pomaže u poboljšanju apsorpcije gvožđa. Od koristi mogu biti i namirnice bogate vitaminom B ili uzimanje pivskog kvasca tokom terapije (13,14,17).

Različiti sastojci prisutni u hrani igraju ključnu ulogu utičući na bioraspoloživost gvožđa. Tanini i polifenoli prisutni u čaju i kafi, fosfati iz mleka i belanca jajeta, mekinje usled visokog sadržaja dijetnih vlakana, antinutrijenta, pokazuju inhibitory ulogu u apsorpciji gvožđa (18). Visok nivo kalcijuma u obroku je nepoželjan, ali i oksalna kiselina npr. iz spanaća, može ometati apsorpciju gvožđa. Deficit bakra u organizmu takođe utiče na lošije iskorišćavanje gvožđa iz hrane. Slično, unos aspirina kod starijih (koji se veoma često koristi za lečenje kardiovaskularnih oboljenja) povezan je sa niskim koncentracijama serumskog feritina (1,12,13,14).

Generalno, ishrana treba da je lako svarljiva, hipervitaminska, bogata visokovrednim proteinima (čineći oko 20% od ukupnih energetskih potreba), mineralima gvožđa, bakra i cinka. Namirnice bogate bakrom su: sir, žumance, morski plodovi, jetra, integralne žitarice, povrće zelene boje, kajsijske, trešnje i sušene smokve. Bakar pomaže u apsorpciji gvožđa i oslobađanju gvožđa iz tkivnih rezervi (12-14,19).



Slika 1 - Izbor namirnica za prevenciju i lečenje anemije kod starih
Izvor ilustracije: <https://www.foodnavigator-asia.com/Article/2019/10/29/Elderly-diet-in-Japan-High-fish-meat-consumption-could-decrease-risk-of-anaemia-Study>

b) Megaloblastna, perniciozna anemija

Megaloblastna anemija u 95% slučajeva nastaje usled nedostatka vitamina B12 ili folne kiseline. Smatra se da oko 6

% starijih osoba od 70 godina ima ozbiljan nedostatak, a više od 20% starijih od 60 godina ima blagi nedostatak vitamina B12 (1). Generalno, četvrtina starije populacije je izloženo riziku od nedostatka vitamina B12 (20). Starije osobe sa nivoom vitamina B12 u plazmi ispod 148 μmol/L smatraju se ozbiljno deficitarnim, dok su oni sa nivoima u rasponu od 148-221 μmol/L granično deficitarnim u ovom vitaminu (1). Prevalencija ovog nedostatka je delom posledica nestvaranja unutrašnjeg faktora u sluzokoži želuca (atrofija želuca), potrebnog za apsorbovanje vitamina B12 u terminalnom delu ileuma, a delom zbog nedovoljnog unosa putem hrane i malapsorcije vitamina B12 zbog degenerativnih digestivnih stanja, ili zbog česte upotrebe laksativa za lečenje opstipacije. B12 vitamin se nalazi u životinjskim izvorima hrane. Dakle, njegov nedostatak je češći zbog smanjene potrošnje životinjskih izvora hrane, kao i zbog visoke cene ovih namirnica (1, 13).

U simptomatologiji ovog oboljenja dominiraju gastrointestinalne smetnje (gubitak apetita, nadimanje, dijareja), zatim ikterična prebojenost kože, subfebrilnost, neurološke smetnje koji se oslikavaju lošom mišićnom koordinacijom, otežanim hodaњem, parestezijama u ekstremitetima i gubitkom dubokog senzibiliteta i tetivnih refleksa, uz depresiju i oslabljeno pamćenje. Za otkrivanje ovog oboljenja potreban je pregled kompletne krvne slike, gde se pored anemije uočava i nizak broj leukocita i trombocita. Zatim, periferni razmaz krvi gde se uočavaju megalociti. Zatim, određivanje nivoa homocisteina, vitamina B12 i folne kiseline u serumu, eventualno pregled aciditeta želudačnog soka (10).

Nedostatak vitamina B12, B6 i folne kiseline (B9) među starijim osobama utiče na kognitivno funkcionisanje i praćenje simptoma depresije (21). Preporučena količina u ishrani za ovaj vitamin je 0,9-2,4 μg/dan. Nedostatak vitamina B-kompleksa, posebno B6, B12 i folne kiseline, povezan je sa povećanim nivoima homocisteina u serumu. Ovaj povišeni nivo povećava rizik od bolesti poput Alchajmerove bolesti i demencije, što je veoma česta pojava među starima. Povećanje unosa ovih vitamina može smanjiti rizik od razvoja ovih poremećaja, smanjenjem nivoa homocisteina u plazmi (1).

U nutritivnoj korekciji ovog oboljenja potrebno je primeniti visokoproteinsku ishranu (1,5 g po kilogramu telesne mase), bogatu gvožđem, bakrom i kobaltom. Pogodne su namirnice u vidu mesa, ribe, džigerice, jaja i mlečnih proizvoda, uz dovoljan unos tamnozelenog lisnatog povrća. Poželjno je uvesti ishranu bogatu dijetnim vlaknima, kako bi se smanjila upotreba laksativa među starima. Od vitamina posebnu pažnju treba obratiti na vitamine B-kompleksa (B6, B12, folna kiselina), koja se često dopunjuje u obliku suplementacije, kao i vitamina C i A u cilju podizanja otpornosti organizma (1,12,14).

OSTEOPOROZA

Kostur čini osnovu ljudskog tela i nosilac je celokupne mase i oblika tela. Zdravlje kostiju je od esencijalnog uticaja na ukupno zdravlje stanovništva, te aktivnosti koji imaju za cilj smanjenje ovog deficita su izuzetno značajne u javnom zdravstvu. Za optimalno zdravlje kostiju neophodan je optimalan unos minerala kalcijuma, fosfora i vitamina D3 (1, 22).

Proces starenja karakteriše gubitak mineralne gustine kostiju što može dovesti do teških osteoporotskih preloma i može značajno ograničiti pokretljivost starijih osoba. Starije

žene imaju veći rizik od gubitka koštane mase (koji iznosi 2-3% godišnje) u poređenju sa muškarcima. Ovaj gubitak koštane mase kod žena javlja se nakon menopauze, zbog smanjenog nivoa estrogena što dovodi do smanjene apsorpcije kalcijuma u crevima (1). Procenjuje se da polovina žena u postmenopauzi ima osteopeniju, i da polovina njih će doživeti osteoporotski prelom u kasnijem životnom periodu. Deficit estrogena u menopauzi važan je uzročnik gubitka gustine kostiju i kasnijih fraktura, a postmenopauzalna primena estrogena smanjuje pojavu preloma pršljenova ili kuka za približno 50% (23). Pad gustine kostiju takođe je rezultat nedostatka vitamina D3, usled smanjene sposobnosti kože da ga sintetiše, ali i zbog smanjenog izlaganja sunčevim svetlostima u starosti. Pored navedenih, oslabljena je i sposobnost bubrega da konvertuje provitamin u aktivan oblik vitamina D (1).

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju, asimptomatska je. Simptomi su znak uznapredovalog oboljenja i posledica nastalih fraktura. Procenjuje se da 15% stanovništva starijeg od 50 godina, a 70% stanovništva starijeg od 80 godina ima osteoporozu (24). Simptom osteoporoze može biti akutni bol u leđima, kifoza torakalne kičme, smanjenje telesne visine i gubitak lumbalne lordoze. Najteže posledice ostavljaju prelomi vrata butne kosti i intertrohanterični prelomi dovodeći do komplikacija, deformiteta i invaliditeta. Globalni podaci ukazuju da 20% žena sa prelomom kuka umire unutar prve godine od preloma, a 50% njih više nikad ne postignu funkcionalnu nezavisnost (25,26).

Za rano prepoznavanje osteoporoze predlaže se redovno merenje telesne visine, procena posture (krivljenje kičme ili gubitak preko 4 cm telesne visine može ukazati na kolaps pršljenova), i merenje mineralne koštane gustine (BMD, engl. Bone Mineral Density). Mineralna koštana gustina je količina koštane mase po jedinici zapremine ili površine i najčešće se meri metodom dvostruke apsorpcije X zraka (metoda osteodenzitometrije), na lumbalnoj kičmi i na proksimalnom femuru. BMD se opisuje kao T skor i Z skor. Z skor predstavlja odstupanje BMD pacijenta od očekivane srednje vrednosti BMD za odgovarajući pol, starost i konstituciju, izraženo u standardnim devijacijama (SD), dok T skor predstavlja odstupanje BMD pacijenta od srednje vrednosti BMD za odgovarajući pol i konstituciju, osobe 20-30 godina starosti izraženo u standardnim devijacijama (SD). Definicija osteoporoze bazira se na T skor. Osteoporoza postoji kada je BMD 2,5 SD ili više, ispod prosečne vrednosti za mlade zdrave žene (T skor < -2,5 SD) (27). Dijagnostički kriterijum je isti i za muškarce i za žene: (1). Normalan nalaz - vrednost ispod 1 SD, (2). Osteopenija - vrednost između -1 do -2,5 SD, ili (3). Osteoporoza - vrednost manja od -2,5 SD (24,25).

U slučaju osteoporoze, niska telesna masa (indeks telesne mase $\leq 20 \text{ kg/m}^2$) deluje kao značajan faktor rizika, te nutritivnim intervencijama treba težiti da se telesna masa starih donekle poveća. Procenjuje se da starije osobe u proseku unose 600-800 mg kalcijuma dnevno, iako potrebno bi bilo 1000-1200 mg/dan (28). Zapravo, procenjuje se da svega četvrtina starijih osoba je u stanju da ispuni svoje potrebe za ovim mineralom, naročito osobe sa intolerancijom na laktozu ili malapsorpcijom, čiji procenjen dnevni unos kalcijuma ne dostiže ni 400 mg (1).

Pojedine komponente hrane negativno utiču na apsorpciju kalcijuma u crevima, tako dodatno povećavajući rizik od deficita, npr. fitati, oksalati, tanini, stvaraju nerastvorljive

komplekse sa kalcijumom u crevima. Na pojačan gubitak kalcijuma utiče povišen unos natrijuma, koja utiče na povećanu eliminaciju kroz bubrege, ali i alkohol, kofein i fosfati iz brze hrane i gaziranih pića. Negativan uticaj ima i visok sadržaj masti u ishrani, sa kojim kalcijum stvara nerastvorne sapune i eliminišu se kroz creva bez adekvatnog iskorišćavanja (13, 14).

Usled ovog nutritivnog deficita proilazi i ogroman rizik od osteoporoze i posledičnih fraktura, naročito kuka. Starije osobe treba da unesu u organizam svakog dana oko 16,7 mg kalcijuma na kilogram svoje težine ili oko 1-1,5 g kalcijuma dnevno, što je znatno više nego u odrasloj dobi. Među najpogodnijim nutritivnim izvorima kalcijuma ističu se: mleko i mlečni proizvodi, koji imaju optimalan odnos kalcijuma i fosfora, zbog čega je i najbolja iskoristljivost ovih minerala. U jednoj šolji mleka ima otprilike 0,50 g kalcijuma, prema tome, dve šolje su dovoljne da podmiru dnevnu potrebu starih za ovim mineralom. Pogodan izvor kalcijuma su i ribe sa jestivim kostima (inčuni, sardine), mahunarke (soja, pasulj), zeleno lisnato povrće (spanać, kelj, blitva), bademi, lešnici, suve smokve (1,14).

Na usvajanje kalcijuma zaštitno dejstvo ima i kalijum iz voća i povrća, optimalan sadržaj aminokiselina, limunska kiselina ili askorbinska kiselina (vitamin C). Preporučuje se uzimanje hrane bogate kalcijumom zajedno sa hranom bogatom vitaminom D, budući da ona pospešuje njegovu apsorpciju. Poželjno je smanjiti količinu ukupnih masti u hrani, na taj način smanjujući kiselost u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta i poboljšavajući apsorpciju kalcijuma. Takođe, neophodna je ishrana ograničena kuhinjskom solju ($\leq 3\text{g}$) (13, 14, 17).

Za zdravlje kostiju neophodan je i vitamin D3 u količini od 800-1000 IJ/dan (20-25 $\mu\text{g/dan}$), pri odgovarajućoj izloženosti suncu (15 minuta), dok kod ograničenog izlaganja suncu ili kod gojaznih osoba potreban je povećan unos od oko 2000 IJ/dan, bilo ishranom, bilo suplementacijom (1). Kao adekvatan nutritivni izvor vitamina D preporučuju se unos ribe -sardine, haringe, lososa, tune, ribljeg ulja, žumanceta jaja, obogaćenog mleka i mlečnih proizvoda (12). U prevenciji i lečenju ovog oboljenja neophodna je i ishrana bogata magnezijumom (375 mg/dnevno). Izvori magnezijuma su: bademi, semenke i jezgrasto voće (bademi, indijski orasi), bundeve, spanać, integralne žitarice, soja. Povišen unos vitamina K iz tamnozelenog lisnatog povrća, takođe pozitivno utiče na zdravlje kostiju. Unos proteina može imati različiti uticaj na gustinu kostiju. Naime, unos <100 g/dan promovise izgradnju kosti, odnosno ugradnju kalcijuma, a veća količina dovodi do većeg lučenja kalcijuma mokraćom (14).



Slika 2 - Izbor namirnica za prevenciju i lečenje osteoporoze kod starih
Izvor ilustracije: <https://www.seniorsguide.com/senior-health/the-best-foods-to-prevent-osteoporosis/>

Fizička aktivnost ima značajnu ulogu i mesto u prevenciji i lečenju osteoporoze. Redovna fizička aktivnost doprinosi očuvanju pokretljivosti i nezavisnosti, jača mišićnu masu, ravnotežu i koordinaciju kod starih, na taj način doprinosi sprečavanju padova i preloma, očuvanje pokretljivosti zglobova (4). Starije osobe, koji su u riziku ili skloni padovima, treba podržati da učestvuju u individualnim programima koji podrazumevaju jačanje snage i ravnoteže. Najefektivnije su vežbe sa sopstvenom masom i vežbe sa otporom, koji imaju uticaj na povećanje mineralne gustine kostiju i mogu poboljšati držanje i ravnotežu tela, tako prevenirati padove i frakture. Posebnu pažnju treba obratiti i na sigurnost starih, i na početku programa primeniti vežbe niskog intenziteta ili vežbe u vodi. Fizičke vežbe treba da opterete kukove, kičmu i šake, jer su to regije kod kojih je smanjenje mineralne gustine najizraženije (29).

OSLABLJEN IMUNITET

Smanjena apsorpcija nutrijenata kod starijih osoba značajno smanjuje otpornost organizma prema infektivnim agensima. Potrebno je obratiti pažnju na odgovarajući unos vitamina A (600 $\mu\text{g RE/dan}$), budući da je njegova apsorpcija otežana u crevima, i otežana je i konverzija provitamina - karotenoida u aktivan oblik vitamina A u jetri zbog nedovoljne efikasnosti enzima karotinaze (6,15). Vitamin A podiže opštu otpornost organizma i promovise zdravlje respiratorne sluznice. Iz istog razloga potrebno je unositi i dovoljno vitamina C iz citrusnog pa i ostalog voća, zeleno lisnatog povrća, i konzumirati namirnice u svežem, termički, mehanički neprerađenom obliku. Ovi vitamini su ujedno i antioksidansi, kao i flavonoidi i karotenoidi iz voća i povrća. Smanjenjem oksidativnog stresa usporavaju stvaranje slobodnog radikala, promovise uspešno starenje i pomažu u sprečavanju ili odlaganju pojedinih oboljenja (1,14,15).

Povećan unos cinka je takođe poželjan. Ovaj mikronutrijent učestvuje u enzimskim sistemima, u prenosu signala za funkcionisanje imunološkog sistema i sintezu DNK. Starije osobe često imaju nizak nivo cinka u organizmu, koja doprinosi oslabljenom imunitetu i podložnosti infekcijama, te na taj način povećava rizik od obolevanja (30). Glavni faktor odgovoran za deficit ovog mikronutrijenta je neadekvatan unos putem ishrane u kombinaciji sa drugim unutrašnjim i spoljašnjim faktorima, poput neadekvatnog žvakanja hrane, nedovoljan unos hrane, promene u crevnim resicama i

mitohondrijama ćelija, i unos lekova koji utiču na apsorpciju cinka. Pojedini komponenti u hrani, uključujući fitate, gvožđe i kalcijum, imaju inhibitorno dejstvo na apsorpciju cinka (1).

Potrebe za cinkom kreću se od 8 mg/dan za žene i 11 mg/dan za muškarce, sa maksimalnom podnošljivom granicom od 25-40 mg/dan. Procenjuje se da osobe starije od 60 godina unose svega 50% od potrebnih količina cinka, i da polovina starih osoba ima deficit cinka u organizmu (31). Cink je neophodan i za transport vitamina A u serumu, i u deficitu transport retinola iz jetre je poremećen. Nizak nivo cinka utiče na smanjenu mogućnost apsorpcije vitamina E u crevima, i smanjuje apsorpciju folne kiseline iz hrane. Pogodni nutritivni izvori cinka su morski plodovi, živina, crveno meso, pasulj, obogaćene integralne žitarice, orasi i mlečni proizvodi, uz napomenu da se cink značajno bolje apsorbuje iz namirnica tj. proteina životinjskog porekla nego iz biljnih izvora (1,4,15).

ZAKLJUČAK

Povećan udeo starije populacije u stanovništvu i produžen životni vek nalažu da sve više napora se ulaže u što dužem očuvanju zdravlja, nezavisnosti starijih osoba. Održavanje adekvatnog nutritivnog statusa starih je jedan od ciljeva javnog zdravlja. Starije osobe su pod povećanom rizikom za razvoj pojedinih nutritivnih deficita, uključujući deficit kalcijuma i vitamina D sa posledičnom osteoporozom, deficitom gvožđa sa posledičnom sideropenijskom anemijom, deficitom vitamina B grupe sa posledičnom megaloblastnom anemijom, kao i deficitom cinka i vitamina C sa posledičnom oslabljenom imunitetom. Svi ovi poremećaji, ukoliko su na vreme prepoznati, su reverzibilni, savetodavim radom i nutritivnom intervencijom moguće ih je sprečiti, ublažiti i lečiti.

U ovom radu predloženo je nekoliko startegija za prevenciju i korekciju najčešćih mikronutritivnih deficita, kao i strategije za poboljšanje apsorpcije i iskoristljivosti mikronutrijenta. Adekvatne modifikacije u ishrani promovise održavanje optimalnog zdravlja gerijatrijske populacije. Ističe se neophodnost planiranja preventivnih ili kurativnih nutritivnih intervencija u radu sa starijim osobama, u obliku zdravstveno-vaspitanog rada, ali i podsticaja zdravstvenih radnika da se zalažu u kontinuiranu edukaciju u oblastima adekvatne ishrane u cilju smanjenja prevalencije hroničnih oboljenja povezanih sa ishranom.

LITERATURA

1. Kaur D, Rasane P, Singh J, Kaur S, Kumar V, Mahato DK, Dey A, Dhawan K, Kumar S. Nutritional Interventions for Elderly and Considerations for the Development of Geriatric Foods. *Curr Aging Sci.* 2019;12(1):15-27. doi: 10.2174/187460981266190521110548.
2. Procena stanovništva. Beograd: Republički zavoda za statistiku; 2022. Dostupno: <https://publikacije.stat.gov.rs/G2022/Pdf/G202227016.pdf>.
3. Stanković I, Miletić I, Đorđević B. Značaj optimalne ishrane starijih osoba. *Arhiv za farmaciju.* 2009;59(5):473-487.
4. US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. Available from: https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf.
5. Lazarević SH, Janjić B, Račić M, Šatara CC. Anemije kod odraslih. *Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu Republike Srpske;* 2011.

6. Kvell K, Pongrácz J, Székely M, et al. Molecular and clinical basics of gerontology. Nutrition, physical status, body composition, sarcopenia. [A gerontológia molekuláris és klinikai alapjai. Táplálkozás, fizikai állapot, testösszetétel, sarcopenia.] Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2011.
7. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
8. Marton I, Agócs Sz, Babik B, Az anémiák epidemiológiája [Epidemiology of anemia]. *Orv hetil*. 2020;161(37):1569-1573. doi: 10.1556/650.2020.31916.
9. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759.
10. Teodorović J, Deklava-Dorđević J, Krotin M, Petrović M, Jovanović O, Čeleketić D, i sar. Interne bolesti sa negom 1 - za treći razred medicinske škole. 13. izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2020.
11. Pulanić D, Včev A. Anemija jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini. Osijek: Medicinski fakultet; 2014.
12. Nikolić M. Dijetetika. Niš: Medicinski fakultet, WUS Austria; 2008.
13. Simić B. Medicinska dijetetika, IV izd. Beograd: Nauka; 1998.
14. Mandić M. Dijetoterapija. Osijek: Sveučilište u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet; 2014.
15. Tisovski S, Trbović B, Dorđević J. Planiranje i organizacija ishrane. Beograd: Grin Print; 2013.
16. Pešić V, Zogović D, Spremo Potparević B, Plečaš B. Homeostaza gvožđa. *Arhiv za farmaciju*. 2011;61(1):42-64.
17. Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić-Bender D, Obrovac-Glišić M. Dijetoterapija i klinička prehrana. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
18. Petroski W, Minich DM. Is There Such a Thing as "Anti-Nutrients"? A Narrative Review of Perceived Problematic Plant Compounds. *Nutrients*. 2020;12(10):2929. doi: 10.3390/nu12102929.
19. Imai E, Nakade M. Fish and meat intakes and prevalence of anemia among the Japanese elderly. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(2):276-284. doi: 10.6133/apjcn.201906_28(2).0010.
20. Sturtzel B, Dietrich A, Wagner KH, Gisinger C, Elmadfa I. The status of vitamins B6, B12, folate, and of homocysteine in geriatric home residents receiving laxatives or dietary fiber. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(3):219-23. doi: 10.1007/s12603-010-0053-6.
21. Xu H, Wang S, Gao F, Li C. Vitamin B6, B9, and B12 Intakes and Cognitive Performance in Elders: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:537-553. doi: 10.2147/NDT.S337617.
22. Xu F, Li W, Yang X, Na L, Chen L, Liu G. The Roles of Epigenetics Regulation in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:619301. doi: 10.3389/fcell.2020.619301.
23. Grady D, Rubin SN, Pettiti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med*. 1992;117:1016-37.
24. Vujasinović-Stupar N, Radojčić L, Nenadić D. Prevencija osteoporoze. *Vojnosan pregl*. 2007;64(3):205-10. doi: 10.2298/VSP0703205V.
25. Radojković I, Radojković S, Marković Ž, Đurica S, Stojanović V. Osteoporoza: multidisciplinarna i radiološka tema. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2007; 54: 47-51.
26. Vukosavljević J, Goran Š, Vukosavljević I, Ivan V, Osteoporoza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti - tiha epidemija. *PONS Med J*. 2014; 11(2):72-77.)
27. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Osteoporoza. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004.)
28. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.
29. Međedović B, Romanov R, Đokić Z, Perić D, Ahmetović Z. Fizička aktivnost i mineralna gustina kostiju. *TIMS. Acta*. 2015;9(1):63-74. doi: 10.5937/timsact9-5997.
30. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, Dallal GE, Jacques PF, Schreiber R, Kong E, Meydani SN. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):942-51. doi: 10.3945/ajcn.115.115188.
31. Cabrera AJ. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2015;5:25592. doi: 10.3402/pba.v5.25592

GOJAZNOST I POSLEDIČNE PROMENE U ORGANIZMU

KORESPONDENT

Bojana Kisić
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica
bojanabk2002@yahoo.com

AUTORI

Bojana Kisić¹, Dragana Puhalo Sladoje², Dijana Mirić¹, Dragiša Rašić¹, Tatjana Novaković¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija.

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Centar za biomedicinska ispitivanja, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Gojaznost je jedna od najčešćih hroničnih, nezaraznih bolesti u svetu i kod nas, a karakteriše je prekomerna akumulacija masnog tkiva u organizmu i povećanje telesne mase. Porast broja gojaznih osoba jeste važan svetski zdravstveni problem. Gojaznost je povezana sa kardiometaboličkim i psihosocijalnim komorbiditetima, takođe, može uticati na godine zdravog života i smanjiti očekivani životni vek. Brojni faktori, kao biološka predispozicija, socioekonomski faktori i faktori životne sredine, međusobno deluju i utiču na razvoj i održavanje gojaznosti. Višak masnog tkiva u organizmu i njegova disfunkcija povezani su sa inflamacijom i povećanim rizikom od metaboličkih, mehaničkih i mentalnih komplikacija. Veoma je važno pratiti učestalost pojave gojaznosti i njenog uticaja na razvoj hroničnih nezaraznih bolesti i očekivani životni vek zbog razvoja i primene strategija za sprečavanje povećanja broja gojaznih osoba.

Ključne reči: gojaznost, masno tkivo, indeks telesne mase, leptin, inflamacija, kardiovaskularni rizik

ENGLISH

OBESITY AND CONSEQUENT CHANGES IN THE BODY

Bojana Kisić¹, Dragana Puhalo Sladoje², Dijana Mirić¹, Dragiša Rašić¹, Tatjana Novaković¹

¹ Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia,

² Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Centre for Biomedical Research, Foca, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

SUMMARY

Obesity is one of the most common chronic, non-infectious diseases in the world and our country, and it is characterized by excessive accumulation of fat tissue in the body and an increase in body weight. The increase in the number of obese people is an important global health problem. Obesity is associated with cardiometabolic and psychosocial comorbidities, and may also affect years of healthy life and reduce life expectancy. Numerous factors, such as biological predisposition, socioeconomic factors and environmental factors, interact and influence the development and maintenance of obesity. Excess adipose tissue in the body and its dysfunction is associated with inflammation and increased risk of metabolic, mechanical and mental complications. It is very important to monitor the incidence of obesity and its impact on the development of chronic non-communicable diseases and life expectancy due to the development and implementation of strategies to prevent the increase in the number of obese people.

Keywords: obesity, adipose tissue, body mass index, leptin, inflammation, cardiovascular risk

UVOD

Porast broja gojaznih osoba jeste važan svetski zdravstveni problem. Gojaznost je jedna od najčešćih hroničnih, nezaznih bolesti u svetu i kod nas, a karakteriše je prekomerna akumulacija masnog tkiva u organizmu i povećanje telesne mase. U industrijski razvijenim zemljama pojava gojaznosti ima tendenciju stalnog porasta. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO; WHO) u 2015. godini u svetu je bilo 2.3 milijardi osoba sa prekomernom telesnom masom i više od 700 miliona gojaznih osoba (1,2). Svetska zdravstvena organizacija je 1997. godine formalno označila epidemiju gojaznosti i gojaznost istakla kao veoma važan opšti zdravstveni problem. U svakoj populaciji je zastupljena pojava gojaznosti, nezavisno od socio-ekonomskog statusa, pola, uzrasta i uvek je praćena ozbiljnim zdravstvenim rizicima, skraćanjem očekivane dužine života i ekonomskim opterećenjem zdravstvenog sistema. Godine 2000. prvi put je proglašeno da je broj osoba sa prekomernom telesnom težinom na svetu, veći od broja pothranjenih. Najveća učestalost pojave gojaznih je u Americi, a najmanja u severoistočnoj Aziji, dok je u svim delovima sveta, prevalenca gojaznosti viša kod žena u odnosu na muškarce (3).

U zemljama zapadne Evrope, Francuskoj, Nemačkoj, Italiji smatra se da je oko 25% stanovništva gojazno. Tačnije, učestalost gojaznosti u Evropi je u opsegu 10-25% u muškoj populaciji i 10-30% kod žena. Prevalencija gojaznosti je povećana i u Srbiji. U okviru istraživanja zdravlja stanovništva Srbije tokom 2013. godine, koje je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije, a organizovalo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, utvrđeno je da 56% odraslog stanovništva ima prekomernu uhranjenost i to 35.1% odraslih je predgojazno (indeks telesne mase, ITM 25-29.9 kg/m²), a 21.2% su gojazne osobe (ITM preko 30 kg/m²). Tokom pomenutog ispitivanja je zaključeno da je gojaznost, po učestalosti, slično zastupljena kod oba pola (žene 22%, a muškarci 20%), dok je predgojaznost bila češća kod osoba muškog pola (41% muškarci, 22% žene). Najveći broj gojaznih bio je starosti od 55 do 64 godine, a najmanji u grupi od 15 do 24 godina (4).

Porast prevalencije gojaznosti utiče na celokupno javno zdravlje stanovništva. U evropskim sudijama je procenjeno da je među odraslim osobama gojaznost povezana sa nastankom d.m. tip 2 (u 80% slučajeva), hipertenzije (u 55% slučajeva) i ishemijske bolesti srca (u 35% slučajeva) (5). U Srbiji je procenjeno da je 45% uzroka smrti kod muškaraca i oko 50% uzroka smrti kod žena povezano sa gojaznošću (6).

Definicija i nastanak gojaznosti

Gojaznost predstavlja patološko stanje organizma nastalo najčešće prekomernim unosom hrane, pri čemu se povećava telesna masa, na račun povećanja količine masnog tkiva. Gojaznost nastaje kada je unos energije u organizam veći od energetske potrošnje koja je neophodna za održavanje bazalnog metabolizma i za fizičku aktivnost. Na pojavu i širenje gojaznosti utiču brojni činioci, s jedne strane biološki razlozi, a sa druge strane životni stil i navike. Uzroci epidemijskih razmera gojaznosti sadržani su u socio-kulturološkim, tehnološkim, naučnim i ekonomskim promenama koje su se dogodile tokom 20. veka. Naučno-tehnološke promene i porast životnog standarda uticali su na promenu stila života,

na promenu kvaliteta i kvantita ishrane, na smanjenje fizičke aktivnosti, na poremećaj sna i dr.

Gojaznost predstavlja ozbiljan zdravstveni problem jer utiče na pojavu i razvoj niza bolesti u organizmu. Gojaznost je udružena sa razvojem niza komplikacija, tačnije svi organski sistemi organizma zahvaćeni su promenama tokom gojaznosti. Gojaznost je povezana sa povećanim rizikom od brojnih hroničnih stanja kao što su bolesti srca i krvnih sudova, dijabetes mellitus, povećani rizik od razvoja malignih bolesti. Kao posledice povećanja telesne mase nastaju brojni metabolički poremećaji (rezistencija na insulin, poremećaj metabolizma lipoproteina i dr.) i bolesti krvnih sudova, centralnog nervnog sistema, bubrega i drugih organa (7, 8, 9, 10).

Adipozno tkivo je važno kao depo energije, ali ono takođe, proizvodi i luči brojne supstance (bioaktivni peptidi tzv. adipocitokini) preko kojih komunicira sa drugim organima, ali koji učestvuju i u patogenezi metaboličkih poremećaja povezanih sa gojaznošću.

Prema našem Nacionalnom vodiču za gojaznost¹ brojne su posledice gojaznosti: metaboličko-hormonalne komplikacije (dijabetes mellitus tip 2, insulinska rezistencija, dislipoproteinemija, hipertenzija); poremećaji nivoa hormona i cirkulišućih faktora (citokina, grelina, hormona rasta, leptina, poremećaj hipotalamo-hipofizne-adrenalne osovine, poremećaj sistema renin-angiotenzin); bolesti organskih sistema (cerebrovaskularna bolest, srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, tromboembolijske komplikacije); bolesti respiratornog sistema (hipoventilacioni sindrom, sleep apnea sindrom); bolesti gastrointestinalnog trakta (holelitijaza, masna infiltracija jetre); poremećaji funkcije reproduktivnog sistema, nervnog sistema, imunog sistema; bolesti kože, pojava malignih bolesti (dojke, debelog creva, ženskih polnih organa, prostate i dr.); pojava mehaničkih komplikacija (artroze, porast intraabdominalnog pritiska i podizanje dijafragme, lumbalni sindrom) i drugi.

Tipovi gojaznosti

Kod ljudi se u odnosu na uzroke nastanka javljaju različiti tipovi gojaznosti. Hiperalimentaciona gojaznost (koja nastaje usled prekomernog unosa hrane) i gojaznost nastala zbog fizičke neaktivnosti najčešći su uzročnici gojaznosti savremenog čoveka. Zatim, gojaznost uzrokovana metaboličkim i endokrinološkim poremećajima (npr. zbog poremećaja lučenja hormona, menopauze, trudnoće); gojaznost uzrokovana bolestima centralnog nervnog sistema (npr. kod tumora i trauma regija hipotalamusa odgovornih za regulaciju osećaja sitosti i gladi); gojaznost u sklopu naslednih sindroma; gojaznost usled primene lekova (npr. antidepresiva, kortikosteroida, ...) i dr.

Između visceralnog masnog tkiva (VAT) prisutnog u trbučnoj duplji i potkožnog masnog tkiva (SCAT) postoje značajne razlike, anatomske, ćelijske, molekularne, fiziološke, kliničke. Visceralno masno tkivo ima više receptora za androgene hormone i glukokortikoide. Takođe, ovi adipociti su metabolički aktivniji, osetljiviji na lipolizu i otporniji na insulin u odnosu na masne ćelije potkožnog masnog tkiva.

Prema distribuciji depoa masnog tkiva razlikuju se ginoidna (gluteofemoralna) ili "gojaznost u obliku kruške", koju karakteriše nagomilavanje masnih depoa pretežno subkutano u predelu kukova i butina i androidna, visceralna, abdominalna ili "gojaznost u obliku jabuke", kada se masno

tkivo nagomilava uglavnom intraabdominalno i subkutano oko abdomena. Osobe sa abdominalnom gojaznošću imaju veći rizik od razvoja metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih oboljenja. Abdominalna ili centralna gojaznost koju odlikuje uvećanje abdominalne masne mase, posebno visceralnog depoa, najčešće je povezana sa insulinskom rezistencijom, netolerancijom na glukozu, d.m. tip 2, bolestima srca i krvnih sudova, cerebrovaskularnim bolestima i dr. poremećajima u organizmu (11). Adipociti su metabolički aktivne i sekretorne ćelije koje oslobađaju veliki broj adipokina uključenih u važne fiziološke funkcije kao što su: regulacija apetita, učešće u inflamatornim i imunološkim procesima, učešće u metabolizmu glukoze i lipida, u održavanju kardiovaskularne homeostaze i u reproduktivnoj funkciji organizma.

Za utvrđivanje/dijagnostikovanje gojaznosti najčešće se koriste antropometrijska merenja, kojima se vrši procena telesnog sastava. Najčešće se mere telesna masa, telesna visina, debljina kožnih nabora, obim struka, dijametar ekstremiteta, a primenom odgovarajućih jednačina dobijaju se podaci o veličini masne i bezmasne mase tela (12).

Indeks telesne mase (ITM) (engl. body mass index, BMI)

Na osnovu preporuka Svetske Zdravstvene Organizacije vrednosti BMI između 25 i 29.9 kg/m² odgovaraju prekomernoj telesnoj masi (predgojaznost), dok gojaznost karakterišu vrednosti BMI iznad 30 kg/m².

Obim struka

Merenjem obima struka utvrđuje se veličina intraabdominalnog masnog tkiva tj. masnih depoa. Uočeno je da se sa povećanjem obima struka povećava rizik za nastanak brojnih poremećaja, naročito sistema krvnih sudova i srca, npr. kod muškaraca kada je obim struka preko 94 cm, a kod žena 80 cm.

Masno tkivo nije samo pasivni izvor slobodnih masnih kiselina, već aktivni endokrini i parakrini organ koji luči brojne medijatore - adipokine, kao što su: faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1-beta, adiponektin, rezistin, serumski amiloid A-3 (SAA3), alfa 1-kiseli glikoprotein, pentaksin-3, inhibitorni faktor migracije makrofaga, antagonist receptora interleukina-1, angiotenzinogen, inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1), leptin, visfatin, vaskularni endotelni faktor rasat (VEGF) (13). Pomenuti adipociti učestvuju u različitim metaboličkim procesima, uključujući regulaciju unosa hrane, ponašanje u ishrani, vaskularni tonus, metabolizam masti, utiču na energetske ravnoteže i osetljivost na insulin. Adiponektin i leptin imaju povoljan efekat na energetske ravnoteže, delovanje insulina i vaskulaturu, dok npr. prekomerna produkcija masnih kiselina, TNF- α , interleukina 6 (IL-6) i rezistina nepovoljno utiče na insulinsku aktivnost. Kod osoba sa gojaznošću prisutna je neravnoteža u adipokinskom profilu, sa povećanim sklonošću ka razvoju metaboličkih poremećaja, metaboličkog sindroma i izmenjenoj insulinskoj osetljivosti.

Gojaznost i leptin

Smatra se da je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak gojaznosti genetska predispozicija, ali identifikacija gena koji su uključeni u nastanak gojaznosti još uvek nije potpuno utvrđena. S obzirom na to da je koncentracija leptina povećana

u krvi gojaznih osoba i proporcionalna telesnoj masi, istraživan je gen za leptin. Koncentracija leptina je značajno veća kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene osobe i smanjuje se sa smanjenjem kalorijskog unosa. Leptin je hormon proteinske prirode, kodiran genom gojaznosti (ob), sintetiše se pretežno u belom masnom tkivu, ali se nalazi i u drugim tkivima, placenti, mlečnoj žlezdi, jajnicima, skeletnim mišićima, hipofizi i drugim. Nivo leptina u cirkulaciji pozitivno odražava veličinu masnog tkiva i saopštava mozgu status skladištenja energije. Jedra hipotalamusa u centralnom nervnom sistemu jesu mesta u kojima leptin ispoljava većinu svojih efekata na energetske metabolizam (14).

Leptin ima brojne sistematske efekte: utiče na smanjenje unosa hrane, povećava energetske potrošnje, smanjuje metaboličku efikasnost, takođe utiče na metabolizam glukoze i masti, sintezu glikokortikoida i insulina, a smatra se da učestvuje i u inflamatornom odgovoru. Leptin ispoljava efekat mesta, pretpostavlja se da je to zbog njegove sposobnosti da promoviše ekspresiju anoreksigenih neuropeptida i da smanjuje oreksigenu ekspresiju u hipotalamusu. Leptin ima važnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze, neuroendokrinih i imunoloških funkcija, kao i metabolizma glukoze, lipida, kostiju (15,16).

Signalni put leptina ukršta se sa signalnim putem insulina i zajedno utiču na regulaciju apetita, unos hrane i potrošnju energije. Postojanje odgovarajućih količina masnih naslaga i koncentracije leptina smanjuju potrebu organizma za unosom masne hrane, a omogućavaju potrošnju energije putem neuroendokrinih osa i autonomne aktivnosti. Ekspresija i nivoi cirkulišućeg leptina pokazuju cirkardijalne fluktuacije, a takođe se menjaju zavisno od stanja uhranjenosti (17,18). Kod ljudi je koncentracija leptina u krvi veća noću nego tokom dana. Post ili izlaganje hladnoći sprečavaju proizvodnju i oslobađanje leptina, dok hranjenje ili gojaznost povećavaju nivo leptina.

Leptin je protein (16 kDa), uglavnom ga proizvode adipociti, pa i pripada grupi adipocitokina ili adipokina, a ima dvostruku ulogu kao hormon i citokin. Kao hormon utiče na više endokrinih funkcija organizma i metabolizam kostiju, pored svoje ključne funkcije u modulaciji energetske homeostaze kroz mehanizme koji uključuju i termoregulaciju. Kao citokin leptin podstiče inflamatorne odgovore u organizmu. Moglo bi se reći da povišen nivo cirkulišućeg leptina kod gojaznih osoba značajno doprinosi inflamaciji niskog intenziteta (19), koja čini ove pojedince podložnijim za razvoj kardiovaskularnih bolesti, diabetes mellitus tipa 2, degenerativnih bolesti i dr. poremećaja. Suprotno, smanjen nivo leptina, kao kod pothranjenih osoba, povezan je sa povećanim rizikom od infekcije i smanjenim ćelijskim imunološkim odgovorom.

Gojazne osobe pokazuju visok nivo ekspresije leptina u masnom tkivu i imaju viši nivo leptina u cirkulaciji, pri čemu veća koncentracija leptina ne uspeva da smanji višak masnog tkiva, što ukazuje na moguću razvoj rezistencije na leptin. Mehanizmi koji postoje u osnovi rezistencije na leptin mogu uključivati poremećaj leptinske signalizacije u hipotalamičkim i drugim neuronima CNS-a i oštećen transport leptina kroz krvno-moždanu barijeru. Ekspresija odgovarajućih receptora (ObR) na T ćelijama, B ćelijama, monocitima i makrofagima ukazuje na potencijalnu ulogu leptina u urođenom i stečenom imunološkom odgovoru (20).

Takođe, leptin ima proupalna svojstva. Gojaznost je prepoznata kao hronično inflamatorno stanje niskog stepena

i proupalni citokini doprinose razvoju insulinske rezistencije. Rezultati nekih ispitivanja pokazali su prisustvo pozitivne korelacije između ekspresije leptina u masnom tkivu i markera upale, pa se čini da je okruženje u masnom tkivu takvo da hiperleptinemija ima potencijal da pospeši zapaljenje i indirektno utiče na metabolizam adipocita (21). Koncentracija cirkulišućeg leptina je u opsegu od 0.2 do 5 nmol (3-8 ng/ml). Osim polnih steroida, nivo leptina regulišu i drugi faktori kao što je insulin, glikokortikoidi, kateholamini i citokini.

Gojaznost i adiponektin

Adiponektin je protein od 244 amino kiseline koji se sekretuje u masnom tkivu, ali suprotno drugim adipokinima, njegova koncentracija je niža kod gojaznih osoba. Osim u masnom tkivu prisustvo adiponektina je potvrđeno i u drugim ćelijama, osteoblastima, ćelijama parenhima jetre, miocitima, epitelnim ćelijama i ćelijama placente. Adiponektin povećava osetljivost tkiva na insulin, ima antiaterogena i antiinflamatorna svojstva (22). Sintezu adiponektina regulišu insulin i insulinu sličan faktor rasta-1.

Adiponektin povećava osetljivost na insulin u jetri i skeletnim mišićima i na taj način ostvaruje antidijabetičku ulogu. Njegova glavna uloga u skeletnim mišićima je da povećava njihovu osetljivost na insulin, povećava potrošnju energije i oksidaciju masnih kiselina, regulacijom aktivacije proteina kinaze. Pored toga, reguliše snagu kontrakcije mišića kontrolišući koncentraciju kalcijuma, utiče na razvoj i održavanje mišićne mase, povezan je sa oksidativnim putevima i energetskim metabolizmom, reguliše upalu i oksidativni stres delujući kao regulator fenotipa makrofaga M1 i M2, stimuliše autofagiju i ima neuroprotektivni efekat tokom fizičke aktivnosti (23,24). Deluje tako što citoplazmatske GLUT4 transportere pomera ka plazma membrani, čime se olakšava preuzimanje glukoze u ćelije tj. tkiva.

Rezistin luče makrofagi i infiltrirajući monociti u belom masnom tkivu (25). Rezistin reguliše proizvodnju proinflamatornih citokina i ima ulogu u energetskoj homeostazi glukoze u mišićima (26). Ali takođe, utiče na taloženje lipida u skeletnim mišićima i smanjuje sposobnost mišića da apsorbuju masne kiseline.

Gojaznost i gastrointestinalni trakt

Gastrointestinalni trakt, najveći endokrini organ, luči važne crevne hormone kao što su grelin, holecistokinin, peptid YY (PYY) i peptid-1 sličan glukagonu (GLP-1) koji imaju važnu ulogu u metabolizmu i održavanju telesne težine. Pomenuti hormoni regulišu metabolizam koji koordinira apetit, varenje, apsorpciju i deponovanje hranljivih sastojaka. Glavna uloga crevnih hormona je da pospešuju apsorpciju hranljivih sastojaka, a imaju i veoma važnu ulogu u kontroli lučenja insulina. Inkretini su hormoni koji neke ćelije u crevima proizvode i luče u krvotok tokom obroka. Najvažniji inkretini su peptid-1 sličan glukagonu (GLP-1) i glukozo zavisni insulinotropni polipeptid (GIP), oba imaju efekat glukozno zavisnog oslobađanja insulina iz β -ćelija pankreasa. Dalje, GLP-1 zajedno sa povećanim nivoom insulina smanjuje sekreciju glukagona iz α -ćelija pankreasa. Tako za vreme obroka povećanje nivoa inkretina pomaže, glukozo zavisnim mehanizmom, oslobađanje insulina i sniženje glukagona,

postizujući bolju kontrolu glikemije tzv. „inkretinski efekat“, koji se prekida nakon 2-5 minuta enzimom di-peptidil-peptidazom IV (DPP-IV) (27). Peptid YY luče L-ćelije crevne sluzokože ileuma i debelog creva i pripada familiji neuropeptida Y (NPY) zajedno sa polipeptidom pankreasa. Inhibira crevne kontrakcije, sekreciju pankreasa i želuca i smanjuje apetit. Nivo peptida YY u krvi raste posle obroka i ostaje visok nekoliko sati što ukazuje na njegovu ulogu kao faktora sitosti. Putem krvi dospeva do nukleusa arkuatasa u hipotalamusu gde deluje na neurone i inhibira oslobađanje NPY smanjujući glad (28).

Mikrobiota takođe utiče na telesnu težinu. Milijarde mikroba u crevima doprinose određivanju ukupne težine organizma, direktno utičući na varenje i metabolizam supstrata koji se unose hranom, kao i na količinu šećera, masti i proteina koje creva apsorbuju. Mikroorganizmi koji kolonizuju gastrointestinalni trakt nisu inertni već su aktivni učesnici interakcija između gastrointestinalnog trakta i neuro-imuno-endokrinog sistema. Mikrobiota debelog creva proizvodi nekoliko metabolita, od kojih mnogi moduliraju aktivnost okolne populacije enteroendokrinih ćelija domaćina. Promene u crevnom mikrobnom sastavu kod ljudi povezane su sa gojaznošću (29). Kod gojaznih ispitanika menja se odnos između dve bakterijske grupe koje dominiraju u ljudskom crevu, Firmicutes i Bacteroidetes, s relativnim povećanjem broja prvih na štetu drugih. Razlike u ekstrakciji kalorija iz supstanci koje se unose hranom mogu zavisti od sastava crevne mikrobiote. Takođe, tokom gubitka telesne težine dolazi do obnavljanja normalnog crevnog mikrobimnog sastava, što potvrđuje vezu između mikrobiote i gojaznosti (30).

Uloga gojaznosti u razvoju kardiovaskularnih oboljenja

Razvoj kardiovaskularnih komplikacija (kardiomiopatija, bolest koronarnih arterija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, moždani inzulit i dr.) povezanih sa gojaznošću doprinosi visokoj stopi morbiditeta i mortaliteta (31).

U organizmu gojaznih osoba nagomilane naslage masnog tkiva vrše mehanički pritisak na krvne sudove, što opterećuje i otežava rad srčanog mišića. Takođe, usled gojaznosti, povećava se i površina tela pa je potrebna veća količina krvi za perfuziju. Tako se u organizmu sa prekomernim masnim naslagama, zbog povećanih metaboličkih potreba, povećavaju volumen cirkulišuće krvi i srčani minutni volumen. Kod gojaznih osoba minutni volumen srca se povećava na račun količine krvi koja se ispušava iz srca pri kontrakciji, ali je zbog povećane simpatičke aktivnosti povećana i frekvencija srčanih kontrakcija. Pa usled povećanog volumena krvi dolazi do dilatacije i povećanja napetosti zida leve komore, što uzrokuje i njenu hipertrofiju (32). Zatim, masne ćelije koje se nagomilavaju između mišićnih vlakana, mogu urokovati i degeneraciju kardiomiocita, što uzrokuje poremećaje u sprovođenju signala u samom miokardu. Npr. više od 2/3 obolelih od koronarne srčane bolesti je gojazno ili ima povećanu telesnu masu.

Gojaznost je povezana sa pojavom rane ateroskleroze, npr. pojavi aterosklerotskih lezija koronarnih krvnih sudova doprinose različiti mehanizmi koji prate gojaznost, kao što su povećan simpatički tonus, povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, povećan intravaskularni volumen, inflamacija, promene u koncentraciji lipoproteina. Takođe, kod gojaznih osoba česta je pojava povišenog arterijskog pritiska (33, 34, 35).

Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) ubrzava ateroskleroza tako što indukuje ekspresiju molekula adhezije (vaskularni CAM-1, međućelijski CAM-1, monocitni hemotaktični protein-1 i selektin-E) u endotelnim i vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama. Interleukin-6 utiče na povećanje koncentracije fibrinogena, kao i broja i aktivnosti trombocita i na taj način se povećava rizik za nastanak intravaskularnih koaguluma. Takođe, IL-6 povećava ekspresiju molekula adhezije i aktivaciju sistema renin-angiotenzin, što može uzrokovati pojavu zapaljenja vaskularnih zidova i razvoja preateromatoznih lezija (36). Masno tkivo je značajno mesto produkcije angiotenzinogena i angiotenzina 2 i drugih faktora koji stimulišu sekreciju aldosterona, a koji ima ulogu u patogenezi arterijske hipertenzije kod gojaznih osoba.

Uloga gojaznosti u razvoju dijabetes mellitus-a

Kao posledica gojaznosti, naročito abdominalnog tipa, razvija se diabetes mellitus tip 2, npr. kod ukupnog broja obolelih od d.m. tip 2, 80-90% obolelih je gojazno. Činioci koji doprinose razvoju d.m. jesu abdominalna gojaznost, godine života, loše životne navike, pušenje cigareta, mala fizička aktivnost, povećani unos masne hrane i dr (37, 38).

Rezistencija na insulin je stanje u kome je poremećen odgovor tkiva na uticaj insulina tj. stanje u kome insulin ne ostvaruje svoje biološke efekte. Rezistencija na insulin predstavlja defekt u signalnoj transdukciji insulina tj. podrazumeva nesposobnost ciljnih tkiva da odgovore na dejstvo insulina, čak i na fiziološke koncentracije insulina u cirkulaciji. Insulinska rezistencija se može razviti na nivou pre vezivanja insulina za receptore, na nivou receptora za insulin ili zbog poremećaja u signalnom putu za insulin tj. nakon vezivanja insulina za receptor. Ključni adipokini uključeni u razvoj insulinske rezistencije su: rezistin, adiponektin, TNF- α , IL-6, visfatin, SAA3 i PAI-1 (39).

Gojaznost i poremećaj metabolizma masti

Vrlo često je u organizmu gojaznih osoba prisutan poremećaj metabolizma lipida, praćen većom koncentracijom triacilglicerola i holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL), kao i smanjenom koncentracijom holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL) (40, 41). Proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9 (engl. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9) je enzim uključen u metabolizam holesterola/lipoproteina kroz regulaciju LDL receptora. Naime, PCSK9 se vezuje za LDL receptore i stimuliše njihovu degradaciju u lizozomima. Na taj način se smanjuje dostupnost LDL receptora na površini ćelije i posledično se povećava nivo LDL-a u serumu. Nivo PCSK9 je povećan kod gojaznih i kod osoba sa d.m. tip 2 (41).

Gojaznost i oksidativni stres

Masno tkivo ima važnu ulogu u proizvodnji reaktivnih radikala ili reaktivnih kiseoničkih vrsta (engl. reactive oxygen species, ROS). Brojni su izvori reaktivnih kiseoničkih vrsta i oksidativnog stresa kod gojaznih: hiperglikemija, hiperleptinemija, neadekvatna antioksidantna odbrana, povećan nivo lipida u mišićima, povećan nivo formiranja slobodnih radikala, promene funkcija mitohondrija, endotelna disfunkcija, hronična

inflamacija i dr. Povećanje ROS u masnom tkivu povezano je sa povećanom ekspresijom NADPH oksidaze i smanjenom ekspresijom antioksidantnih enzima, npr. superoksid dismutaze (SOD), katalaze i drugih. Uklanjanje reaktivnih radikala vrši se enzimskim i neenzimskim antioksidansima, ali povećanje telesne težine može uticati na smanjenje antioksidantnog kapaciteta plazme.

Postoje brojni dokazi o povećanom oksidativnom stresu u masnom tkivu kod gojaznih osoba, što čini osnovu za poremećaj sekrecije adipokina i razvoj metaboličkog sindroma (42, 43). Oksidativni stres nastaje usled neravnoteže između nivoa reaktivnih vrsta kiseonika u odnosu na antioksidantni kapacitet organizma što rezultira nagomilavanjem proizvoda oksidacije. Oksidativni stres može biti jedan od glavnih mehanizama koji stoje u osnovi pratećih morbiditeta povezanih sa gojaznošću kao što su ateroskleroza, insulinska rezistencija, d.m. tip 2, maligne bolesti i dr.

Više mehanizama je uključeno u razvoj oksidativnog stresa u stanju gojaznosti. Prvo, hipertrofirani adipociti mogu da izazovu lokalnu hipoksiju usled povećane potrošnje kiseonika. Lokalna hipoksija utiče na povećanje količine ROS, naročito superoksid anjon radikala i smanjenje nivoa antioksidantnih enzima, superoksid dismutaze (SOD) i katalaze u adipocitima. Hipoksija masnog tkiva dovodi do disfunkcije mitohondrija, pojačane sekrecije proinflamatornih citokina (TNF- α , IL-1 β , i IL-6) i aktivacije nukleusnog faktora κ B (44). Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) je citokin koji utiče na inflamatorni odgovor, imuni sistem, apoptozu adipocita, utiče na metabolizam lipida, povećanje lipogeneze u jetri i oksidativni stres. Takođe, povećana količina reaktivnih radikala utiče na aktivaciju nukleusnog faktora κ B (NF κ B; engl. nuclear factor κ B), a aktiviranjem NF- κ B se pokreće kaskada lučenja proinflamatornih citokina (45).

U akumuliranom masnom tkivu se sintetišu i luče proinflamatorni citokin, kao što su TNF- α , IL-1, IL-6, koji stimulišu stvaranje reaktivnih radikala kiseonika i azota od strane makrofaga i monocita. Nastale reaktivne vrste stimulišu dalje oslobađanje proinflamatornih citokina i ekspresiju adhezivnih molekula i faktora rasta (npr. faktor rasta vezivnog tkiva, faktor rasta sličan insulinu (IGF-1), faktor rasta poreklom iz trombocita, adhezioni molekul vaskularnih ćelija) kroz redoks osetljive transkripcione faktore, posebno NF- κ B i NADPH oksidazu (46). Vodoni peroksid takođe stimuliše ekspresiju IL-4 i IL-6 i citokinsku sekreciju pomoću apurinske/apirimidinske-endonukleaze/redoks faktora-1 (APE/Ref-1) zavisnog puta (47).

Povećana proizvodnja reaktivnih kiseoničkih radikala u mitohondrijama nastaje u uslovima povećane koncentracije glukoze i masnih kiselina u adipocitima, čija povećana količina dovodi do izmena u redoks potencijalu sekretornih puteva i utiče na koncentraciju i sekreciju pojedinih adipokina. Samo oslobađanje reaktivnih radikala iz masnog tkiva u krvotok remeti sekreciju insulina u pankreasu i učestvuje u patogenezi ateroskleroze i hipertenzije (48). Pokazano je da je stanje gojaznosti povezano sa nastankom niske hronične sistemske inflamacije u masnom tkivu (32, 49). Na stanje inflamacije utiče i aktiviranje urođenog imunološkog sistema kod masnog tkiva koje promovise proinflamatorni status i oksidativni stres dovodeći do sistemskog odgovora. Aktuelno je mišljenje da inflamacija masnog tkiva kod gojaznih osoba ima važnu ulogu u patogenezi komplikacija povezanih sa gojaznošću.

Kod gojaznosti, tokom hiperglikemije, unutarćelijsko preopterećenje glukozom povećava glikolizu i Krebs-ov ciklus generišući porast HADH++H+ i FADH2 i dovodi do povećane proizvodnje superoksida na kraju oksidativne fosforilacije. Povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi doprinosi stvaranju superoksid anjon radikala u mitohondrijskom lancu transporta elektrona inhibicijom translokacije adeninskih nukleotida. Konjugovane masne kiseline su podložne oksidaciji, podstiču stvaranje radikala i pojačavaju akumulaciju nus-proizvoda oksidacije. Različite studije ukazuju na postojanje uzajamne veze između nivoa različitih markera sistemskog oksidativnog stresa i akumulacije masti (50).

Leptin takođe ima važnu ulogu u oksidativnom stresu izazvanom gojaznošću. Aktivira nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidazu i indukuje proizvodnju reaktivnih intermedijera kao što su H2O2 i hidroksilni radikal. Leptin takođe stimuliše proizvodnju proupalnih citokina i smanjuje aktivnost ćelijskog antioksidantnog enzima paraoksonaze-1 (51,52).

Gojaznost je povezana sa višim koncentracijama angiotenzina II koji promovise oksidativni stres u vaskulaturi kroz nekoliko mehanizama, uključujući aktivaciju nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaze, formiranje superoksid anjon radikala i proizvodnju H2O2 (53).

Prekomerno nagomilavanje masnog tkiva može uzrokovati oštećenje ćelija zbog pritiska od strane masnih ćelija. To uzrokuje veću proizvodnju citokina: TNF- α , IL-1, IL-6 koji dovode do nastanka reaktivnih radikala u tkivima, čime se povećava i stepen lipidne peroksidacije. Takođe, ovi citokini stimulišu proizvodnju reaktivnih radikala kiseonika i azota u monocitima i makrofagnim ćelijama. Povećana koncentracija citokina može biti odgovorna za pojačan oksidativni stres.

Gubitak kilograma i smanjenje telesne težine stimulatino utiče na aktivnost antioksidantnih enzima kod gojaznih osoba (54). Takođe, na aktivnost ovih enzima utiče svakodnevni unos vitamina koji učestvuju u antioksidantnoj odbrani organizma. Kod gojaznih osoba neadekvatne koncentracije vitamina i minerala uzrokuju poremećaje antioksidantne odbrane. Tačnije, utvrđeno je da je porast BMI povezan sa niskim nivoom karotenoida, vitamina C i vitamina E. Odgovarajuća unutarćelijska antioksidantna odbrana neophodna je za održavanje ravnoteže antioksidanasa i prooksidanasa u tkivima. Nedostatak vitamina i minerala može doprineti slabljenju antioksidantne odbrane u patogenezi gojaznosti.

Verovatno je da neadekvatna antioksidantna odbrana zavisi od više različitih faktora: gojazni pojedinci moguće unose manje antioksidanata hranom, poput voća i povrća, kao

i da je kod gojaznih osoba prisutan visok stepen nedostatka mikroelemenata. Naravno da nedostatak minerala i vitamina može nepovoljno uticati na antioksidantnu odbranu. Takođe, nizak nivo karotenoida, vitamina E, askorbinske kiseline, vitamina A, cinka su često prisutne kod gojaznih pojedinaca.

Hronično zapaljenje niskog stepena kod gojaznih je još jedan važan izvor oksidativnog stresa. Medijatori ranog inflamatornog odgovora TNF- α , IL-6, IL-8 i IL-1 u prekomernoj su koncentraciji kod gojaznih osoba i utiču na povećavaju aktivnosti nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaze i proizvodnju superoksid anjona.

Najčešće su gojaznost i koncentracija C-reaktivnog proteina u pozitivnoj korelaciji (55). C-reaktivni protein se koristi kao marker zapaljenja. Prisutan je u pentamernoj i monomernoj izoformi, koje imaju različite aktivnosti i funkcionalne karakteristike. Disocijacija pentamernog oblika u monomernu formu se dešava na mestima zapaljenja i monomerni oblik tada učestvuje u lokalnom inflamatornom odgovoru. Takođe, CRP učestvuje u brojnim fiziološkim i patofiziološkim procesima, kao što su: aktivacija sistema komplementa, fagocitoza, apoptoza, oslobađanje azot oksida (NO), biosinteza raznih citokina, posebno proinflamatornih citokina (TNF-, MCP-1, IL-6). Osim toga veruje se da CRP stimuliše proces hemotakse i usmeravanja (regutacije) cirkulišućih belih krvnih ćelija ka mestu zapaljenja (56).

Oksidativni stres i inflamacija koji se javljaju kod gojaznih mogu izazvati oštećenje DNK i inhibirati mehanizme popravljanja DNK, što dovodi do povećanja učestalosti mutacija i mogućeg uticaja na ekspresiju gena. Oštećenje DNK povezano sa gojaznošću može pospešiti rast karcinoma favorizovanjem proliferacije i migracije ćelija karcinoma i rezistencije na apoptozu (57, 58).

ZAKLJUČAK

Porast prevalencije gojaznosti utiče na celokupno javno zdravlje stanovništva, jer pojava nezaraznih bolesti i morbiditet povezan sa gojaznošću utiču na dužinu životnog veka i nameću velika (ekonomska i druga) opterećenja zdravstvenim službama i celokupnoj društvenoj zajednici. Takođe, porast učestalosti gojaznosti u populaciji mladih i adolescenata predstavlja značajan faktor rizika za zdravlje. Veoma je važno pratiti učestalost pojave gojaznosti i njenog uticaja na razvoj hroničnih nezaraznih bolesti i očekivani životni vek zbog razvoja i primene strategija za sprečavanje povećanja broja gojaznih osoba.

LITERATURA

1. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) . Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.

4. Pekmezović T, Kisić Tepavčević D, Miljuš D, G Marić. Nacionalni podaci vezani za epidemiju gojaznosti u Srbiji. *Epidemija gojaznosti u Srbiji. Urednik akademik Dragan Micić. Beograd. Srpska akademija nauka i umetnosti* 2017.
5. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116670406. doi: 10.1177/2050312116670406. PMID: 27708778; PMCID: PMC5034461.
6. Sipetić S, Bjegović-Mikanović V, Vlajinac H, Marinković J, Janković S, Terzić Z et al. The burden of disease preventable by risk factor reduction in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(5):445-51. doi: 10.2298/vsp111024049s. PMID: 23789282.
7. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* 2022;8(3):420-444. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010; Aziz T,
9. Hussain N, Hameed Z, Lin L. Elucidating the role of diet in maintaining gut health to reduce the risk of obesity, cardiovascular and other age-related inflammatory diseases: recent challenges and future recommendations. *Gut Microbes* 2024;16(1):2297864. doi: 10.1080/19490976.2023.2297864. PMID: 38174551; PMCID: PMC10773664.
10. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril* 2017;107(4):833-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104. PMID: 28292617.
11. Haberka M, Okopień B, Gašior Z. Obesity, ultrasound indexes of fat depots and lipid goal attainment in patients with high and very high cardiovascular risk: A novel approach towards better risk reduction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(2):123-33. doi: 10.1016/j.numecd.2015.10.012. PMID: 26830392.
12. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020;2020:6134362. doi: 10.1155/2020/6134362. PMID: 32566274; PMCID: PMC7281819.
13. Sierawska O, Sawczuk M. Interaction between Selected Adipokines and Musculoskeletal and Cardiovascular Systems: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci* 2023;24(24):17287. doi: 10.3390/ijms242417287. PMID: 38139115; PMCID: PMC10743430.
14. Seth M, Biswas R, Ganguly S, Chakrabarti N, Chaudhuri AG. Leptin and obesity. *Physiol Int* 2020;107(4):455-468. doi: 10.1556/2060.2020.00038. PMID: 33355539.
15. Park HK, Ahima SR. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64(1): 24-34, doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004;
16. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040).
17. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301(4):E567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011. PMID: 21791620; PMCID: PMC3191548;
18. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab* 2019;754-764. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y. PMID: 32694767.
19. Puhalo Sladoje D, Kisić B, Mirić D. The Monitoring of Protein Markers of Inflammation and Serum Lipid Concentration in Obese Subjects with Metabolic Syndrome. *J Med Biochem.* 2017;36(4):366-374. doi: 10.1515/jomb-2017-0009. PMID: 30581334; PMCID: PMC6294090.
20. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017;35:71-84. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001. PMID: 28285098.
21. Tsuchiya H, Fujio K. Emerging role of leptin in joint inflammation and destruction. *Immunol Med* 2022;45(1):27-34. doi: 10.1080/25785826.2021.1948689. PMID: 34362290.
22. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.
23. Martinez-Huenschullan SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal Muscle Adiponectin Induction in Obesity and Exercise. *Metabolism* 2020; 102:154008.
24. Puhalo Sladoje D, Čančar O, Marić V, Kisić B, Pavlović D, Čančar V. Participation of adinopektin in low affinity inflammation in obese people. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55 Special Suppl, pp S1 - S1121.
25. de Oliveira dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(5):2639.
26. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30:72-130.
27. Wu Y, He H, Cheng Z, Bai Y, Ma X. The Role of Neuropeptide Y and Peptide YY in the Development of Obesity via Gut-brain Axis. *Curr Protein Pept Sci* 2019;20(7):750-758. doi: 10.2174/1389203720666190125105401. PMID: 30678628.
28. Noor J, Chaudhry A, Batool S, Noor R, Fatima G. Exploring the Impact of the Gut Microbiome on Obesity and Weight Loss: A Review Article. *Cureus.* 2023;15(6):e40948. doi: 10.7759/cureus.40948. PMID: 37503494; PMCID: PMC10368799.
29. Isolauri E. Microbiota and Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:95-105. doi: 10.1159/000455217. PMID: 28346926;
30. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T et al. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From

- Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2023;15(10):2236. doi: 10.3390/nu15102236. PMID: 37242119; PMCID: PMC10223302.
31. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973. PMID: 33882682; PMCID: PMC8493650.
 32. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* 2021;128(7):951-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093. PMID: 33793327; PMCID: PMC8026272.
 33. Clayton TL, Fitch A, Bays HE. Obesity and hypertension: Obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS). *Obes Pillars* 2023; 8:100083. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100083. PMID: 38125655; PMCID: PMC10728712.
 34. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J* 2023; 17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282. PMID: 38186879; PMCID: PMC10768772.
 35. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* 2019;98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011. PMID: 30399375.
 36. Puhalo Sladoje D, Čančar O, Čančar V, Kisić B. Waist circumference as a predictor of atherosclerosis. *Turkish Journal of Biochemistry* 2019; XXVII Balkan Clinical Laboratory Federation Meeting BCLF 2019. XXX. National Congress of the Turkish Biochemical Society TBS 2019.
 37. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med* 2019; 17(1):348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8. PMID: 31640727; PMCID: PMC6805293;
 38. Kojta I, Chacina M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020; 12(5): 1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998.
 39. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, Thivel D, Lac G, Benson AC. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res* 2018;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578. PMID: 28974138; PMCID: PMC6023062.
 40. Su X, Peng D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr;503:128-135. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.015. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981585,
 41. Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocr Rev* 2022;43(3):558-582. doi: 10.1210/edrv/bnab035. PMID: 35552680; PMCID: PMC9113161
 42. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 11;22(4):1786. doi: 10.3390/ijms22041786. PMID: 33670130; PMCID: PMC7916866.
 43. Puhalo Sladoje D, Mandić A, Čančar V. Myeloperoxidase (MPO) Activity Study in Obese and Subjects with Metabolic Syndrome. 2021; XXVIII Balkan Clinical Laboratory federation meeting and XIII national conference of Clinical Laboratory Vol. 35, 2021S.
 44. Seyedsadjadi N, Grant R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)* 2020; 10(1):15. doi: 10.3390/antiox10010015. PMID: 33375428; PMCID: PMC7824370.
 45. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
 46. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603; PMCID: PMC10178199.
 47. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 16(1): 378-400.
 48. Gui J, Li Y, Liu H, Guo LL, Li J, Lei Y et al. Obesity-and lipid-related indices as a risk factor of hypertension in mid-aged and elderly Chinese: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2024; 24(1):77. doi: 10.1186/s12877-023-04650-2. PMID: 38245677; PMCID: PMC10800050.
 49. Puhalo Sladoje D, Kisić B, Mandić A, Čančar V. Myeloperoxidase (MPO) activity study in obese and subjects with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological equipment* 2022; 36 (S1), S22-S59 BCLF/BSCL 2021 Sofia.
 50. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12. PMID: 28585204.
 51. Fortuño A, Bidegain J, Baltanás A, Moreno MU, Montero L, Landecho MF, et al. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. *J Hypertens*. 2010; 28(9):1944-50. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833c21af. PMID: 20577124;
 52. López-Acosta O, Cristóbal-García M, Cardoso-Saldaña G, Carvajal-Aguilera K, El-Hafidi M. Smooth Muscle Cells from a Rat Model of Obesity and Hyperleptinemia Are Partially Resistant to Leptin-Induced Reactive Oxygen Species Generation. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(3):728. doi: 10.3390/antiox12030728. PMID: 36978976; PMCID: PMC10045401.
 53. Domenico Di M, Pinto F, Quagliuolo L, Contaldo M, Settembre G, Romano A et al. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:540. doi: 10.3389/fendo.2019.00540.
 54. Ramezanipour M, Jalali M, Sadrzade-Yeganeh H, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Bagheri M, Emami SS. The effect of weight reduction on antioxidant enzymes and their association with dietary intake of vitamins A, C and E. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(7):744-9. doi: 10.1590/0004-2730000003206. PMID: 25372584.
 55. Puhalo Sladoje D. Koncentracija regulatora apetita i adipocitokina u plazmi adolescenata sa gojaznošću i/ili metaboličkim sindromom. *Doktorska disertacija* 2018.
 56. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, Nkhata KJ, Bishayee A. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med*. 2023 ;57(1):28-42. doi: 10.4132/jptm.2022.11.14. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36647284; PMCID: PMC9846011.
 57. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5):1146. doi: 10.3390/ijms20051146. PMID: 30845725; PMCID: PMC6429223.
 58. Lazarus E, Bays HE. Cancer and Obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars* 2022; 3:100026. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100026. PMID: 37990728; PMCID: PMC10661911.

METABOLIZAM FRUKTOZE - PATOGENI POTENCIJAL MALOG MOLEKULA

KORESPONDENT

Dijana Mirić
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica
miric.dijana@gmail.com

AUTORI

Dijana Mirić¹, Bojana Kisić¹, Dragana Pavlović², Ilija Dragojević¹, Dragana Puhalo Sladoje²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Zadnjih je decenija porasla upotreba fruktoze u ishrani, i u isto vreme je u svetu porastao broj slučajeva gojaznosti, metaboličkog sindroma, dijabetesa, nealkoholne bolesti jetre. U ovom preglednom članku prezentovan je metabolizam fruktoze, njegove karakteristike i savremena saznanja o mehanizmima kontrole u cilju pronalaženja odgovora na koji način ovaj mali molekul ispoljava patogeni efekat. Kada je prisutna u malim, fiziološkim količinama fruktoza deluje protektivno na glikoregulacione mehanizme. S druge strane, dugotrajna izloženost suprafiziološkim količinama fruktoze stvara uslove za razvoj određenih patoloških stanja. Tada se intenzivira lipogeneza, što dovodi do dislipidemije, intenzivira se glukoneogeneza i nastaju hiperglikemija i kompenzatorna hiperinsulinemija, a dolazi do blokiranja insulinske signalizacije preko IP3K/Akt. Metabolisanjem velike količine fruktoze stvaraju se uslovi za inflamaciju, poremećaj redoks balansa i pad sinteze makroenergetskih jedinjenja. Najverovatnije je da su sposobnost jetre da metaboliše velike količine fruktoze i nepostojanje autoregulatornih i hormonskih mehanizama kontrole odgovorni za ispoljavanje patogenog potencijala fruktoze.

ENGLISH

FRUCTOSE METABOLISM - THE PATHOGENIC POTENTIAL OF A LITTLE MOLECULE

Dijana Mirić¹, Bojana Kisić¹, Dragana Pavlović², Ilija Dragojević¹, Dragana Puhalo Sladoje²

¹ Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Faculty of Medicine, University in East Sarajevo, Foča, Bosnia and Hercegovina

SUMMARY

In recent decades, the use of fructose in diet has increased worldwide, and coincided with increase of obesity, metabolic syndrome, diabetes, and non-alcoholic liver disease. This review presents molecular aspects of fructose metabolism, its characteristics and contemporary knowledge about control mechanisms in order to answer how this small molecule can exert pathogenic effects. When present in small, physiological amounts, fructose actually exerts protective glycoregulatory effects. However, long-term exposure to supraphysiological amounts of fructose creates conditions for the development of certain pathological states. In such conditions, lipogenesis is intensified causing dyslipidemia, gluconeogenesis is also intensified leading to hyperglycemia and compensatory hyperinsulinemia, while insulin signaling through IP3K/Akt is blocked. Moreover, exposure to high fructose levels can induce inflammation, redox balance disruption and a decline in energy synthesis. It is most likely that the ability of the liver to metabolize large amounts of fructose and the absence of autoregulatory and hormonal control mechanisms are responsible for pathogenic potential of fructose.

UVOD

U zadnjih tridesetak godina povećan je broj osoba sa prekomernom telesnom težinom, metaboličkim sindromom, dijabetesom tipa 2 (T2DM) i nealkoholnom bolešću jetre (NFLD), kako u svetu tako i kod nas [1, 2, 3, 4]. U isto vreme je porasto svakodnevni unos masti [5], i smanjena je fizička aktivnost kao vid potrošnje energije u organizmu [6]. Iako postoji trend smanjenja šećera u ishrani, njihova zastupljenost, kao izvora metaboličke energije, globalno je i dalje visoka, dok svakodnevno konzumiranje zaslađenih napitaka povećava incidencu T2DM, nezavisno od gojaznosti [7].

Šećer fruktoza već par decenija unazad izaziva brojne kontraverze u medicinskoj i nemedicinskoj javnosti. U vreme kada je porasla globalna svest o potrebi kontrole unosa šećera u organizam zbog povezanosti sa gojaznošću, metaboličkim sindromom, T2DM, NFLD, i svim komplikacijama koje ova stanja mogu izazvati, fruktoza se pojavila kao razumna, prirodna, bezbedna i relativno jeftina alternativa saharozi i glukozu kao zaslađivačima. Više od trideset godina u konditorske proizvode, voćne sokove, gazirane bezalkoholne i energetske napitke, odnosno u preko 70% različitih prehrambenih proizvoda, kao zaslađivač se dodaje fruktoza, najčešće u obliku visoko koncentrovanog glukozno-fruktoznog kukuruznog sirupa (HFCS).

Pre desetak godina je objavljeno da izoenergetska zamena glukoze ili saharoze fruktozom u toku 2 - 10 nedelja dovodi do značajnog ublažavanja postprandijalnog skoka glikemije i insulinemije, posebno kod osoba sa predijabetesom i T2DM, bez uticaja na koncentraciju triglicerida [8]. Usledila je uredba Regulacione Komisije EU od 2013. godine kojom je dozvoljeno da proizvodi u kojima je najmanje 30% glukoze i/ili saharoze zamenjeno fruktozom sadrže tvrdnju da „konzumiranje hrane koja sadrži fruktozu dovodi do manjeg porasta glukoze u krvi u poređenju sa hranom koja sadrži saharozu ili glukozu“ [9]. Međutim, kasnije studije nisu potvrdile kliničku relevantnost uticaja dugoročne supstitucije glukoze ili saharoze fruktozom na biohemijske i metaboličke parametre [10], dok su druge studije, eksperimentalne, opservacione, intervencione i meta analize, ukazivale na brojne negativne zdravstvene efekte konzumiranja većih količina slobodne fruktoze, kao i proizvoda sa HFCS [1, 11, 12, 13].

Čovek je oduvek, kroz milenijume svoje evolucije konzumirao fruktozu. Jedina razlika je što su prethodne generacije svakodnevno unosile 15 - 20 grama fruktoze, dok se u današnje vreme u zemljama Zapada konzumira čak 80 - 100 grama. Imajući sve to u vidu, kao i činjenicu da se njen metabolizam razlikuje od metabolizma glukoze, pokušaćemo da osvetlimo specifičnosti puteva metabolisanja fruktoze u cilju boljeg razumevanja posledica koje po zdravlje može imati njihov disbalans. Razumevanje mehanizama pomoću kojih fruktoza može doprineti nastanku metaboličkih poremećaja može biti od koristi za razvoj novih dijagnostičkih, preventivnih i terapijskih strategija.

Digestija fruktoze

Fruktoza je prost šećer, monosaharid, iz grupe ketoheksosa, i sa izuzetkom reproduktivnog sistema, njen značaj u metabolizmu drugih tkiva je dugo bio zanemaran. Pa ipak, činjenica je da naše ćelije metabolisu fruktozu, doduše

varijabilnim intenzitetom. Naš organizam ima ograničene sposobnosti sinteze fruktoze, i glavina ovog šećera u metabolizmu potiče iz egzogenih izvora: hrane i različitih napitaka. Procenjeni dnevni unos fruktoze na globalnom nivou je 25 - 50 grama, a u zemljama Zapada je čak 80 - 100 grama [7, 10]. Prirodni izvori, voće i povrće sadrže slobodnu fruktozu, kao i fruktozu u sklopu složenih šećera levana i inulina, ali su količine fruktoze zapravo veoma male u poređenju sa težinom samog ploda. Suvo voće sadrži 30 - 40% šećera, dok med sadrži i više od 40% fruktoze, koja se nalazi kako u obliku disaharida saharoze, tako i slobodna. U današnje vreme značajni izvori fruktoze su beli konzumni šećer, saharoza, koja sadrži 50% fruktoze i 50% glukoze, i HFCS, koji se koristi u konditorskoj industriji, i naročito kao zaslađivač bezalkoholnih pića. HFCS se dobija delimičnom hidrolizom kukuruznog skroba i sadrži 42 - 55% slobodne fruktoze [14].

Peroralno uneta slobodna fruktoza nepromenjena dolazi u tanko crevo, dok fruktoza iz saharoze nastaje u tankom crevu nakon intraluminale hidrolize. Proces hidrolize saharoze se odigrava na četkastoj membrani duodenalnih i jejunalnih enterocita, dejstvom jedne integralne α -glukozidaze, Saharaze-Izomaltaze. Enzim razgrađuje saharozu do molekula glukoze i molekula fruktoze. Genski deficit Saharaze-Izomaltaze je relativno čest među narodima Arktičkog kruga, i povezan je sa boljim kardiometaboličkim performansama bez obzira na generalno visok unos masti u populaciji [15], pa se pretpostavlja da bi inhibicija ovog enzima mogla poboljšati glikemijsku kontrolu.

Za razliku od složenih šećera i glukoze, fruktoza ne izaziva sitost, već pojačava kalorijski unos. Ona stimuliše autonomne i endokrine reakcije, koje smanjuju cefaličnu fazu insulinskog puta u gustativnim ćelijama, smanjujući proizvodnju insulina pankreasa. Pored toga, konzumiranje fruktoze, za razliku od glukoze, dovodi do povećane gladi i želje za jelom jer fruktoza smanjuje koncentraciju insulina, leptina i peptida sličnog glukagonu, a povećava nivo grelina u serumu nakon obroka. Zbog toga što insulin i leptin, i eventualno grelin, funkcionišu kao ključni signali u centralnom nervnom sistemu za dugoročnu regulaciju energetske bilansa, pad koncentracije insulina i leptina u krvi uz povećanje koncentracije grelina može dovesti do povećanog unosa kalorija i povećanja telesne mase [16].

Fruktoza i GLUT transporteri

Brzina apsorpcije fruktoze iz tankog creva je nekoliko puta sporija od glukoze. Razlog tome je što se kroz apikalnu membranu enterocita glukoza prenosi i aktivnim transportom i olakšanom difuzijom, dok se apsorpcija fruktoze bazira samo na olakšanoj difuziji, posredstvom glukoznog transportera 5 (GLUT5) [17]. Pri normalnom unosu fruktoze istovremeno prisustvo glukoze u himusu ubrzava apsorpciju fruktoze [18]. Interesantno je da u fiziološkim uslovima sinteza GLUT5 ima cirkadijalni ritam: dostiže jedan manji pik između 09 - 12h i jedan značajno veći pik u predvečernjim časovima, između 16 - 19 h [19].

Izvesna količina apsorbovane fruktoze zadržava se i odmah oksidiše u enterocitima. Najpre se dejstvom Fruktokinaze fruktoza fosforiliše u fruktozo-1-fosfat, a zatim se odvija fruktoliza, na način koji će biti objašnjen kasnije. Reakcija fosforilacije fruktoze u enterocitima je značajna ne samo kao uvod u fruktolizu, već i zbog toga što se tako smanjuje

koncentracija slobodne fruktoze u citoplazmi enterocita i stvara se difuzioni gradijent za dalje funkcionisanje GLUT5-zavisnog transporta fruktoze iz himusa. Kada je unos fruktoze umeren (≤ 1 g/kg telesne težine), ona se u enterocitima pretvara u glukozu, dok visok unos fruktoze dovodi do jake indukcije GLUT5 ali ne i GLUT2 transportera, čime se povećava koncentracija fruktoze i katabolizam u citosolu enterocita [20].

Koliko će se fruktoze oksidovati u enterocitima, zavisi od količine prisutne u himusu. Bez obzira na kvantitet, fruktoliza u enterocitima ima izuzetan regulatorni značaj [21]. Metaboliti koji nastaju fruktolizom u enterocitu difunduju iz citoplazme u jedro, i delujući na ekspresiju GLUT5 gena indukuju sintezu novih molekula transportera. O kom konkretnom metabolitu fruktolize je reč, za sada nije najjasnije. Međutim, da sintezu GLUT5 transportera na genskom nivou indukuje njegov sopstveni supstrat potvrđuju i studije sa aktinomycinom-D i cikloheksamidom [22]. Kod miševa sa defektom gena za Fruktokinazu izlaganje visokim količinama fruktoze ne izaziva pojačanu sintezu GLUT5 u enterocitima, dok in vitro izlaganje ćelija tankog creva fruktozi pojačava sintezu mRNK za GLUT5 [23]. Navedene studije sugerisu da konstantno izlaganje enterocita velikim količinama fruktoze povećava broj raspoloživih GLUT5 transportera, što dalje ubrzava apsorpciju i povećava dostupnost fruktoze u organizmu [24], odnosno da se na nivou tankog creva pri konstantnom unosu suprazioloških količina fruktoze uspostavlja mehanizam pozitivne povratne sprege.

Neapsorbovana fruktoza narušava barijernu funkciju creva

Svakako da mehanizmi koji funkcionišu na nivou enterocita imaju značajnu ulogu u regulaciji količine fruktoze koja će post-apsorptivno zapljusnuti jetru i druge organe. Možda na taj način treba posmatrati i neugodne manifestacije povremenog preteranog unosa fruktoze. Naime, povremeni unos velikih količina fruktoze može lako premašiti kapacitet GLUT5 transportera, naročito kada je istovremeno unos glukoze mali. U tom slučaju neapsorbovana fruktoza dospeva u debelo crevo, gde predstavlja supstrat za dejstvo crevnih bakterija. U tom procesu nastaju gasovite supstance koje nadražuju crevnu mukozu, kao što su vodonik, metan, i ugljen-dioksid. S obzirom da je osmotski aktivna, neapsorbovana fruktoza dovodi do osmotskog opterećenja i distenzije tankog i debelog creva, što sve zajedno uzrokuje određene gastrointestinalne simptome, kao što su bol u stomaku, nadimanje i dijareja. Dokazi sugerisu da konzumiranje 25-50 g fruktoze po obroku (ekvivalentno >500 mL HFCS-zaslađenog bezalkoholnog pića) dovodi do pojave navedenih simptoma kod oko 50% zdravih odraslih osoba [25]. Slični simptomi se javljaju i kod intolerancije fruktoze.

Pri malom unosu fruktoze oko 90% ovog šećera se metaboliše u samim enterocitima, dok se svega 10% metaboliše u hepatocitima [26]. U tom procesu u enterocitima nastaju kratkolančane masne kiseline (butirat, propionat i acetat), koje difunduju u himus i povoljno deluju na vrstu i broj bakterija crevnog mikrobioma. Kod unosa velikih količina fruktoze dosta šećera ostaje u himusu. Neapsorbovana fruktoza i njeni metaboliti negativno utiču na crevni mikrobiom jer se smanjuje koncentracija kratkolančanih masnih kiselina,

i dolazi do promena u njegovom sastavu. Prekomerni unos fruktoze dovodi do povećanja populacije Gram-negativnih bakterija, što dovodi do povećanja nivoa endotoksina, koji povećavaju permeabilnost creva, aktivišu crevne makrofage i dovode do inflamacije sluzokože creva. Dugotrajno izlaganje enterocita fruktozi ima za posledicu i smanjenu ekspresiju određenih proteina. Tako dolazi do smanjene sinteze pojedinih proteina tesnih veza, okcludina, kladina-1 i kladina-4, zatim proteina adherentne spojnice, α -katenina i E-kadherin, kao i plakoglobina dezmozoma i α -tubulina enterocita [27]. Ovakvo stanje otvara put ulasku bakterijskog endotoksina u portnu venu, kojom dolazi do jetre i aktivise rezidencijalne makrofage. Aktivacija Kupferovih ćelija odvija se preko kruškastih TLR-4 receptora, što indukuje stvaranje kiseoničkih oksidansa i inflamatornih citokina stimulisanjem NF- κ B, i na taj način doprinosi upali jetre i steatozi [28].

Preuzimanje fruktoze iz cirkulacije

Pri fiziološkom unosu fruktoze glavina apsorbovanog šećera ne podleže fosforilaciji u enterocitu, već se olakšanom difuzijom pomoću GLUT2 transportera izbacuje kroz bazolateralnu membranu enterocita u intersticijum. Fruktoza se zatim portnim krvotokom transportuje do jetre. Koncentracija fruktoze u krvi između obroka je obično niska, i iznosi oko 0.04 mmol/L, ali se višestruko povećava nakon obroka bogatog fruktozom ili saharozom, i dostiže 0.18 - 2.72 mmol/L [29]. Ako se peroralno unese samo slobodna fruktoza, a ne saharoza, tada neće biti post-apsorptivnog porasta glikemije, iz prostog razloga što glukoza nije ni uneta, a fruktozemija se ne može meriti istim metodama kao glikemija. Zato je bespredmetno tvrditi da fruktoza ima nizak glikemijski indeks. Osim toga, fruktoza ne stimuliše ćelije pankreasa da sintetišu i luče insulin, kao što to čini glukoza, tako da je i skok insulinemije neposredno nakon ingestije čiste fruktoze vrlo mali.

Za razliku od glukoze, nakon obroka se fruktoza veoma brzo uklanja iz cirkulacije. Oko 70% fruktoze krvi preuzima jetra i to već u prvoj pasaži. Manje količine fruktoze preuzimaju ćelije masnog tkiva, mišići i bubrezna kora, dok ostala tkiva, sa izuzetkom enterocita, metabolisu vrlo malo ili uopšte ne metabolisu fruktozu. U sva tkiva fruktoza ulazi pomoću GLUT2 transportera olakšanom difuzijom [21]. GLUT2 transporteri služe i za unos glukoze hepatocite, s tom razlikom što im je afinitet za glukozu (Km -17 mM) veći nego za fruktozu (Km-76 mM) [30]. Ovaj tip transportera ne podleže kontroli insulinom, tako da ulazak fruktoze u ćelije pomoću GLUT2 zavisi od koncentracionog gradijenta. Kao i kod ulaska fruktoze u enterocite kroz GLUT5 transporter, tako se i u slučaju ulaska kroz GLUT2 transporter u tkiva koncentracioni gradijent stvara fosforilacijom fruktoze i njenom metaboličkom transformacijom.

Iako konkurišu za isti transporter fruktoza zapravo stimuliše transport glukoze u hepatocite. Naime, produkt fosforilacije fruktoze, fruktozo-1-fosfat, antagonizuje inhibiciju Glukokinaze, koju inače vrši regulatorni protein glukokinaze (GKRP), što ubrzava stvaranje glukoze 6-fosfata. Novosintetisani glukoze-6-fosfat zatim stimuliše Glikogen sintazu (zaduženu za glikogenezu), dok fruktozo-1-fosfat inhibiše glikogenolitički enzim Glikogen fosforilazu. Zbog toga dolazi do intenzivnijeg uklanjanja glukoze iz citoplazme

hepatocita u vidu glikogena, stvara se difuzioni gradijent za glukozu što omogućava ulazak novih molekula glukoze preko GLUT2 transportera.

Oksidacija fruktoze u ćelijama - Fruktoliza

Iako su glukoza i fruktoza hemijski srodni šećer, njihovi metabolički putevi nisu identični. Oksidacija fruktoze (fruktoliza) i oksidacija glukoze u tkivima se razlikuju, pa se tako razlikuju i proizvodi ovih procesa. Kao što će se videti, bez obzira na aerobne uslove fruktolizom se stvaraju značajne količine mlečne kiseline - laktata, koja je prekursor za sintezu triglicerida, tako da je fruktoza lipogenija od svih drugih metabolički relevantnih šećera u našem organizmu [31]. Osim toga, fruktoliza generiše energetske krizu u ćeliji, dok glikoliza generalno popunjava energetske depoe.

Sama činjenica da jetra preuzima 70% fruktoze iz cirkulacije ukazuje da ovaj organ ima centralno mesto u metabolisanju fruktoze. Najznačajniji metabolički put fruktoze je fruktoliza. To je oksidacioni proces koji se odvija u citoplazmi. Nakon ulaska u hepatocit fruktoza se najpre fosforiliše, čime se podiže na viši energetski nivo, sposoban za dalje reakcije, i s druge strane, time se sprečava slobodan izlazak šećera iz ćelije zato što je ćelijska membrana nepropustljiva za fosfatne estere. Za razliku od drugih tkiva, jetra ima više enzima koji fosforilišu šećere. Tako uz Heksokinazu i Glukokinazu hepatocit ima na raspolaganju i Fruktokinazu, i od aktivnosti upravo tog enzima zavisi brzina odvijanja fruktolize.

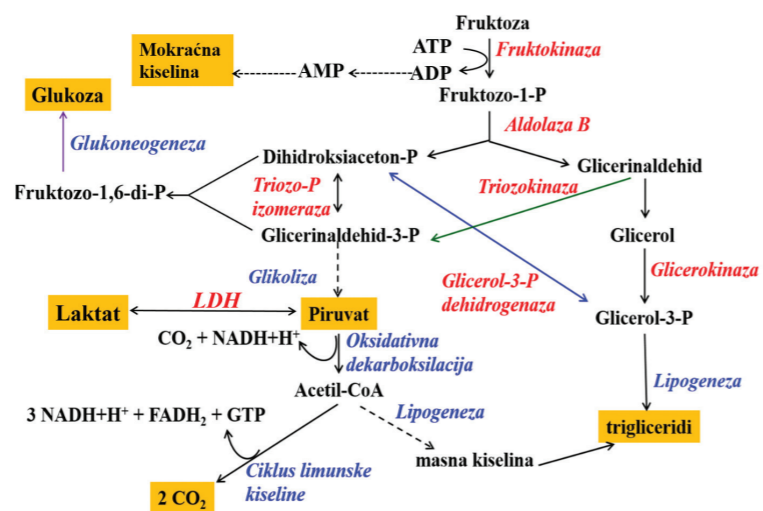
Fruktoza se nakon ulaska u hepatocite fosforiliše pomoću ATP-a u fruktozo-1-fosfat, dejstvom Fruktokinaze. Nastali fruktozo-1-fosfat se zatim nehrolitički cepa na dihidroksiaceton-fosfat i gliceraldehid, dejstvom Aldolaze B. Dihidroksiaceton-fosfat je intermedijer u glikolizi, dok gliceraldehid nije. Dihidroksiaceton-fosfat se zato odmah uključuje u glikolizu, nakon što se dejstvom Triozofosfat izomeraze prevede u gliceraldehid-3-fosfat. I gliceraldehid nastao iz fruktoze može da se uključi u metabolizam glukoze kada se fosforiliše u gliceraldehid-3-fosfat dejstvom Triozokinaze. Najveća količina gliceraldehid-3-fosfata i dihidroksiaceton-fosfata se obrnutom aldolaznom reakcijom uključuju u glukoneogenezu, a sintetisani glukozo-6-fosfat se defosforiliše i glukoza se oslobađa u cirkulaciju. Ovu zadnju reakciju glukoneogeneze u jetri katalizuje Glukozo-6-fosfataza.

U glikolitičkom putu će se gliceraldehid-3-fosfat dalje oksidovati u piruvat, od kojeg će nastati acetyl-CoA, koji će se konačno oksidovati do ugljen dioksida u ciklusu limunske kiseline. Redukovani koenzimi nastali u ovim oksidacijama će se reoksidovati u respiratornom lancu, dajući nove makroenergetske veze ATP-a. U slučaju nastanka veće količine acetyl-CoA stvorice se uslovi za sintezu masnih kiselina de novo. Gliceraldehid poreklom iz fruktoze može da se uključi i u sintezu glikogena. Oksidacijom fruktoze svakodnevno dobijamo oko 10% kalorija. Oko 15 - 18% peroralno unete fruktoze se pretvara u glikogen, 29 - 58% u glukozu, a ostalo u laktat i

masne kiseline. Glukoza i laktat se zatim normalno koriste za dobijanje energije u svim ćelijama.

Fruktoza deluje u ćeliji i na genskom nivou. Ona stimuliše ekspresiju enzima iz svog metabolizma, Fruktokinaze, Aldolaze B, ekspresiju pojedinih glikolitičkih enzima - Fosfofruktokinaze-1 i Piruvat kinaze, kao i Glukozo-6-fosfataze, enzima iz glukoneogeneze. Smatra se da su ovi efekti posredovani faktorom transkripcije koji reaguje na šećere - ChREBP [30]. ChREBP reguliše i ekspresiju gena za GLUT5 i Triozokinazu. Transkripcionu aktivnost ChREBP smanjuju glukagon i AMP, dok ksilulozo-5-fosfat i glukozo-6-fosfat aktivišu ChREBP [32].

Za razumevanje patogenog dejstva fruktoze potrebno je naglasiti i to da metabolizam ovog šećera zaobilazi glavnu regulatornu reakciju glikolize, reakciju u kojoj se glukozo-6-fosfat preko fruktozo-6-fosfata konvertuje u fruktozo-1,6-disfosfat. Navedenu reakciju katalizuje Fosfofruktokinaza-1, glavni regulatorni enzim glikolitičkog puta. Aktivnost ovog enzima se povećava kada dođe do pada produkcije energijom bogatih jedinjenja u ćeliji, i obratno, enzim inhibišu veće količine energijom bogatih jedinjenja, na primer adenzin-trifosfat (ATP) i fosfoenolpiruvat. Dakle, dok je metabolizam glukoze negativno regulisan na nivou Fosfofruktokinaze-1, dotle se fruktoza neometano uključuje u glikolitički put. I ne samo to, fruktoza može nekontrolisano da proizvodi glukozu, glikogen, laktat, i piruvat, a obezbeđujući i glicerol i masne kiseline fruktoza se može bez naročite kontrole uključiti i u lipogenezu.



Grafikon 1 - Fruktoliza i proizvodi koji nastaju

Fruktokinaza i sinteza mokraćne kiseline

Fruktokinaza ima brojne prednosti u odnosu na Heksokinazu: njen afinitet prema supstratu je za red veličine veći, njena aktivnost ne zavisi od energetske statusa ćelije, ona je inducibilna supstratom (aktivnost u jetri drastično raste nakon izlaganja visokim dozama supstrata) [33], ona ne podleže alosterijskoj inhibiciji produktom reakcije, insulin nema uticaj na njenu gensku ekspresiju. Iz tih razloga je fosforilacija fruktoze Fruktokinazom 10 puta brža od fosforilacije glukoze Heksokinazom ili Glukokinazom.

Navedene osobine Fruktokinaze omogućavaju jetri da preuzme iz krvi i fosforiliše velike količine fruktoze. Osim Fruktokinaze, još dva enzima su karakteristična za fruktolizu - Aldolaza B i Triozokinaza/FMN ciklaza. U eksperimentalnim uslovima se aktivnost sva tri enzima smanjuje za 50% u roku od 48 - 72 sata nakon prestanka konzumiranja fruktoze [33].

U reakciji koju katalizuje Fruktokinaza nastaje fruktozo-1-fosfat i troši se jedna makroenergetska veza ATP-a po molu supstrata. Tada od ATP-a nastaje adenzin difosfat (ADP). Što su veće količine fruktoze u hepatocitu - brža je reakcija, odnosno stvaraju se veće količine fruktozo-1-fosfata. Ali tada dolazi i do nagomilavanja ADP-a, koji će, ako se ubrzo ne refosforiliše, spontanom defosforilacijom preći u adenzin monofosfat (AMP). Nagomilani AMP stimuliše Adenzin deaminazu, pa nastaju veće količine hipoksantina, od kojeg zatim delovanjem Ksantin oksidoreduktaze nastaju i veće količine mokraćne kiseline. Osim u hepatocitima, fruktozom-indukovana sinteza mokraćne kiseline odigrava se i u enterocitima. Duodenum inače ima važnu ulogu u sintezi i eliminaciji mokraćne kiseline; oko 30% ukupne mokraćne kiseline se izlučuje fecesom [20].

Da opterećenje fruktozom izaziva pojačanu produkciju mokraćne kiseline i kod dece i kod odraslih pokazano je primenom rastvora fruktoze (1g/kg za odrasle i 0.5 g/kg za decu), kada je u roku od 60 minuta došlo do skoka urikemije [34]. Brojni eksperimentalni i klinički radovi potvrđuju da je povećan unos fruktoze povezan sa stvaranjem većih količina mokraćne kiseline [29, 35, 36]. Sama po sebi je ova činjenica bitna ne samo za osobe koje imaju giht, već ima širi patofiziološki značaj. Naime, reakcija defosforilacije ADP-a u AMP je spontana, pa prema tome je ireverzibilna. Odigravanje ove reakcije samnjuje raspoloživost ADP-a za eventualnu refosforilaciju u ATP, i dovodi do energetske krize u ćeliji. Samo neke od posledica ovakvog stanja su mitohondrijalni stres, stimulacija Gama-glutamil transferaze i akumulacija triglicerida u hepatocitima, odnosno razvoj hepatične steatoze.

Fruktoza kao promotor lipogeneze

Lipogeneza (sinteza masnih kiselina de novo) se odvija u citoplazmi, mahom hepatocita i adipocita. U tom procesu se od malih gradivnih blokova - acetyl-CoA sintetiše palmitinska kiselina, koja se zatim može produžiti za 2 ugljenikova atoma u stearinsku kiselinu. Sintetisane masne kiseline se koriste za sintezu triglicerida, ali i za druge biohemijske procese. Lipogeneza se odvija kada u ćeliji postoje uslovi za to: dovoljna količina primarnih gradivnih blokova - acetyl-CoA, dovoljno ATP-a, i naravno, funkcionalni set enzima uključenih u ovaj proces: Acetyl-CoA karboksilaza, multienzimski kompleks Sintaza masnih kiselina, Elongaza, Stearoil-CoA desaturaza.

Fiziološke količine fruktoze se potpuno metabolišu u jetri ne izazivajući pritom bilo kakve poremećaje. Nefiziološke količine fruktoze, pogotovo pri dugotrajnom izlaganju, dovode do NAFLD, dislipidemije, visceralne gojaznosti i insulinske rezistencije, pokazujući da fruktoza ima značajan lipogeni potencijal. Eksperimentalne i kliničke studije pokazuju pozitivnu povezanost konzumiranja većih količina fruktoze i pojave NAFLD [20, 37, 38, 39]. Kao što je navedeno, oksidacijom fruktoze nastaju gradivni elementi za sintezu masnih kiselina de novo kao i za sintezu triglicerida.

Fruktolizom direktno nastaje supstrat lipogeneze, acetyl-CoA, dok glicerol-3-fosfat, neophodan za sintezu triglicerida, nastaje iz dihidroksiaceton-fosfata dejstvom Glicerol-3-fosfat dehidrogenaze. Izgleda da se i u ovom slučaju razvija pozitivna povratna sprega: veće količine fruktoze transportovane u hepatocit intenziviraju fruktolizu, koja sa svoje strane obezbeđuje veće količine supstrata za lipogenezu. Lipogenezom se uklanjaju degradacioni produkti fruktolize, čime se stvara koncentracioni gradijent da kroz GLUT2 nove količine fruktoze budu transportovane u ćeliju.

Sinteza lipida i lipidima srodnih jedinjenja je, između ostalog, pod kontrolom sterol-regulatornih elemenata i proteina koji vezuju sterol regulatorne elemente (SREBP). Postoje 3 izoforme ovih transkripcionih faktora: SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2, koje imaju različite uloge u sintezi lipida. In vivo studije sugerišu da je SREBP-1c uključen u sintezu masnih kiselina i insulin-zavisnu metabolizam glukoze, dok je SREBP-2 relativno specifičan za sintezu holesterola. Izostava SREBP-1a je uključena u oba puta.

Poznato je da se glavni transkripcioni regulatorni faktor u lipogenezi, SREBP-1c, aktivise nakon vezivanja insulina za receptor. Međutim, fruktoza može povećati sintezu i aktivnost SREBP-1c i nezavisno od insulina [30]. Transkripcioni faktor SREBP-1c zatim aktivise gene većeg broja enzima uključenih u de novo lipogenezu. Povećanje nivoa SREBP-1c fruktozom je ipak manje u odnosu na efekat koji izazivaju glukoza ili saharoza [40]. Međutim, ekspresiju gena lipogenih enzima, Acetyl-CoA karboksilaze i Sintaze masnih kiselina, kao i ekspresiju ChREBP transkripcionog faktora, trostruko jače indukuje fruktoza, nego glukoza [40]. Smatra se da fruktoza pojačava ekspresiju gena lipogenih enzima preko ChREBP transkripcionog faktora [30], bilo direktno, bilo preko intermedijera glikolitičkog puta. Osim toga, fruktoza smanjuje ekspresiju gena koji kodiraju enzime uključene u oksidaciju masnih kiselina u hepatocitima, što dodatno povećava akumulaciju lipida u jetri [27]. I supstrat koji nastaje u lipogenezi, malonil-CoA, je negativni regulator aktivnosti Karnitin-aciltransferaze-1, enzima neophodnog za karnitinski ciklus kojim se dugolančana masna kiselina transportuje u mitohondrije radi β -oksidacije.

Neto-dejstvo fruktoze na metabolizam masti u jetri jeste da prevladavaju sintetski procesi masnih kiselina i triglicerida nad kataboličkim, oksidacionim procesima. Koncentracija triglicerida u serumu raste pri peroralnom unosu velikih količina fruktoze [41]. Masne kiseline nastale lipogenezom u jetri zatim vrše recilaciju monoacil- i diacilglicerida iz remnant hilomikrona, i acilaciju glicerol-3-fosfata. Nastaju trigliceridi koji ulaze u sastav lipoproteina veoma male gustine (VLDL) koji se sekretuju u cirkulaciju. Ova klasa lipoproteina nastaje tako što se najpre sintetiše glavni strukturni protein VLDL-a, Apo-B100, a zatim se za njega vezuju masti, pretežno onih 25 - 50 grama triglicerida koliko se svakodnevno sintetiše u jetri. Zbog toga je potrebno da lipogeneza, sinteza triglicerida i Apo-B-100 budu usklađene. Insulin deluje kao regulator sinteze i sekrecije VLDL-a, tako što indukuje razgradnju ApoB 100 ograničavajući postprandijalnu sekreciju VLDL-a [30]. U uslovima intenzivne lipogeneze sinteza ApoB-100 je takođe pojačana [41], a usled prisustva lipida u hepatocitima razgradnja ovog proteina je inhibisana [39]. Zbog toga se ApoB-100 nagomilava u endoplazmatskom retikulumu hepatocita, što može izazivati inflamatornu reakciju. Međutim, glavna posledica akumulacije ApoB-100 je aktivacija ChREBP i SREBP-

1c, transkripcijskih faktora koji će nezavisno od insulina dalje pojačati lipogenezu i glukoneogenezu iz degradacionih produkata fruktolize.

Iako postoje brojni eksperimentalni i klinički dokazi da je suprafiziološki unos fruktoze povezan sa hiper- i dislipidemijom, efekti takvog unosa nisu sveobuhvatno razjašnjeni. Već izvesno vreme se razmatra uloga fruktozom-indukovane endotoksemije i inflamacije u nastanku NAFLD. Rezidencijalni makrofagi jetre - Kupferove ćelije imaju važnu ulogu u inflamatornom odgovoru. Fruktosa može da utiče na metabolički fenotip ovih makrofaga, u smislu intenzivnije glikolize. 2-deoksi-glukoza, inhibitor glikolize, takođe blokira proizvodnju inflamatornih citokina, TNF- α i IL-6 u makrofagima [28]. Uz intenzivniju glikolizu fruktoza prisutna su suprafiziološkim količinama u aktivisanim makrofagima intenzivira i oksidativnu fosforilaciju, i sintezu pro-inflamatornih citokina, što stvara uslove za produkciju veće količine kiseoničkih i drugih oksidansa.

TNF- α ima značajnu ulogu u nastanku oštećenja jetre izazvanog fruktozom, kao i razvoju insulinske rezistencije. Povećan nivo TNF- α u jetri, nastao zbog povećane crevne permeabilnosti i endotoksemije, stimuliše lipogene enzime i akumulaciju lipida. Nakon vezivanja TNF- α za njegov receptor u hepatocitima aktivira se kaspaza-2, i indukuje se ekspresija lipogenih gena uključujući SREBP1, gena za Acetil-CoA karboksilazu i Sintazu masnih kiselina, čime se stimuliše lipogeneza de novo i povećava steatoza jetre [28, 38].

Fruktosa i insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija je poremećaj biološkog odgovora ciljnih tkiva kada na stimulaciju insulinom ne dolazi do adekvatnog preuzimanja glukoze iz cirkulacije ili se na stimulaciju insulinom smanjuje broj insulinskih receptora u tkivima. Insulinska rezistencija otežava uklanjanje glukoze iz cirkulacije, što dovodi do kompenzatornog povećanja proizvodnje insulina od strane β -ćelija pankreasa i hiperinsulinemije. Metaboličke karakteristike insulinske rezistencije su hiperglikemija, dislipidemija, hiperurikemija, povećanje inflamatornih markera, endotelna disfunkcija, hipertenzija i protrombotičko stanje. Glavna posledica insulinske rezistencije je T2DM, koji, kako se procenjuje, obično nastaje nakon 10 do 15 godina insulinske rezistencije.

Sve češće se postavlja pitanje da li je visok unos šećera, a posebno fruktoze, putem hrane direktno odgovoran za razvoj insulinske rezistencije i T2DM. Odgovor, ili bar jedan njegov deo, svakako treba potražiti u specifičnosti metabolizma fruktoze.

Generalne karakteristike metabolizma fruktoze su da on ne podleže mehanizmima autoregulacije, ni regulacije insulinom, (zbog čega se fruktoliza odvija mnogo brže nego glikoliza), kao i da se u metabolizmu fruktoze vrlo lako stvaraju odnosi sa karakteristikama pozitivne povratne sprege. Fruktosa stimuliše ekspresiju enzima sopstvenog metabolizma, pojedinih glikolitičkih enzima kao i Glukoza-6-fosfataze, koji je zadnji enzim glukoneogeneze zadužen za stvaranje slobodne glukoze u hepatocitu. Osim toga, fruktolizom nastaju trioze koje se uključuju prvenstveno u glikolizu, od čega se jedan deo usmerava u sintezu laktata i masnih kiselina, a najveći deo u glukoneogenezu. Pri većem unosu fruktoze nastaje više gradivnih elemenata za glukoneogenezu, odnosno iz fruktoze

nastaje više glukoze u jetri, tim pre što fruktoliza ne podleže autoregulacionim mehanizmima. Novosintetisana glukoza izlazi u cirkulaciju i doprinosi hiperglikemiji i patološkom OGTT testu. Hiperglikemija zauzvrat stimuliše α -ćelije pankreasa i nastaje reaktivna hiperinsulinemija.

Molekularni mehanizmi insulinske rezistencije izazvane fruktozom se intenzivno istražuju. Studije pokazuju da mehanizmi insulinske rezistencije uslovljene fruktozom zavise od tkiva i od pola. Recimo, u pogledu ovih mehanizama postoji razlika između jetre, masnog tkiva i mišića. Delujući na ekspresiju gena fruktoza u hepatocitima izaziva drastičan pad količine IRS-2 adapterskog molekula uključenog u transdukciju signala nakon vezivanja insulina za receptor; u jetri, ali i u masnom tkivu fruktoza inhibiše intracelularnu signalizaciju insulina posredovanu inozitol-3-fosfat kinazom/Akt (IP3K/Akt), dok u mišićima smanjuje ekspresiju GLUT4 transportera, čija funkcija zavisi od insulina [42]. Intracelularna signalizacija pomoću IP3K/Akt preovladava u fitiološkim uslovima, i odgovorna je za preuzimanje glukoze, sintezu glikogena, sintezu masti i aktivaciju endotelne eNOS [43]. Inhibiciju IP3K/Akt signalizacije i insulinsku rezistenciju hepatocita mogu da indukuju i ceramidi - složeni kondenzacioni produkti masne kiseline i serina, čija je sinteza pojačana pri većem unosu fruktoze [44].

Unos velikih količina fruktoze u organizam izaziva izraženo taloženje masti, posebno u predelu stomaka. Fruktosa dovodi do akumulacije masti u adipoznom tkivu stimulišući ekspresiju lipogenih gena i potiskivanjem lipolitičkog enzima - Adipozne triglicerid lipaze, izazivajući tako visceralnu gojaznost. Uvećano visceralno masno tkivo počinje da proizvodi inflamatorne citokine zbog slobodnih masnih kiselina i/ili endotoksina (proisteklih iz narušene crevne barijere) posredovane aktivacijom kruškastih TLR-4, što zatim pojačava infiltraciju makrofaga u masno tkivo. Na ovaj način, aktivacija inflamatornih i lipogenih puteva izazvanih unosom velikih količina fruktoze zajednički doprinose akumulaciji masti i supresiji insulinske signalizacije u masnom tkivu.

Treba napomenuti da čovek može i da sintetiše jednu malu količinu fruktoze, koristeći glukoza kao polazno jedinjenje. Sinteza se odvija kroz dvostepene reakcije u tzv. poliolskom putu glukoze. U prvoj reakciji glukoza se pomoću NADPH+H⁺ redukuje u sorbitol dejstvom Aldoza reduktaze, a zatim se sorbitol oksiduje u fruktozu dejstvom Sorbitol dehidrogenaze. Ovaj drugi enzim koristi oksidovani NAD⁺ kao koenzim. Endogena sinteza fruktoze je naročito izražena u testisima, jajnicima, jetri i sočivu. U hiperglikemiji je ovaj put intenziviran, pa se procenjuje da kod dijabetesa oko 30% glukoze iz cirkulacije bude konvertovano u fruktozu u navedenim organima kao pokušaj regulacije glikemije [45]. S obzirom da u reakciji Sorbitol dehidrogenaze dolazi do stvaranja redukovanog NADH+H⁺, očigledna posledica je pojava viška redukcionih ekvivalenata u ćeliji, odnosno reduktivni stres, koji ima inhibitorno dejstvo na ciklus limunske kiseline [32]. U hroničnoj hiperglikemiji raste afinitet Aldoza reduktaze za glukoza, i veća količina glukoze se metaboliše kroz poliolski put. Sintetiše se više sorbitola, koji ne može da izađe iz ćelije. Nagomilavanje sorbitola u sočvnim ćelijama dovodi do osmotskog nagomilavanja vode, bubrenja ovih ćelija i zamućenja sočiva. Smatra se da je hiperprodukcija sorbitola jedan od glavnih uzroka ranog razvoja katarakte kod dijabetičara.

ZAKLJUČAK

Kada se detaljnije ispituju karakteristike metabolizma fruktoze, može se dati odgovor na mnoga pitanja o pozitivnim i negativnim efektima koje ima ovaj šećer. Kada je prisutna u malim, fiziološkim količinama fruktoza je moćan regulator sinteze glikogena i preuzimanja glukoze u jetru. Međutim, dugotrajna izloženost suprafiziološkim količinama fruktoze

intenzivira lipogenezu i dovodi do dislipidemije, intenzivira glukoneogenezu, razvija se hiperglikemija, kompenzatorna hiperinsulinemija, inflamacija, poremećaj redoks balansa u ćelijama, pad makroenergetskih jedinjenja i pojačava se sinteza mokraćne kiseline. Veruje se da su sposobnost jetre da metaboliše velike količine fruktoze i nepostojanje autoregulatornih i hormonski uslovljenih mehanizama kontrole fruktolize odgovorni za negativne zdravstvene efekte koje metaboliisanje ovog šećera može da ima po organizam čoveka.

LITERATURA

1. Ilic I, Ilic M, Kocic S. Dietary habits and diabetes mellitus prevalence in men and women: National Health Survey in Serbia. *Biol Life Sci Forum* 2021; 6(1):34.
2. Grujić V, Dragnić N, Radić I, Harhaji S, Susnjević S. Overweight and obesity among adults in Serbia: results from the National Health Survey. *Eating Weight Disord* 2010; 15(1-2), e34-e42.
3. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: After the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? *Curr Obes Rep* 2023; 12: 514-527.
4. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 12.
5. Vadiveloo M, Scott M, Quatromoni P, Jacques P, Parekh N. Trends in dietary fat and high-fat food intakes from 1991 to 2008 in the Framingham Heart Study participants. *Br J Nutr* 2013; 111: 1-11.
6. Park J, Moon Ji, Kim H, Kong M, Oh Y. Sedentary lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. *Korean J Fam Med* 2020; 41: 365-373.
7. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi N G. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015; 351, h3576.
8. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham J H, Mills K E. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(2): 506-518.
9. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-7-2013-013413_EN.html?redirect
10. Zafar M I, Frese M, Mills K E. Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages and metabolic outcomes: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2021; 8, 647600.
11. Bray GA, Popkin BM. Beverages 10 years later. *Pediatric Obesity*. 2013; 8: 242-248.
12. Bocarsly M E, Powell E S, Avena N M, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97(1), 101-106.
13. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J Nutr Metabol* 2015, 823081.
14. Barclay T, Ginic-Markovic M, Cooper P, Petrovsky N. The chemistry and sources of fructose and their effect on functionality and health implications. *J Excip Food Chem* 2012; 3, 67.
15. Andersen M K, Skotte L, Jørsboe E, et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*. 2022; 162(4): 1171-1182.e3.
16. Teff K, Elliott S, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrin Metabol* 2004; 89: 2963-2972.
17. Noelting J, DiBaise J K. Mechanisms of fructose absorption. *Clin Translat Gastroent* 2015; 6(11): e120-.
18. Sun S Z, Empie M W. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metabol* 2012; 9(1): 89.
19. Castelló A, Gumá A, Sevilla L, et al. Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. *Biochem J* 1995; 309: 271-277.
20. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver. *Inter J Mol Sci* 2021; 22(13): 6969.
21. Moreau F. Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Curr Diabet Rep* 2020; 20. doi. 10.1007/s11892-020-01342-8
22. Jiang L, Ferraris RP. Developmental reprogramming of rat GLUT5 requires de novo mRNA and protein synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G113-120.
23. Helsing RN, Moreau F, Gupta MK, Radulescu A, DeBosch B, Softic, S. Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Curr Diab Rep* 2020; 20(11): 64.
24. Ferraris RP, Choe J-Y, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Ann Rev Nutr* 2018 38(1): 41-67.
25. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alim Pharm Ther* 2007; 25(4): 349-363.
26. Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metabol*. 2018;27(2):351-361.e3.

27. Yu S, Li C, Ji G, Zhang L. The contribution of dietary fructose to non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers Pharmacol* 2021; 12. 10.3389/fphar.2021.783393.
28. Guney C, Bal NB, Akar F. The impact of dietary fructose on gut permeability, microbiota, abdominal adiposity, insulin signaling and reproductive function. *Heliyon* 2023; 9(8), e18896.
29. Pinnick K, Hodson L. Challenging metabolic tissues with fructose: Tissue-specific and sex-specific responses. *J Physiol* 2019; 597. 10.1113/jp277115.
30. Geidl-Flueck B, Gerber PA. Insights into the hexose liver metabolism-glucose versus fructose. *Nutrients* 2017; 9(9).
31. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: What it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr*, 88: 1716S-1721S, 2008.
32. Iizuka K. Recent progress on fructose metabolism-Chrebp, fructolysis, and polyol pathway. *Nutrients* 2023; 15(7).
33. Adelman RC, Spolter PD, Weinhouse S. Dietary and hormonal regulation of enzymes of fructose metabolism in rat liver. *J Biol Chem* 1966; 241(22), 5467-5472.
34. Merriman TR, Dalbeth N, Johnson RJ. Sugar-sweetened beverages, urate, gout and genetic interaction. *Pacific health dialog* 2014; 20(1), 31-38.
35. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(3), F625-F631.
36. Zhang P, Sun H, Cheng X, et al. Dietary intake of fructose increases purine de novo synthesis: A crucial mechanism for hyperuricemia. *Frontiers Nutr* 2022; 9, 1045805.
37. Liu L, Li T, Liao Y, et al. Triose kinase controls the lipogenic potential of fructose and dietary tolerance. *Cell Metabol* 2020; 32(4), 605-618.e7.
38. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8), 1166-1172.
39. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2010; 299(5), E685-E694.
40. Janevski M, Ratnayake S, Siljanovski S, McGlynn MA, Cameron-Smith D, Lewandowski P. Fructose containing sugars modulate mRNA of lipogenic genes ACC and FAS and protein levels of transcription factors ChREBP and SREBP1c with no effect on body weight or liver fat. *Food Funct* 2012; 3(2), 141-149.
41. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96(10), E1596-E1605.
42. Baena, M, Sangüesa G, Dávalos A. et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep* 2016; 6, 26149.
43. Porter K, Roberts A. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2013. 10.1177/1479164113500680.
44. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 1-15. doi:10.1080/10408363.2019.1711360
45. Sano H, Nakamura A, Yamane M, et al. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLoS Biology* 2022; 20(6), e3001678.

FURNIEROVA GANGRENA: PREGLED LITERATURE I PRIKAZ SLUČAJA

KOESPONDENT

Aleksandar Jakovljević
Klinika za hirurgiju KBC
Kosovska Mitrovica
a.jakovljevic@outlook.com

AUTORI

Aleksandar Jakovljević¹, Gojko Igrutinović¹, Nikola Miljković¹, Mladen Kasalović¹, Danijela Vićentijević²

¹ Klinika za hirurgiju, KBC Kosovska Mitrovica, Srbija

² Služba anesteziologije sa reanimatologijom, KBC Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Furnijerova gangrena je progresivni nekrotizirajući bakterijski dermo-hipodermis perineuma i spoljašnjih genitalija. Predstavlja sekundarno polimikrobnu infekciju aerobnom i anaerobnom grupom bakterija, koje imaju sinergističko dejstvo u nastanku ovog oboljenja. Furnijerova gangrena predstavlja hitno, po život ugrožavajuće, medicinsko stanje koje zahteva multidisciplinarni pristup: hiruršku inciziju i hirurški debridman zahvaćenih regija, reanimaciju pacijenta i primenu širokog spektra antibiotičke terapije.

Prikazujemo slučaj osobe muškog pola, starosti 45 godina, koja se javila na pregled zbog tegoba u vidu otoka i crvenila perinealne regije i skrotuma, u početnom stadijumu Furnijerove gangrene. Pacijent je hospitalizovan, načinjena je hirurška incizija i drenaža gangrenom zahvaćenih područja i tokom 23 dana podvrgnut je hirurškoj obradi rane i intenzivnoj suportivnoj terapiji. Nakon 23 dana od hospitalizacije pacijent je otpušten na kućno lečenje uz prethodno suturiranje incizionih rana, uz uredan lokalni status i dobrog opšteg stanja.

Blagovremena incizija, debridman i primena intenzivne terapije u stanju kakva je Furnijerova gangrena je od ključnog značaja. Na taj način smanjuje se mogućnost potencijalnih komplikacija, progresija lokalnog u sistemsko oboljenje, kao i procenat smrtnog ishoda.

Ključne reči: Furnijerova gangrena, debridman, intenzivna terapija

ENGLISH

FOURNIER'S GANGRENE: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Aleksandar Jakovljević¹, Gojko Igrutinović¹, Nikola Miljković¹, Mladen Kasalović¹, Danijela Vićentijević²

¹ Surgery Clinic, Clinical Hospital Centre, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Department of Anesthesiology, Clinical Hospital Centre, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Fournier's gangrene is a progressive necrotizing bacterial dermo-hypodermis of the perineum and external genitalia. It represents a secondary polymicrobial infection with an aerobic and anaerobic group of bacteria, which have a synergistic effect in the development of this disease. Fournier's gangrene is an urgent, potentially life-threatening, medical condition that requires a multimodal approach: surgical debridement of the necrotic tissue, resuscitation of the patient, and the application of a broad spectrum of antibiotic therapy.

We present the case of a 45-year-old male, referred to our department due to pain and swelling of the perineal region and scrotum, in the initial stage of Fournier's gangrene. The patient was hospitalized, a surgical incision and drainage of the areas affected by gangrene were made, and he underwent surgical treatment of the wound and intensive suppurative therapy for 23 days. After 23 days of hospitalization, the patient was discharged for home treatment with prior suturing of the incisional wounds, with an orderly local status and good general condition.

Timely incision, debridement and application of intensive therapy in a condition such as Fournier's gangrene is of crucial importance. In this way, the possibility of potential complications, the progression of local to systemic disease, as well as the percentage of fatal outcome, is reduced.

Keywords: Fournier's gangrene, debridement, intensive therapy

UVOD

Furnijerova gangrena je progresivni nekrotizirajući bakterijski dermo-hipodermis perineuma i spoljašnjih genitalija. Predstavlja sekundarno polimikrobnu infekciju aerobnom i anaerobnom grupom bakterija, koje imaju sinergističko dejstvo u ovom oboljenju. (1)

Predstavlja pravi medicinski i hirurški hitan slučaj koji zahteva multidisciplinarni pristup. Duže vreme, smatralo se idiopatskim stanjem. Međutim, manje od četvrtina slučajeva je trenutno klasifikovana kao idiopatska (2, 3). Danas je etiologija identifikovana u 95% slučajeva. (4)

Mikrobiološki uzrok infekcije je u oko 80% slučajeva višestruk. Od Gram-negativnih bakterija u Fournier-ovoj gangreni najčešće su *Escherichia coli* (43-61%), *Pseudomonas aeruginosa* (24-29%), *Enterococcus species* (15-23%); od Gram-pozitivnih *Streptococcus species* (42%) i *Staphylococcus aureus* (15-29%). (5)

Predisponirajući faktori su godine, dijabetes melitus i imunosupresija. (6) Dodatni uslovi za koje se veruje da doprinose razvoju bolesti pored navedenih su alkoholizam, lokalna trauma, genitourinarna infekcija, sindrom stečene imunodeficiencije, maligna bolest, bolesti jetre i bubrežne bolesti. (7)

Nekrotizirajući fasciitis predstavlja ozbiljan problem, gde je Furnijerova gangrena posebna manifestacija ove patologije, u poređenju sa drugim infekcijama mekih tkiva. Brzo širenje patološkog procesa u dubini tkiva duž fascije, zaostajanje spoljašnjih promena kože iznad žarišta, i odsustvo značajnih subjektivnih senzacija kao rezultat razaranja nerava u potkožnom tkivu dovode do potcenjivanja težine procesa. Pacijenti kasne sa traženjem medicinske pomoći. Nekrotizirajući fasciitis karakteriše iznenadni akutni razvoj sistemske intoksikacije i bakterijskog (septičkog) šoka. (8)

Bolest traje od 5 do 8 dana. (9) Pažljivom opservacijom može se utvrditi da proces počinje na skrotalnoj fasciji, nekrozom, tvrdinom, lokalnim edemom i crvenilom kože skrotuma. Ubrzo koža postaje nekrotična tako da se patognomična crna tačka jasno vidi. Kada proces krene iz skrotalne odnosno vulvarne regije ka abdomenu ili ekstremitetima, viđa se karakteristična slika nekrotizirajućeg fasciitisa. Ovakva infekcija najčešće je lokalizovana u perianalnoj regiji posle loše lečenog perianalnog abscesa. (10)

Metode koje se koriste u dijagnozi Fournierove gangrene su radiografija, ultrazvuk, kompjuterska tomografija i magnetna rezonanca.

Prilikom radiografije zahvaćenog područja, gas se može otkriti u dubini mekih tkiva, što je apsolutno indikacija za hiruršku intervenciju. Za pronalaženje gasova i tečnosti u dubokim, nedostupnim za palpaciju tkivima, koristi se ultrazvuk, koji takođe pomaže da se proceni protok krvi i status testisa. (8)

Najbitnije u ovom po život opasnom stanju opasnosti su hitna reanimacija pacijenata, širok spektar antibiotičke terapije i hirurški debridman.

Cilj lečenja je smanjenje sistemske toksičnosti, zaustavljanje napredovanja infekcije i eliminisanje uzročnika. (11)

Parenteralni režim antibiotika širokog spektra je obavezan. Naknadni rezultati biograma i antibiograma mogu izmeniti izbor antibiotika. Trenutno ne postoje preporuke za optimalnu antibiotičku terapiju u Fournierovoj gangreni i zbrinjavanju pacijenata. Sve zavisi od smernica lokalne bolnice.

Rano i radikalno uklanjanje nekrotičnih i devitalizovanih tkiva je ključni korak u zaustavljanju progresije infekcije, kao i o proceni samog procesa. (2)

Procenjena je neophodnost brzog hirurškog debridmana, a da sa čak i sa nekoliko sati kašnjenja povećava rizik od smrti. (12)

Brz i agresivan patološki proces u osnovi Fournier-ove gangrene može dovesti do velikog perinealnog i abdominalnog defekta kao i defekta skrotuma. Izbor hirurške rekonstrukcije se zasniva na karakteristikama samog defekta, odnosno veličine, lokalizacije, dubine kao i dostupnosti lokalnog tkiva. (13)

PRIKAZ BOLESNIKA

Osoba muškog pola, starosti 45 godina, javila se na pregled zbog tegoba u vidu otoka i crvenila perinealne regije i skrotuma. Pri pregledu pacijent svestan, komunikativan, normalne osteomuskularne građe, zadovoljavajućih vrednosti vitalnih parametara (normokardičan, normotenzivan, eupnoičan, afebrilan). Negira prisustvo hroničnih komorbiditeta. Žali se na opštu slabost i malaksalost i navodi prisustvo bola i nelagodnosti u perinealnoj regiji, što je praćeno lokalnim statusom u vidu crvenila i otečenosti skrotuma i perinealne regije. Pacijent navodi da su se početne tegobe u vidu bolnog otoka u perinealnoj regiji javile par dana pre prijema, dok se otečenost skrotuma i naglo širenje javljaju na dan prijema. Ujedno pacijent navodi da je pokušao drenažu otoka u kućnim uslovima nesterilnim oštrim predmetom, što potencijalno možemo uzeti kao put unosa bakterijske infekcije. Ultrazvučni nalaz govori u prilog edema potkožnog masnog tkiva, odnosno celulitisa gore opisane regije, uz suspektno prisustvo gasa.

Pacijent je hospitalizovan na odeljenju opšte hirurgije i nakon kraće preoperativne pripreme u uslovima opšte anestezije načinjene su incizije perinealne, skrotalne i ingvinalne regije. (Slika 1)



Slika 1 - Regija perineuma i skrotuma neposredno nakon incizije

Pacijent je postoperativno smešten u jedinici intenzivne nege. Narednih dana pacijent je klinički lošeg opšteg stanja, praćenog teškom hipoproteinemijom, hipoalbuminemijom, elektrolitnim disbalansom, anemijom, uz leukocitozu sa predominacijom granulocita u leukocitarnoj formuli, uz povišene vrednosti faktora zapaljenja i izmenjenog stanja svesti od somnolencije ka stuporu. Svakodnevno su izvođeni debridman rana, kao i proširivanje incizije u skladu sa

kliničkim lokalnim nalazom. Infekcija se širila levom stranom duž ingvinalne, lumbalne i torakalne leve regije, pa je shodno tome proširena ingvinalna incizija i načinjena adekvatna incizija u lumbalnoj regiji kojom je omogućena drenaža ingvinalne i torakalne regije.

Tokom 23 dana hospitalizacije laboratorijski parametri su se kretali u sledećem opsegu: leukociti od 16,22 do 8,02; hemoglobin od 134,3 do 99,8; hematokrit 0,38 do 0,3; CRP od 319,5 do 10,8; urea od 11,9 do 3,8; kreatinin od 174,6 do 70,2; albumini od 23 do 34; proteini od 43,8 do 73,3.

Pored hirurške obrade rana, intenzivna terapija pacijenta je podrazumevala trojnu antibiotičku terapiju (Meropenem amp. 1g/8h; Metronidazol amp. 0,5g/8h; Vankomicin amp. 1g/12h) i adekvatnu suporativnu terapiju.

Mikrobiološkim nalazom rane u nekoliko navrata nije izolovan patogeni bakterijski soj pa je antibiotička terapija ordinirana empirijski. Analiza urina je ukazivala na normalan nalaz.

Sedmog dana hospitalizacije pacijent je preveden sa odeljenja JIN-a na odeljenje hirurgije, a 23. dana od hospitalizacije pacijent je otpušten na kućno lečenje uz prethodno suturiranje incizionih rana, uredan lokalni status i dobrog opšteg stanja. (Slika 2 i 3)



Slika 2 - Regija skrotuma nakon završenog lečenja



Slika 3 - Izgled lumbalne regije nakon završenog lečenja

DISKUSIJA

Uprkos napretku u razumevanju etiologije i patofiziologije Furnijerove gangrene, stopa mortaliteta ostaje visoka. (14) Prava učestalost bolesti nije poznata. Incidencija teških

celulita se procenjuje na 0,1-0,4 na 100.00 stanovnika. U Sjedinjenim Državama njegova učestalost je procenjuje se između 900 i 1.000 slučajeva na godišnjem nivou. (2)

Studijom iz 2020. godine kojom su pretražene 38 studije kojima je izvršen sistematski pregled i meta-analiza, utvrđene su značajno veće stope mortaliteta kod pacijenata sa dijabetesom, bolesti srca, insuficijencije bubrega. Međutim, nije bilo povezanosti između stope mortaliteta i hipertenzije, bolesti pluća, bolesti jetre, ili maligne bolesti kao praćee bolesti. (15)

Crvenilo kože je jedan od ranih simptoma ovog stanja, praćenog oticanjem tkiva, što zauzvrat može dovesti do osećaja stezanja u genitalijama i perinealnoj regiji. Oticanje skrotuma, groznica i bol su najčešći simptomi Furnijerove gangrene, međutim u nekim slučajevima (do 40%), bolest je podmuklja, a stepen unutrašnje nekroze je često mnogo veći nego što sugerišu spoljašnji klinički znaci. (16)

Mehl i saradnici su opisali u laboratorijskim nalazima svojih ispitanika disbalans elektrolita, kao što je hiponatremija i hipokalemija, hipokalcemija, hiperglikemija, povišen nivo serumske kreatinina, azotemija i hipoalbuminemija. (17) Hemokulture su pozitivne u 20% slučajeva. (18)

Tretman ovog, potencijalno letalnog oboljenja oduvek je predstavljao klinički izazov čiji osnovni principi obuhvataju hemodinamsku stabilizaciju, parenteralnu primenu antibiotika širokog spektra i hitan hirurški debridman (nekrektomiju). Ekstenzivni debridman devitalizovanog tkiva, kao kamen temeljac terapije, se u najčešćem broju slučajeva ponavlja i po nekoliko puta sve dok se u potpunosti ne ukloni nekrotisano i inficirano tkivo. U proseku, broj debridmana po pacijentu iznosi od 3 do 5. (19)

Na Odeljenju za hirurgiju Centralne klinike Jekaterinburg, od 2007. do 2016. godine, lečeno je 7 muškaraca sa Furnijeovom gangrenom. Pacijenti su bili u teškom stanju u periodu od 3. do 5. dana nakon pojave bolesti. Svi pacijenti su lečeni korišćenjem sledećih metoda lečenja: nekrektomija, drenaža žarišta nekroze sa širokim rezovima u regionu penisa, skrotuma, perineuma, ingvinalne regije, bočne površine trbušnog zida i nekrektomije. Rani postoperativni period je protekao bez komplikacija. (7)

Na ozbiljnost ove patologije ukazali su i lekari Urgentnog centra u Novom Sadu čiji pacijent je imao letalni ishod uprkos upornom hirurškom i medikamentoznom zbrinjavanju gangrene. (20)

Sličnost sa našom studijom nalazimo u studiji Černadejeva i saradnika iz 2018. godine gde se opisali pacijenta koji je otpušten u zadovoljavajućem stanju 38. dana od početka bolesti, a nakon uporne antibiotičke terapije i hirurškog tretmana. Drugim slučajem su ukazali na ozbiljnost ove patologije i prikazuju pacijenta koji završava fatalnim ishodom dva časa od hospitalizacije. (9)

U retrospektivnoj studiji Kabajia i saradnika 72 pacijenta sa Fournierovom gangrenom, ukazalo je da je vremensko odlaganje hirurškog debridmana bilo povezano sa značajnijim mortalitetom. (21)

Suočeni sa ovom problematikom, Saife sa saradnicima je u svojoj studiji sugerisao da terapijska razmena plazme može poboljšati funkciju organa i smanjiti smrtnost smanjenjem cirkulišućih inflamatornih medijatora u krvi. Nažalost, ovaj metod se i dalje ne preporučuje kao vid terapije u lečenju nekrotizirajuće infekcije mekog tkiva, a hirurški debridman ostaje ključni element u lečenju Furnijerove gangrene. (22)

Svakodnevno posmatranje rane i ponavljanje debridmana su neophodne mere za kontrolu infekcija. Čovla i saradnici su u svom radu pokazali da prosečno 3,5 operacija debridmana po pacijentu je neophodno za adekvatnu kontrolu infekcije. (23)

Furnijerova gangrena predstavlja medicinski i hirurški hitan slučaj koji zahteva multidisciplinarni pristup. Blagovremena

brza obrada rane i primena intenzivne terapije u stanju kakva je Furnijerova gangrena je od ključnog značaja. Na taj način smanjuje se mogućnost potencijalnih komplikacija, progresija lokalnog u sistemsko oboljenje, kao i procenat smrtnog ishoda.

LITERATURA

1. Boughanmi F, Ennaceur F, Korbi I, Chaka A, Noomen F, Zouari K. Fournier's gangrene: its management remains a challenge. *Pan Afr Med J.* 2021;38:23.
2. Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. *Br J Urol.* 1998;81(3):347-55.
3. Murphy M, Buckley M, Corr J, Vinayagamoorthy S, Grainger R, Mulcahy FM. Fournier's gangrene of scrotum in a patient with AIDS. *Genitourin Med.* 1991;67(4):339-41.
4. Sarkis P, Farran F, Khoury R, Kamel G, Nemr E, Biajini J, et al. [Fournier's gangrene: a review of the recent literature]. *Prog Urol.* 2009;19(2):75-84.
5. Czymek R, Hildebrand P, Kleemann M, Roblick U, Hoffmann M, Jungbluth T, et al. New insights into the epidemiology and etiology of Fournier's gangrene: a review of 33 patients. *Infection.* 2009;37(4):306-12.
6. Ullah S, Khan M, Asad Ullah Jan M. Fournier's gangrene: a dreadful disease. *Surgeon.* 2009;7(3):138-42.
7. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am.* 2002;82(6):1213-24.
8. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, Bochkarev YM, Ushakov AA, Beresneva TA, et al. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int.* 2018;101(1):91-7.
9. Ephimenko NA, Privolnee VV. Fournier's Gangrene. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother.* 2008;10(1):34-42.
10. Pavlović B, Pavić J. Samoprocjena Kvalitete života I Rada medicinskih Sestara/tehničara u Domu Zdravlja zagreb - Centar. *Journal of applied health sciences.* 2022;8(2):269-80.
11. Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(3):157-64.
12. Thwaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, et al. Fournier's gangrene and its emergency management. *Postgrad Med J.* 2006;82(970):516-9.
13. Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, Silva AC, Pinho CJ, Oliveira IC, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):175-84.
14. Montrief T, Long B, Koyfman A, Auerbach J. Fournier Gangrene: A Review for Emergency Clinicians. *J Emerg Med.* 2019;57(4):488-500.
15. El-Qushayri AE, Khalaf KM, Dahy A, Mahmoud AR, Benmelouka AY, Ghozy S, et al. Fournier's gangrene mortality: A 17-year systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;92:218-25.
16. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS, Shivswamy BS. Fournier's Gangrene: Current Practices. *ISRN Surg.* 2012;2012:942437.
17. Mehl AA, Nogueira Filho DC, Mantovani LM, Grippa MM, Berger R, Krauss D, et al. Management of Fournier's gangrene: experience of a university hospital of Curitiba. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(6):435-41.
18. Horta R, Cerqueira M, Marques M, Ferreira P, Reis J, Amarante J. [Fournier's gangrene: from urological emergency to plastic surgery]. *Actas Urol Esp.* 2009;33(8):925-9.
19. Ersay A, Yilmaz G, Akgun Y, Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. *ANZ J Surg.* 2007;77(1-2):43-8.
20. Femić M, Turkalj I, Dejanović N. Fournier-ova gangrena kao posledica kateterom izazvane nekroze uretre PONS. *2012;9(1):23-6.*
21. Kabay S, Yucel M, Yaylak F, Algin MC, Hacioglu A, Kabay B, et al. The clinical features of Fournier's gangrene and the predictivity of the Fournier's Gangrene Severity Index on the outcomes. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(4):997-1004.
22. Saifee NH, Evans HL, Magaret AS, Hess JR, Delaney M, O'Keefe GE, et al. Outcomes in necrotizing soft tissue infections treated with therapeutic plasma exchange. *Transfusion.* 2017;57(6):1407-13.
23. Chawla SN, Gallop C, Mydlo JH. Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement. *Eur Urol.* 2003;43(5):572-5.

COR TRIATRIATUM SINISTER AS AN INCIDENTAL FINDING IN ELDERLY WOMAN

CORRESPONDENT

Dalila Šaćić
Cardiology Clinic
University Clinical Center of Serbia
dalilasacic91@hotmail.com

AUTHORS

Dalila Šaćić¹, Mirza Šaćić², Mirsad Šaćić²

¹ Cardiology Clinic, University Clinical Center of Serbia

² Novi Pazar General Hospital, Novi Pazar, Serbia

SUMMARY

Cor triatriatum is a rare condition. It comprises around 0.1% to 0.4% of all congenital heart malformations. There are two types of this anomaly: cor triatriatum sinister (CTS), which is more common and accounts for 92% of all cases, and cor triatriatum dexter (CTD). This condition usually presents at an early age and is diagnosed mainly during early childhood. In some patients, who have less severe cases of CTS, diagnosis could be made in adulthood. We report an unusual case of a 78-year-old woman who was diagnosed with CTS for the first time. The patient was admitted to the cardiology department with symptoms of chest pain and dyspnoea. Physical examination revealed diffusely diminished breath sounds, with focal wheezing, and irregular heart rate, with no murmurs, while blood pressure was 140/90 mmHg. A transthoracic echocardiogram revealed an accessory membrane in the left atria suggestive of CTS.

Keywords: cor triatriatum sinister, hypertension, atrial fibrillation, vaginal hemorrhagia, anticoagulant therapy

SRPSKI

SAŽETAK

Srce sa tri pretkomore je retko stanje. Čini oko 0,1% do 0,4% svih urođenih srčanih malformacija. Postoje dva tipa ove anomalije: levo srce sa tri pretkomore (lat. cor triatriatum sinister, CTS) koje je češće i javlja se u 92% svih slučajeva i desno srce sa tri pretkomore (lat. cor triatriatum dexter, CTD). Ovo stanje se obično prezentuje u ranom dobu i dijagnostikuje se uglavnom u ranom detinjstvu. Kod nekih pacijenata, koji imaju manje teške slučajeve CTS, dijagnoza se može postaviti u odraslom dobu. Prikazujemo neobičan slučaj 78-godišnje žene kojoj je prvi put dijagnostikovano CTS. Pacijentkinja je primljena na odeljenje kardiologije sa simptomima dispneje i bola u grudima. Fizikalnim pregledom nađen difuzno oslabljen disajni šum sa vizingom, nepravilan srčani rad, bez šumova, dok je krvni pritisak bio 140/90 mmHg. Transtorakalni ehokardiogram otkrio je dodatnu membranu u levoj pretkomori koja ukazuje na CTS.

Ključne reči: levo srce sa tri pretkomore, hipertenzija, atrijalna fibrilacija, vaginalno krvarenje, antikoagulantna terapija

CASE REPORT

A 78-year-old woman was admitted to the cardiology department of the general hospital in Novi Pazar after couple of days of chest pain and dyspnoea. Patient history revealed hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. A week prior to admission she was treated for persisting vaginal hemorrhage. After thorough diagnostics, and consultation with radiologists, urologist, endocrinologist, pulmonologist, surgeon and dermatologist, the gynecologist made a diagnosis of vaginal varicose veins. The patient was treated for thrombophlebitis and acroangiokeratosis at the time as well. After recuperation of all symptoms patient was discharged, but seeing vascular surgeon was strongly advised. Five days later, symptoms of chest pain and dyspnoea brought her back to the hospital.

Physical examination revealed diffusely diminished breath sounds, with focal wheezing, irregular heart rate, with no murmurs, while blood pressure was 140/90 mmHg. Varicose veins were present on lower extremities as well.

Electrocardiography showed atrial fibrillation, ventricular rate of 65 bpm, ST depression in inferior leads, as well as, precordial V4-V6 leads. T-wave was negative in V2 and V3 leads (Figure 1).

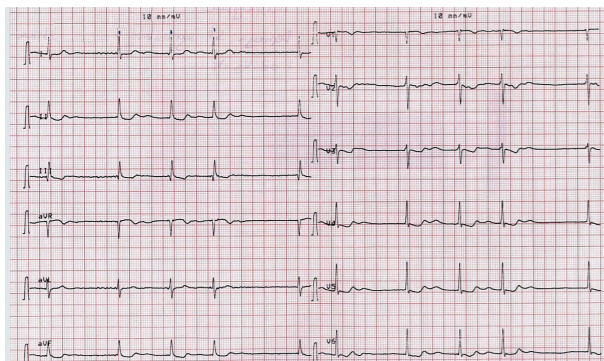


Figure 1 - ECG

Chest radiography showed enlargement of cardiac silhouette, mainly across right cardiac border, increase in width of pulmonary vascular pedicle, and redistribution of blood flow into upper parts of lung.

Transthoracic echocardiogram (TTE) showed severely abnormal left atrial diameter of 50 mm. In the left atria accessory membrane with small fenestration, suggestive of cor triatriatum sinister (CTS) was observed. Small fenestration present on intra-atrial septum indicated that this case of CTS was Loeffler class II. Thickening of anterior mitral cusp was also present, as were moderate mitral and tricuspid regurgitation (MR 1-2 +; TR 2+), and moderate pulmonary hypertension (right ventricle systolic pressure 48mmHg, mean transmembrane pressure gradient was 38mmHg). Interventricular septum was 10mm thick, left ventricle posterior wall was 9mm, enddiastolic diameter of left ventricle was 50 mm, end-systolic diameter of left ventricle was 32 mm, ejection fraction was 55%, interatrial septum was intact and there was no free fluid in the pericardium (Figure 2 and Figure 3).

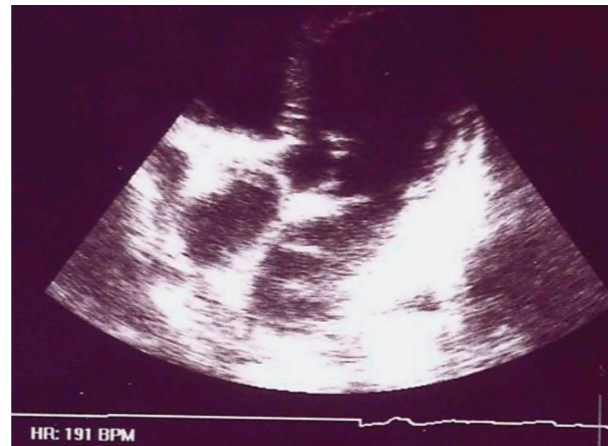


Figure 2 - Transthoracic echocardiogram

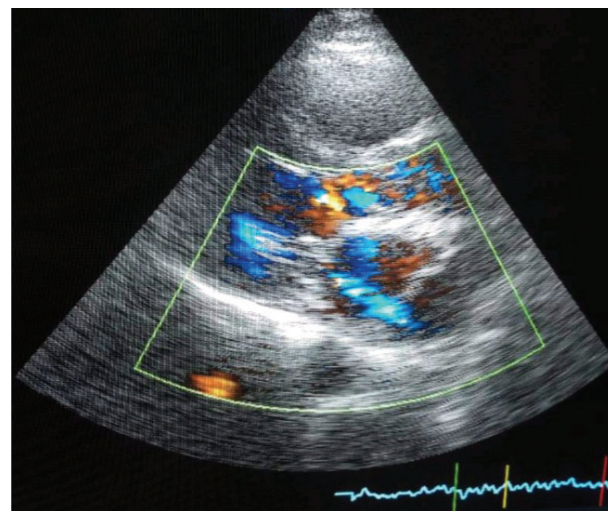


Figure 3 - Transthoracic echocardiogram with Doppler

Transtesophageal echocardiography (TEE) was indicated to confirm the diagnosis, as well as coronarography for thorough examination of the cause for ECG changes. Patient refused these procedures and consequently no TEE no coronarography were done.

CHA2DS2-VASc score was 5. Due to previous history of vaginal haemorrhagia, prescription of anticoagulant therapy was thought through. Decision to prescribe vitamin K antagonist (warfarin) was made after consultation, since there was a risk for cerebrovascular insult and benefits outweigh possible risks. Patient was treated conservatively in the hospital. Diuretic, aldosterone antagonist, bronchodilator therapy, angiotensin II receptors antagonist and non-dihydropyridine calcium antagonist (verapamil) were prescribed for the symptoms as well as warfarin. After seven days in hospital patient recuperated and was discharged without symptoms of cardiac distress.

DISCUSSION

Cor triatriatum accounts for around 0.1% up to 0.4% of all congenital heart malformations [1]. Cor triatriatum sinister (CTS) is more frequent than cor triatriatum dexter (CTD), and accounts for 92% of all cases of this condition reported

so far [2]. This represents rare cardiac malformation and its embryological background is not well described, with numerous theories reported [3]. Its prevalence is almost equal in both sexes (with slightly higher prevalence among males 1.5:1) and there is no known genetic predisposition [3].

The simplest classification of CTS is based on size and number of fenestrations in fibro-muscular membrane and is more well-known as Loeffler's classification [2]. In the Loeffler class one are cases without any communication between the accessory chamber and normal left atrium, although accessory chamber might be connected to right atrium or there might be pulmonary veins draining the blood in anomalous fashion. Loeffler class two includes cases with one or more small fenestration on accessory membrane, which allows some communication between two chambers. Loeffler class three includes cases with large single opening which allows wide communication between normal left atrium and accessory chamber.

Cor triatriatum is usually diagnosed in children, since the symptoms tend to present at an early age [3]. Symptoms are most often a consequence of obstruction of pulmonary venous flow or concomitant abnormalities. Usual concomitant heart malformations are ostium secundum atrial septal defect or patent foramen ovale followed by left superior vena cava, anomalous pulmonary venous return, mitral valve regurgitation, isolated pulmonary artery stenosis, tetralogy of fallot, and double outlet right ventricle [4-7].

Less severe cases could be diagnosed in adulthood, and there is an increasing trend in diagnosis of these cases in previous years due to improvements of diagnostic procedures [8]. Diagnosis in adult patient is usually made incidentally or patient was examined by cardiologist due to symptoms of mitral stenosis or any of the following: dyspnoea, orthopnoea, hemoptysis, palpitations, transient ischemic attack, syncope, right heart failure or hypoxemia [9, 10, 11]. Generally, clinical presentation of CTS may vary. It could present as chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, cardio-embolic stroke, pulmonary artery thrombosis or esophageal varices [2]. Occurrence of symptoms in adults could be led by development of valvular insufficiency, atrial arrhythmias or fibrosis of fenestrations of fibro-muscular septum, which mimics mitral stenosis. Mitral regurgitation could also develop, which is thought to be a consequence of myxomatous valve degeneration. Adults could develop symptoms after excessive volume administration, during pregnancy or postpartum period [3].

Diagnosis of cor triatriatum, today, is made with different diagnostic imaging procedures: transthoracic echocardiography,

transesophageal echocardiography, computed tomography, catheter angiography, and magnetic resonance imaging [3]. The most commonly used is transthoracic echocardiography, which could be enough for the most cases of CTS, but transesophageal echocardiography is used for better visualization and better differentiation from other structures [2].

ECG in cases of CTS is usually normal. If pulmonary artery hypertension develops, right atrial hypertrophy, right axis deviation and S1Q3 pattern could be found [12]. There might also be atrial tachycardia and atrial fibrillation.

In the previous decades, cardiac angiography was also used, since it could show differential filling of the two distinct atrial chambers [12].

Management of an early diagnosed cor triatriatum sinister without other cardiac abnormalities is surgical [3]. In the centers where there are surgeons familiar with this procedure, surgical outcome is generally favorable [12]. The reported cases so far indicate all patients to be asymptomatic at follow up and overall five-year survival rate to be more than 90% [4, 13]. In older adults, like in the case of our patient, due elevated risk for adverse surgical outcomes and usually less serious obstruction due to CTS, follow up and symptomatic therapy are sufficient [2]. Our patient had CHA2DS2-VASc score of 5, which is considered very high and signals high risk for thromboembolism [14].

This is an extremely unusual case of incidental diagnosis of cor triatriatum sinister in an 78-year old patient without previously known heart malformations. Patient was admitted with unspecific cardiac symptoms of chest pain and dyspnoea. She was treated for hypertension for 16 years and for chronic pulmonary disease for 10 years. There was nothing that could indicate existence of cor triatriatum sinister in patient history. By the time she came into cardiologist office she already developed symptoms of heart failure, ischemia and chronic pulmonary disease.

CONCLUSION

Cor triatriatum sinister diagnosed in an elderly patient, which was the case here, where the patient was 78-year-old with no previous history of heart disease, is a rare finding and could be presented with wide range of symptoms of different cardiac or pulmonary diseases. First line for diagnosis is TTE, followed by TEE and treatment should be conservative in elderly patients with strict follow ups by attending physician.

REFERENCES

1. Kelmendi M, Bejiqi R, Bajraktari G, Beqiraj R. Cor triatriatum sinister--three case reports. *Medicinski arhiv*. 2009;63(5):300-2. PMID:20380136.
2. Tran HJ, Gordon R, Alloggiamento T, Nagi SK, Krishnaswami A. Atrial fibrillation and cor triatriatum sinister: a case report. *Perm J*. 2015; 19 (2):e105-6. doi: 10.7812/TPP/14-182
3. Zepeda IA, Morcos P, Castellanos LR. Cor triatriatum sinister identified after new onset atrial fibrillation in an elderly man. *Case Rep Med*. 2014. 1-6. doi: 10.1155/2014/674018
4. Humpl T, Reineker K, Manlhiot C, Dipchand AI, Coles JG, McCrindle BW. Cor triatriatum sinistrum in childhood. A single institution's experience. *Can J Cardiol*. 2010; 26: 371-376.5.

CASE REPORT OF PARKINSON'S DISEASE AND ORTHOSTATIC HYPOTENSION

CORRESPONDENT

dr Miloš Mijalković
Polyclinic Kardio Medika
Niš, Serbia
m.mijalkovic84@gmail.com

AUTHORS

Miloš Mijalković¹, Nikola Vukašinić²

¹ Polyclinic Kardio Medika, Niš

² University Clinical Center Niš, Neurology Clinic, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction: Parkinson's disease is an idiopathic, slow progressive neurodegenerative condition with the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra compacta of the midbrain. Due to cardiovascular dysautonomia and impaired baroreflex function in Parkinson's disease, the development of orthostatic hypotension is most common, along with increased blood pressure variability, supine hypertension, nocturnal hypertension, etc. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease increases the risk of developing coronary heart disease, myocardial infarction, and the risk of overall, and cardiovascular mortality.

Case report: Orthostatic hypotension in Parkinson's disease is associated with an increased risk of gait disturbances, loss of balance, falls resulting in injuries and limb fractures, and mortality. In this paper, we presented a patient who had previously been treated for arterial hypertension, with the current clinical presentation of symptomatic orthostatic hypotension in Parkinson's disease. After neurological evaluation and the implementation of pharmacological and non-pharmacological therapy for orthostatic hypotension, gradual improvement and stabilization of blood pressure values are achieved, along with a reduction in orthostatic hypotension symptoms and a decrease in subjective discomfort.

Conclusion: In the presence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease, in addition to pharmacological therapy, non-pharmacological treatment measures are very important for stabilizing blood pressure values and reducing the symptoms of orthostatic hypotension.

Keywords: Parkinson's disease, orthostatic hypotension, autonomic dysfunction, blood pressure, falls

SRPSKI

SAŽETAK

Uvod: Parkinsonova bolest je idiopatsko sporo progresivno neurodegenerativno oboljenje sa gubitkom dopaminergičkih neurona u kompaktnom delu substancije nigre međumozga. Usled kardiovaskularne disautonomije i narušene funkcije barorefleksnog luka kod Parkinsonove bolesti dolazi do razvoja najčešće ortostatske hipotenzije, zatim povećane varijabilnosti krvnog pritiska, hipertenzije u ležećem položaju, noćne hipertenzije itd. Ortostatska hipotenzija kod Parkinsonove bolesti povećava rizik od nastanka koronarne bolesti srca, infarkta miokarda, i rizik od ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta.

Prikaz bolesnika: Ortostatska hipotenzija kod Parkinsonove bolesti povezana je sa povećanim rizikom od poremećaja hoda, gubitka ravnoteže, padovima sa povredama i prelomima ekstremiteta i mortalitetom. U ovom radu smo prikazali bolesnika koji se ranije lečio od arterijske hipertenzije, sa aktuelnom kliničkom slikom simptomske ortostatske hipotenzije kod Parkinsonove bolesti. Nakon neurološke obrade i uključivanja farmakološke i nefarmakološke terapije ortostatske hipotenzije, postiže se postepeno poboljšanje i stabilizacija vrednosti krvnog pritiska, redukcija simptoma ortostatske hipotenzije i smanjenje subjektivnih tegoba.

Zaključak: Kod postojanja ortostatske hipotenzije kod Parkinsonove bolesti pored farmakološke terapije, nefarmakološke mere lečenja su veoma značajne za stabilizaciju vrednosti krvnog pritiska i redukciju simptoma ortostatske hipotenzije.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, ortostatska hipotenzija, autonomna disfunkcija, krvni pritisak, padovi.

- Bartel T, Müller S, Erbel R. Dynamic three-dimensional echocardiography using parallel slicing: a promising diagnostic procedure in adults with congenital heart disease. *Cardiology*. 1998 ;89:140-147.6. doi:10.1016/j.echo.2005.11.011
- Maroun LL, Graem N, Skibsted L. Fetal cor triatriatum dexter: a report of two cases associated with nuchal edema in early second trimester. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11:59-62. doi: 10.2350/07-04-0261.1.
- Rodefeld MD, Brown JW, Heimansohn DA, et al. Cor triatriatum: clinical presentation and surgical results in 12 patients. *Ann Thorac Surg*. 1990; 50:562-568. PMID:2222044
- P. Kerkar, A. Vora, H. Kulkarni, D. Narula, V. Goyal, and B. Dalvi, "Percutaneous balloon dilatation of cor triatriatum sinister," *The American Heart Journal*. 1996; 132 (4): 888-891.
- Mendez AB, Colchero T, Garcia-Picart J, Vila M, Subirana MT, Sionis A. Unusual case of new-onset heart failure due to cor triatriatum sinister. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15:237-239. doi: 10.1093/eurjhf/hfs164.
- Eichholz JL, Hodroge SS, Crook JJ 2nd, Mack JW Jr, Wortham DC. Cor triatriatum sinister in a 43-year-old man with syncope. *Texas Heart Inst J*. 2013;40:602-605. doi: 10.14503/THIJ-14-4273
- Moustafa S, Ejaz N, Momenah T, et al. Unusual case of cor triatriatum sinister. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2013;21: 100-101 doi: 10.4250/jcu.2013.21.2.100
- Nagib Nassar P, Haidar Hamdan R. Cor Triatriatum Sinistrum: Classification and Imaging Modalities. *Eur J Cardiovasc Med*. 2011; 1(3): 84-87 doi: 10.5083/ejcm.20424884.21
- Alphonso N, Norgaard MA, Newcomb A, d'Udekem Y, Brizard CP, Cochrane A. Cor triatriatum: presentation, diagnosis and long-term surgical results. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80(5):1666- 71. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.055
- Zhu W-G, Xiong Q-M, Hong K. Meta-Analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation. *Texas Hear Inst J*. 2015;42(1):6-15. doi: 10.14503/THIJ-14-4353.

INTRODUCTION

The first detailed description of Parkinson's disease was provided by the British physician James Parkinson in 1817. Today, Parkinson's disease is defined as an idiopathic, slow progressive neurodegenerative condition with the loss of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra of the midbrain. It is characterized by the accumulation of abnormally phosphorylated α -synuclein, and aggregates are typically found in neurons as Lewy bodies. A reduction in dopamine levels and an increase in acetylcholine in the brain lead to the appearance of motor symptoms such as resting tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability, as well as non-motor symptoms including depression, dementia, sleep disorders, and autonomic dysfunction (1,2). The prevalence of Parkinson's disease is not well known, but it is estimated to be around 1-3% in the general population. It is more commonly observed in men over the age of 65, Caucasian, and in economically developed countries (3). Large clinical studies have shown that patients with Parkinson's disease have an increased risk of developing myocardial infarction, ischemic stroke, heart failure, and sudden death (4).

Autonomic dysfunction is present in all stages of the disease, but typically prevalence in the advanced stages of the disease. Cardiovascular autonomic dysfunction and impaired baroreflex function in Parkinson's disease are most commonly characterized by the occurrence of neurogenic orthostatic hypotension, increased blood pressure variability, supine hypertension, postprandial hypotension, nocturnal hypertension, etc. Long-term blood pressure abnormalities, as well as chronic arterial hypertension, can lead to serious adverse cardiovascular and cerebrovascular events, including stroke (5,6).

Neurogenic orthostatic hypotension, as the most common manifestation of autonomic dysfunction in Parkinson's disease, occurs in 30-78% of patients (7). Orthostatic hypotension is defined as a decrease in systolic blood pressure of ≥ 20 mmHg and a decrease in diastolic blood pressure of ≥ 10 mmHg within 3 minutes of changing from a seated to a standing position. Systolic blood pressure values in the standing position of < 90 mmHg also suggest orthostatic hypotension, and are often a precursor to symptoms of orthostatic hypotension. Cerebral hypoperfusion can lead to the development of dizziness, gait disturbances, loss of balance, falls resulting in injuries and fractures, lower back pain, blurred vision, transient cognitive impairment, and even loss of consciousness. Muscular hypoperfusion can lead to headaches, pain in the neck and lumbal region. Additionally, symptoms such as fatigue, chest pain, and difficulty breathing may also occur. Some patients may have relatively few symptoms, which occur intermittently, or they may remain asymptomatic. Postural hypotensive symptoms occur in 56% of patients with Parkinson's disease, and the frequency of these symptoms increases with the progression of the disease, significantly impairing the quality of life (8). Orthostatic hypotension in Parkinson's disease increases the risk of developing coronary heart disease, myocardial infarction, congestive heart failure, and the risk of overall and cardiovascular mortality (9).

CASE REPORT

A 74-year-old man comes for examination by a cardiologist due to frequent episodes of hypotension, with blood pressure values measured at home being 100/60 mmHg. The patient reports symptoms of fatigue, weakness, unsteadiness when walking, dizziness, and exhaustion. Denies loss of consciousness. The patient has previously been treated for arterial hypertension since 2003. The maximum recorded blood pressure values were 165/105 mmHg, and since then, they have been on regular antihypertensive therapy with one tablet of Ramipril 5 mg in the morning and one tablet of Amlodipine 5 mg in the evening. Currently, he states that he has been irregularly taking Amlodipine 2.5 mg 1x1 due to lower blood pressure values at home. Since 2015, he has been diagnosed with Parkinson's disease and is being monitored by a neurologist. Denies a family history of cardiovascular diseases.

During the auscultatory examination of the lungs, normal breath sounds are heard without any additional findings. The heart sounds are rhythmic, tones are clear, and there is a mild systolic ejection murmur at the aortic area. Blood Pressure (BP) in the sitting position was 118/65 mmHg, and heart rate (HR) was 73/min. Then, measured in the standing position: BP 95/60 mmHg, HR: 77/min, suggesting orthostatic hypotension. In the objective findings, the man is of normal weight, with a height of 181 cm and a weight of 80 kg, resulting in a BMI (Body Mass Index) of 24.4 kg/m².

On the ECG, a sinus rhythm is recorded with left-axis deviation, rS in D3, aVF, HR: 77/min, without disturbances in heart rhythm, and no ST-T changes.

The echocardiographic examination of the heart shows a normal-sized left ventricle with an end-diastolic dimension (EDD) of 5.4 cm and an end-systolic dimension (ESD) of 3.3 cm. Global contractile function is preserved with an ejection fraction (EF) of 65% (by 2D Simpson method), without segmental contractility impairments. Myocardial thickness is normal, with a septum measuring 1 cm and the posterior wall measuring 0.9 cm. The transmitral flow indicates grade I diastolic dysfunction with an E/A ratio of 0.35 m/s. On the mitral valve, there is a minor calcification of the posterior mitral annulus. The mitral valve leaflets show preserved motion amplitude. Mitral regurgitation is detected in a trace amount.

The aortic annulus is partially calcified, with a normal lumen width of 3.2 cm. The aortic valve is tricuspid, and the cusps have preserved separation. The flow over the aortic outflow is of preserved velocity. The left atrium is enlarged in dimensions, measuring 4.6 cm from the parasternal long-axis view. The right heart chambers are of normal dimensions, with the right ventricle measuring 2.6 cm. Tricuspid regurgitation is detected in a trace amount. The right heart pressure (Pulmonary Artery Systolic Pressure - PASP) is preserved. The pulmonary artery has a normal lumen width with preserved flow. The pericardium exhibits a normal intensity of reflected echoes, with no layers and no effusion.

On a 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, the average arterial pressure was 118/76 mmHg (HR: 66/min), during the daytime 122/81 mmHg (HR: 71/min), and during the nighttime 115/70 mmHg (HR: 60/min). The average value of mean arterial pressure was 95 mmHg (100 mmHg during the day and 90 mmHg during the night). The average value

of pulse pressure was 42 mmHg (40 mmHg during the day and 45 mmHg during the night). The maximum measured blood pressure values during the daytime were 147/106 mmHg (3:30 PM), and during the nighttime, they were 149/97 mmHg (10:03 PM). The circadian rhythm is preserved. The examination was done without therapy, previously discontinuing Amlodipine 2.5 mg 1x1 (Figure 1).

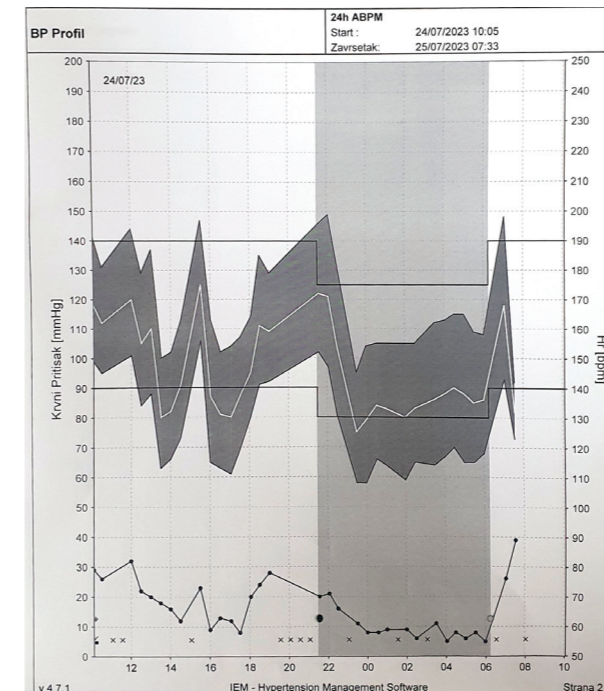


Figure 1 - 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

The patient has been referred to a neurologist for an assessment regarding Parkinson's disease and for the prescription of specific therapy. The patient complains of trembling in the left hand, occasional shaking in the right hand, and instability. He has not experienced falls or injuries. In the neurological status: moderate tremor in the left hand, mild rigidity, and slight bradykinesia on the left side. Postural stability is preserved. He is currently not using any neurological therapy. In the laboratory analyses: blood count and sedimentation are within normal limits, glucose level 5.9, urea 4.3, creatinine 73, cholesterol 5.1, HDL cholesterol 1.10, LDL cholesterol 3.41, triglycerides 1.30, AST 14, ALT 12.

Based on a complete clinical and diagnostic assessment, it has been determined that the condition is neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease. During the neurologist's examination, specific therapy has been introduced to treat both the non-motor and motor symptoms of Parkinson's disease.

The patient is on the following treatment: Madopar tablets (levodopa, benserazide) 250 mg half a tablet at 7 AM, 1/4 at 11 AM, 1/4 at 3 PM, 1/4 at 7 PM, Rivotril tablets (clonazepam) 2 mg 3x1/4, Cardiopirin 100 mg 1x1 in the morning, discontinuation of antihypertensive therapy. He was advised to intake 2-2.5 liters of fluids daily, drink a bolus of water after waking up, consume a slightly saltier diet, sleep with an elevated head of the bed at night, gradually increase physical activity, reduce daytime napping, perform exercises to strengthen the lower extremities. With the introduction of pharmacological therapy and non-pharmacological treatment measures, there

is a gradual improvement and stabilization of the patient's blood pressure values, reduction of orthostatic hypotension symptoms, and a decrease in subjective discomfort.

DISCUSSION

The blood pressure gradually decreases normally during the night and sleep, but in the morning at the moment of waking up, it sharply increases and then slowly decreases. The circadian rhythm of blood pressure is regulated by a series of nervous and humoral factors. The autonomic nervous system, including the sympathetic and parasympathetic nervous systems, plays a significant role in regulating the circadian rhythm of blood pressure (10). The disruption of cardiovascular homeostasis in Parkinson's disease is a complex phenomenon that arises from cardiac noradrenergic degeneration, extracardiac noradrenergic degeneration, and impaired baroreflex function. Due to the imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems and the development of cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease, various conditions can occur, such as orthostatic hypotension, increased blood pressure variability, supine hypertension, postprandial hypotension, exercise-induced hypotension, and nocturnal hypertension. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease, especially blood pressure fluctuations, occurs both in the early stages of the disease and in its advanced phase (11,12).

Orthostatic hypotension is associated with a decreased quality of life and the development of a more severe form of Parkinson's disease, manifesting both motor and non-motor symptoms of the disease. Symptomatic orthostatic hypotension can lead to dramatic complications such as loss of consciousness, falls, limb fractures, head injuries, and a significant increase in the risk of mortality (13,14).

For diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease, in addition to the conventional method of measuring blood pressure, the most significant approach is the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The head-up tilt test is significant for diagnosing orthostatic hypotension, but its execution requires complex equipment, such as an electronically controlled tilt table and software (15).

The primary consequence of autonomic dysfunction in Parkinson's disease is orthostatic hypotension, which can be treated with pharmacological therapy and non-pharmacological treatment. Two drugs approved by the FDA for treating orthostatic hypotension in Parkinson's disease are midodrine and droxidopa. If patients do not tolerate or respond to the first line of therapy, fludrocortisone and pyridostigmine can be administered as an alternative. The most significant non-pharmacological measures for treating orthostatic hypotension include physical activity, intake of 2-2.5 liters of fluids daily, increased salt intake, use of compression clothing, exercises to strengthen the muscles in the lower extremities, sleeping with an elevated head of the bed, etc. (16-18).

CONCLUSION

The aim of this study is to emphasize the importance of treating orthostatic hypotension as the most common manifestation of cardiovascular autonomic dysfunction in

Parkinson's disease. In addition to pharmacological treatment, non-pharmacological therapy for orthostatic hypotension can successfully lead to stabilizing blood pressure values, reducing

symptoms of orthostatic hypotension, and preventing the risk of falls resulting in injuries and fractures among patients.

REFERENCES

1. Fulvio A. Scorza, Marcia Guimaraes-Marques et al. Sudden unexpected death in Parkinson's disease: Insights from clinical practice. *Clinics* 77. Feb. 2022. 1001001.
2. Bastiaan R Bloem, Michael S Okun and Christine Klein. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021. Vol. 397 (10291): 2284-2303.
3. Brage Brakedal, Lilah Toker et al. A nationwide study of the incidence, prevalence and mortality of Parkinson's disease in the Norwegian population. *npj Parkinson's Disease*. Mar. 2022. (8). 19.
4. Joo-Hyun Park, Do-Hoo Kim et al. Association of Parkinson disease with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation*. 2020;141:1205-1207.
5. Jyh-Gong Gabriel Hou and Eugene C Lai. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Journal of Gerontology*. 2007; Vol.1 (2).
6. Zhichun Chen, Guanglu Li and Jun Liu. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease*. 2020; Vol. 134: 104700.
7. Shuzhen Zhu, Hualing Li et al. The Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: What We Know and Where to Go. *Aging and Disease*. 2021; 12 (7): 1675-1692.
8. Masato Asahina, Ekawat Vichayanrat et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 (84): 674-680.
9. Vasiliki Katsi, Ilias Papakonstantinou et al. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease. *Current Hypertension Reports* (2021). 23 (5): 26.
10. Lauren G. Douma and Michelle L. Gumz. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018; 119: 108-114.
11. Davide L. Vetrano, Maria S. Pisciotta et al. Impact of disease duration and cardiovascular dysautonomia on hypertension in Parkinson's disease. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 418-423.
12. Valeria Milazzo, Cristina Di Stefano et al. Reverse blood pressure dipping as marker of dysautonomia in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 56: 82-87.
13. Sita Sommer, Billur Aral-Becher, and Wolfgang Jost. Nondipping in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2011; 2011: 897586.
14. Fabrizio Vallelonga, Alberto Romagnolo et al. Detection of orthostatic hypotension with ambulatory blood pressure monitoring in Parkinson's disease. *Hypertens Res*. 2019; 42 (10): 1552-1560.
15. Eva Stuebner, Ekawat Vichayanrat et al. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's Disease. *Front Neur*. 2013;4: 49.
16. Oikonomou P and Jost WH. Orthostatic Hypotension and Parkinson's Disease: A Review about Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Management. *Curr Trends Intern Med* 7: 1876.
17. Alessandra Fanciulli, Fabian Leys et al. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *Journal Of Parkinson's Disease*. 10. S57-S64.
18. Guillaume Lamotte and Abhishek Lenka. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: What Is New? *Neurol Clin Pract*. 2022; 12 (5): e112-e115.

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Ostali tipovi radova:

nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

POSEBNA STRANICA

- Summary (100-250 words)
- *Original article:*
- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i priložima sa tačkom
- jedinice SI

Opšta uputstva. Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom (*Serbian Latin* kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

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

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na belo hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

Klinička istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

Etička saglasnost. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

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

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

Ključne reči. U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Prevod na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sažetak na engleskom jeziku □ mora iznositi za originalni rad, saopštenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

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

Tabele. Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

Slike. Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata 9×13 cm ili 10×15 cm. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampati na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude 300dpi, format slike 10×15 cm, a format zapisa .JPG ili .TIFF. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale* rezoluciji 300 dpi i u originalnoj veličini i snimiti na CD.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu *Excel*, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u *Word*-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Graph*). Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Sheme (crteži). Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova 10 pt. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte

starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature *Praxis medica* bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukciju prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

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

e-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs
Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>



Mesec borbe protiv karcinoma grlića materice