

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

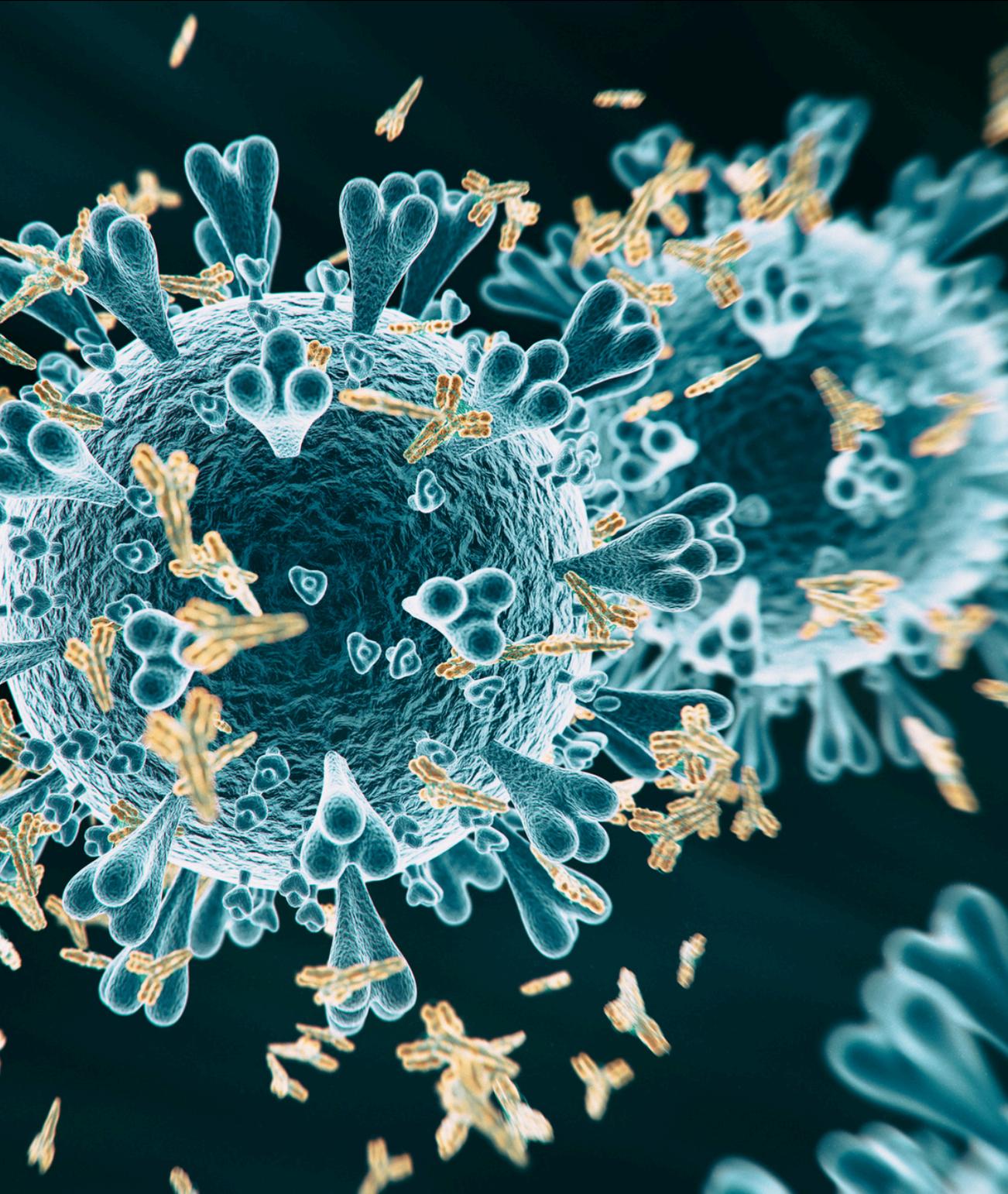


THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

VOLUME 52
NUMBER 4
YEAR 2023

YUISSN
0350-8773
UDC 61



GLAVNI ODGOVORNI UREDNIK/EDITOR IN CHIEF

prof. dr Bojana Kisić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA/DEPUTY EDITOR

prof. dr Tatjana Novaković

POMOĆNIK GLAVNOG UREDNIKA/ASSISTANT EDITOR

prof. dr Milica Mijović, prof. dr Nenad Milošević, doc. dr Dragoslav Lazić, doc. dr Zlatan Elek

SEKRETAR/EDITORIAL SECRETARY:

doc. dr Aleksandra Ilić

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD:

akademik, Radoje Čolović (Srpsko lekarsko društvo), akademik Nebojša Lalić (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Aleksandar Jovanović, prof. dr Dijana Mirić, prof. dr Gordana Teofilovski Parapid (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Nataša Katanić, prof. dr Bratislav Lazić, prof. dr Svetlana Simić (Medicinski fakultet u Novom Sadu), prof. dr Milan Filipović, doc. dr Mirko Grajić (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Vladimir Jakovljević (Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu) prof. dr Vojkan Nestorović, prof. dr Dobrila Stanković - Đorđević (Medicinski fakultet u Nišu), prof. dr Snežana Janičijević Hudomal, prof. dr Radivoj Kocić (Medicinski fakultet u Nišu), prof. dr Snežana Marković - Jovanović, prof. dr Dejan Bokonjić (Medicinski fakultet u Foči), doc. dr Danijela Ilić, prof. dr Siniša Ristić (Medicinski fakultet u Foči), prof. dr Ljubica Đukanović (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Nedeljko Radlović (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Snežana Brkić (Medicinski fakultet u Novom Sadu), prof. dr Milan Kulić (Univerzitet u Istočnom Sarajevu), prof. dr Slobodanka Mitrović (Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu), prof. dr Simon Nikolić, prof. dr Branko Mihailović, prof. dr Jasmina Stevanović, doc. dr Aleksandra Arsović, doc. dr Momir Dunjić, prof. dr Nenad Šulović, prof. dr Julijana Rašić, prof. dr Rade Grbić, prof. dr Nebojša B. Mitić, prof. dr Aleksandar Čorac, prof. dr Vladan Perić, doc. dr Mirjana Stojanović - Tasić, prof. dr Jelena Todić, prof. dr Milan Milisavljević (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Momčilo Mirković, prof. dr Sladana Savić, prof. dr Saša Tabaković, doc. dr Ivan Radić, prof. dr Radoslav Gajanin (Univerzitet u Banjoj Luci), prof. dr Srbslava Milinić, prof. dr Aleksa Marković (Stomatološki fakultet u Beogradu), prof. dr Vojkan Lazić (Stomatološki fakultet u Beogradu), prof. dr Suzana Matejić, prof. dr Goran Videnović, prof. dr Zoran Vlahović, prof. dr Meliha Šehalić, prof. dr Brankica Martinović, prof. dr Sonja Smiljić, prof. dr Zorica Stanojević - Ristić, prof. dr Petar Jovanović, prof. dr Zorica Sojević - Timotijević, doc. dr Jugoslav Gašić.

TEHNIČKA OBRADA/TECHNICAL EDITOR

Vladan Stojanović

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Ivan Lempić

IZDAJE / 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

THE IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON THE CONSUMPTION OF ANTIDIABETIC DRUGS IN SERBIA: A JOINPOINT TREND ANALYSIS

Jelena Filimonovic, Zorica Stanojevic Ristic, Tatjana Gazibara, Jelena Dotlic, Jasmina Stevanovic, Bojan Joksimovic, Vladan Saponjic, Ivana Vukajlovic, Aleksandar Subaric, Stefan Mitic, Dragana Sokolovic, Dragana Drakul, Ljiljana Subaric, Milica Kostic

Marija Milić 4-9
DOI: 10.70949/pramed202504000F

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL ARTICLES

DAMAGE CONTROL U TRAUMATOLOGIJI

Saša Jovanović, Dušan Petrović, Predrag Denović, Danijela Vićentijević, Nikola Miljković N..... 10-13
DOI: 10.70949/pramed202504000J

INFEKCIJA H. PYLORI KOD PACIJENATA SA DISPEPSIJOM: KLINIČKI, ENDOSKOPSKI I HEMATOLOŠKI NALAZI

Marko Stalević, Sonja Smiljić, Boban Stolić, Sanja Gašić, Milica Perić, Ljiljana Stalević..... 14-18
DOI: 10.70949/pramed202504000S

INFORMISANOST, UPOTREBA I STAVOVI STUDENATA MEDICINE O KOGNITIVNIM POJAČIVAČIMA

Aleksa Ilić Keljanović, Snežana Hadžistević, Zorica Stanojević Ristić, Julijana Rašić, Radoslav Mitić, Aleksandra Ilić, Aleksa Aksentijević 19-24
DOI: 10.70949/pramed202504000I

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORTS

TRANSPOZICIJA TETIVE EKSTENZOR INDICIS PROPRIJUS ZA EKSENZOR POLICIS LONGUS U CILJU REKONSTRUKCIJE EKSTENZIJE PALCA - PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandra Petrović, Draško Vasović, Stefan Korica, Jelena Petrović, Vojislav Bumbaširević, Katarina Raspopović, Dejan Tabaković,

Sladana Matić 25-28
DOI: 10.70949/pramed202504000P

THE IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON THE CONSUMPTION OF ANTIDIABETIC DRUGS IN SERBIA: A JOINPOINT TREND ANALYSIS

CORESPONDENT

Marija Milic,
marijamilic85@gmail.com

AUTHORS

Jelena Filimonovic^{1,2}, Zorica Stanojevic Ristic³, Tatjana Gazibara⁴, Jelena Dotlic^{5,6}, Jasmina Stevanovic¹, Bojan Joksimovic⁷, Vladan Saponjic⁸, Ivana Vukajlovic⁹, Aleksandar Subaric¹⁰, Stefan Mitic¹¹, Dragana Sokolovic⁷, Dragana Drakul⁷, Ljiljana Subaric¹², Milica Kostic¹³, Marija Milic¹

1 Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Pristina temporarily seated in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

2 Public Health Institute of Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

3 Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Pristina temporarily seated in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

4 Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

5 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

6 Clinic for Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

7 Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina;

8 Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", Belgrade, Serbia;

9 Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS), Belgrade, Serbia;

10 Department of oral medicine and periodontology, Faculty of Dentistry, University of Pristina temporarily settled in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

11 Clinic for Surgery "Dr. Dragiša Mišović Dedinje", Clinical Hospital Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

12 Department of dental diseases and endodontics, Faculty of Dentistry, University of Pristina temporarily settled in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

13 Student at Faculty of Medicine, University of Pristina temporarily seated in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

SUMMARY

Background: People with diabetes more often experienced severe clinical forms of COVID-19. However, it has been hypothesized that certain antidiabetic drugs may be associated with better outcomes in COVID-19 patients. The aim of this study was to analyze whether the COVID-19 pandemic influenced the change in consumption of antidiabetic drugs in Serbia.

Methods: This descriptive analysis was carried out using publicly accessible data obtained from the official website of the Medicines and Medical Devices Agency of Serbia during the period 2006-2022. The joinpoint regression analysis was applied to investigate the dynamics of antidiabetic drugs utilization over time.

Results: In the Republic of Serbia, this study analyzed the use of 28 antidiabetic drugs between 2006 and 2022. The results showed that at the beginning of the COVID-19 pandemic, there was an increase in consumption of dulaglutide (starting from 2020) and a decrease in consumption of insulin detemir (starting from 2019), insulin lispro (combined) and insulin lispro (fast-acting) (starting from 2020).

Conclusion: Our study revealed significant changes in the usage of certain antidiabetic drugs, such as increased consumption of dulaglutide and decreased use of various insulin types. These changes reflect the evolving strategies in diabetes treatment to better support patients during this global health crisis.

Key words: antidiabetic drugs, impact of Covid-19, consumption, Serbia

SRPSKI

SAŽETAK

Uvod: Osobe sa dijabetesom češće su imale teže kliničke oblike COVID-19. Međutim, postoji hipoteza da određeni antidijabetički lekovi mogu biti povezani sa boljim ishodom kod pacijenata sa COVID-19. Cilj ove studije bio je da se analizira da li je pandemija COVID-19 uticala na promenu potrošnje antidijabetika u Srbiji.

Metode: Ova deskriptivna analiza je sprovedena korišćenjem javno dostupnih podataka dobijenih sa zvaničnog sajta Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije u periodu 2006-2022. Regresiona analiza jointpoint je primenjena za ispitivanje dinamike korišćenja antidijabetičkih lekova tokom ispitivanog perioda.

Rezultati: U Republici Srbiji je ova studija analizirala upotrebu 28 antidijabetičkih lekova u periodu od 2006. do 2022. godine. Rezultati su pokazali da je na početku pandemije COVID-19 došlo do povećanja potrošnje dulaglutida (počev od 2020. godine) i smanjenje potrošnje insulina detemir (počev od 2019), insulina lispro (kombinovanog) i insulina lispro (brzodelujućeg) (počev od 2020.).

Zaključak: Naša studija je otkrila značajne promene u upotrebi određenih antidijabetičkih lekova, kao što su povećana potrošnja dulaglutida i smanjena upotreba različitih tipova insulina. Ove promene odražavaju strategije koje se razvijaju u lečenju dijabetesa za bolju podršku pacijentima tokom ove globalne zdravstvene krize.

Ključne reči: antidijabetički lekovi, uticaj Covid-19, potrošnja, Srbija

INTRODUCTION

The International Diabetes Federation (IDF) estimates that 537 million adults worldwide currently live with diabetes, and that this number will rise to 643 million and 783 million by 2030 and 2045, respectively (IDF 2024). As a result, diabetes is regarded as one of the most burdensome non-communicable diseases of the 21st century. In 2021, 1.6 million deaths due to diabetes were reported, while indirectly it has been associated with 530,000 deaths from kidney disease, and contributed to 11% of deaths from cardiovascular diseases (GBD Collaborative Network 2024, WHO 2024). Based on the projections, it is expected that middle-income countries received the largest increase in diabetes prevalence of 21.1% between 2021 and 2045, followed by high-income countries (12.2%) and low-income countries (11.9%) (Sun et al. 2023).

Diabetes, along with several other diseases, is considered one of the major risk factors for severe COVID-19 infection (Kabootari et al. 2022). However, because diabetes is more common in COVID-19 patients and a correlation between the two conditions has been demonstrated, researchers investigated the relationship between the usage of antidiabetic drugs and the severity of COVID-19 (Jang et al. 2024). Antidiabetic drugs capacity to lower cytokine production lowers cytokine levels in vascular cells, limiting endothelial damage and lowering the risk of thromboembolism and microvascular damage (Lim et al. 2021, Wiemsperger et al. 2022). Additionally, this ability inhibits the cytokine storm, which in turn reduces lung damage, a sign of severe COVID-19 infection (Wiemsperger et al. 2022). Antidiabetic drugs also enhance glucose metabolism by reducing intestinal inflammation (Bica et al. 2023). Metformin, an antidiabetic drug, has anti-inflammatory properties and may help treat COVID-19 by reducing insulin resistance, improving glucose regulation, or inhibiting reactive oxygen species in mitochondria (Gonikman and Kustovs 2023, Ouchi et al. 2022). Accordingly, it is hypothesized that some antidiabetic drugs may be associated with favorable outcomes in COVID-19. On the other hand, drugs commonly used to treat COVID-19, such as antiviral drugs and systemic corticosteroids, may worsen hyperglycemia (Lim et al. 2021).

Some newer, effective drugs for type 2 diabetes mellitus (T2D), such as sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, may exacerbate certain complications in patients with COVID-19, particularly those with underlying comorbidities. However, even if current management practices for patients with diabetes infected with SARS-CoV-2 do not differ from those in the general population, patients with diabetes require special attention due to their increased risk of complications and in-hospital death (Mirabelli et al. 2020). Given that people with diabetes are classified as at increased risk of severe COVID-19 without any distinction between types of diabetes (Smati et al. 2022), further improvements in treatment and care are needed to reduce the risk of complications.

The aim of this study was to investigate whether the COVID-19 pandemic had an impact on the consumption of antidiabetic drugs in Serbia. Given the global health crisis, it was important to assess how the pandemic might have affected healthcare practices, specifically in relation to diabetes management. This analysis would help understand shifts in treatment patterns, including any increase or decrease in drug consumption, which could be linked to factors such as increased awareness of diabetes risks during COVID-19, changes in healthcare access, or the adoption of new treatment guidelines. The findings could provide valuable insights into how a global health crisis influences medication usage and help optimize future healthcare responses, particularly for chronic conditions like diabetes.

METHODS

Study design and data collection

This descriptive analysis was carried out using publicly accessible data from the official website of the Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS). According to the Law on Medicines and Medical Devices of the Republic of Serbia (RS), the ALIMS is in charge of gathering, analyzing, and disseminating statistics on medication use annually at the national level. To understand pharmaco-economic and pharmaco-epidemiological indicators, data are gathered using the World Health Organization's (WHO) methodology for data collection (ALIMS 2020).

Data on antidiabetic drugs utilization were analyzed from 2006 to 2022, based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System (WHO 2023). Both a classification system and a unit of measurement are necessary for quantifying drug use. For this research, a technical unit of measurement known as the Defined Daily Dose (DDD) was generated to address the criticisms of conventional units of measurement. (WHO 2024). The ATC/DDD system is designed to be a tool for drug use research and monitoring in order to enhance the quality of drug usage (WHO 2024).

Antidiabetic drugs are coded as follows: A10A (insulins and analogues), A10B (blood glucose lowering drugs, excl. insulins), A10X (other drugs used in diabetes) (WHO 2023). The following drugs belong to group A10A: insulins and analogues for injection, fast-acting; insulins and analogues for injection, intermediate-acting; insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting; insulins and analogues for injection, long-acting; insulins and analogues for inhalation (WHO 2023). The major classes of oral antidiabetic drugs (A10B) include biguanides, sulfonylureas, sulfonamides (heterocyclic), combinations of oral blood glucose lowering drugs, alpha glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, other blood glucose lowering drugs, excl. insulins (WHO 2023, Chaundhury 2017).

The study did not include antidiabetic drugs that were used only during the first few years of the study period, as well as those antidiabetic drugs that were not used during the COVID-19 pandemic (insulin pork (fast-acting), insulin pork (combined), insulin human (long-acting), insulin human (intermediate-acting), gliquidone, glipizide, rosiglitazone, metformin and glibenclamid, alogliptin, exenatid).

Study outcome

The primary study outcome was the DDD per 1,000 individuals for each medication. DDD is the average daily maintenance dose of a medication when used in adults in its main indication (18). Price, strength or package size have no impact on the specified daily dose, which is a technical unit that is the average daily dose of a medication used for its primary indication in humans. For every ATC code and administration method (oral, parenteral, inhalation, etc.), a single DDD is allocated. A rough estimate of the actual drug consumption is provided by drug utilization data displayed as DDDs (ALIMS 2020, WHO 2024).

The value of DDD/1,000 people per day provides an insight into how many residents (out of 1,000) used the observed drug and were exposed to its effects in one day. The number of residents who used the substance during the investigation period was correlated with the data that was gathered. The Republic of Serbia's Statistical Office's official records provided the population size data (ALIMS 2020).

Ethics statement

Publicly accessible data were taken from the ALIMS's official website in order to perform this analysis. There were no human or animal subjects in this study, and participant agreement was not required because secondary aggregated data were used instead. The study was therefore exempt from the Ethics Committee's ethical assessment procedure.

Data analysis

The joinpoint regression analysis (version 4.9.1.0, <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>) was applied to investigate the dynamics of antidiabetic drugs utilization. Using the trend data, this approach looks more closely at changes that the traditional linear model would miss. "Joinpoints" are used to indicate trend shifts (increase, decrease) (NCI 2024, CDC 2021). Time (2006-2021) was the independent variable in the joinpoint regression model. For each antidiabetic drug, the dependent variables in this model were DDD/1,000 residents. The error variance was assumed to be constant. The software determines the maximum number of joinpoints. Consequently, a maximum of two join points could be detected during the course of 17 years.

RESULTS

A total of 28 antidiabetic drugs were included in the joinpoint analysis. Joinpoint regression analysis from 2006-2022 observation period showed notable changes in the use of following antidiabetic drugs from 2019 (the cut-off year following the COVID-19 pandemic's announcement):

- GLP-1 analogues: dulaglutide (significant increase starting from 2020);
- Insulins and analogues for injection, long-acting: insulin detemir (significant increase 2006-2013, sharp increase starting from 2013, then sharp decline starting from 2019);
- Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting: insulin lispro (significant increase 2011-2017, sharp decline starting from 2020);
- Insulins and analogues for injection, fast-acting: insulin lispro (significant increase 2011-2020, sharp decline starting from 2020) (Figure 1).

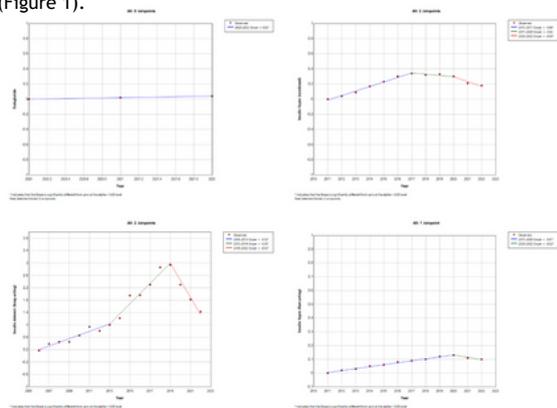


Figure 1. Significant shifts in the antidiabetic consumption during COVID-19 pandemic, jointpoint regression analysis

According to the jointpoint regression analysis, there was a change in the use of certain antidiabetic drugs significantly before the COVID-19 pandemic, specifically:

- Biguanides: metformin (significant increase starting from 2006);
- Sulfonamides: glimepiride (significant increase 2006-2016, sharp decline starting from 2016), glibenclamide (significant increase 2006-2008, sharp decline starting from 2008, slowly increase starting from 2011);
- Combinations of oral blood glucose lowering drugs: metformin and sitagliptin (significant increase starting from 2016) (Figure 2a);

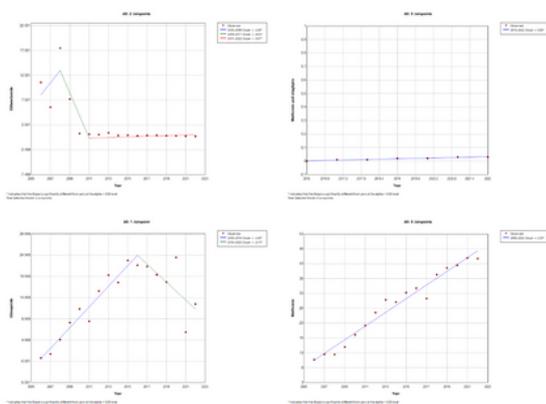


Figure 2a. Significant change in the consumption of oral antidiabetic drugs (biguanides, sulfonamides, combinations of oral blood glucose lowering drugs) before the COVID-19 pandemic, jointpoint regression analysis

- Thiazolidinedione: pioglitazone (significant increase 2013-2015, sharp increase starting from 2015);
- Alpha glucosidase inhibitors: acarbose (significant increase 2006-2012, then decline starting from 2012)
- DPP-4 inhibitors: sitagliptin (significant increase starting from 2010);
- SGLT-2 inhibitors: empagliflozin (significant increase starting from 2018) (Figure 2b);
- Insulins and analogues for injection, long-acting: insulin degludec (significant increase starting from 2017), insulin glargine (significant increase starting from 2006);
- Insulins and analogues for injection, fast-acting: insulin aspart (significant increase 2006-2014, sharp increase starting from 2014), insulin glulisine (significant increase starting from 2008), insulin human (significant increase starting from 2006);

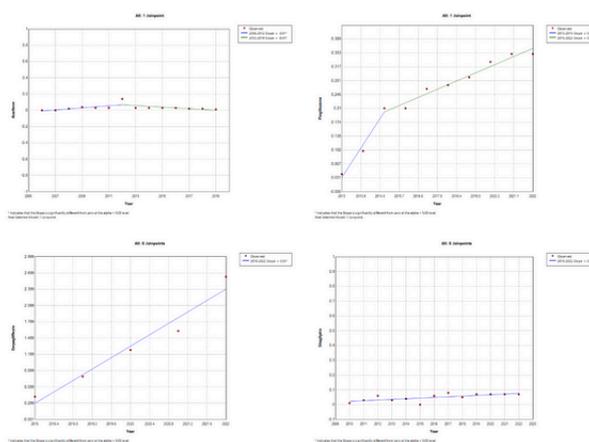


Figure 2b. Significant change in the consumption of oral antidiabetic drugs (thiazolidinedione, alpha glucosidase inhibitors, DPP-4, SGLT-2) before the COVID-19 pandemic, jointpoint regression analysis

- Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting: insulin human (significant decline starting from 2011) (Figure 3);

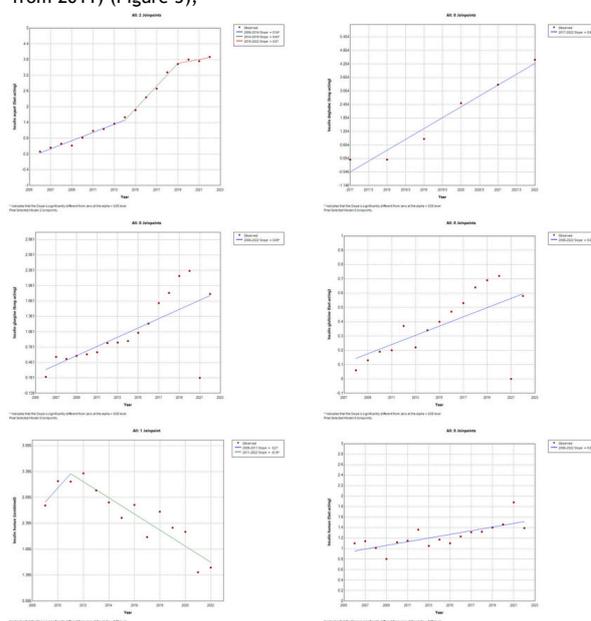


Figure 3. Significant change in the consumption of insulins before the COVID-19 pandemic, jointpoint regression analysis

- Other antidiabetics: repaglinide (significant decline 2006-2011, sharp increase starting from 2011, then sharp decline starting from 2017) (Figure 4).

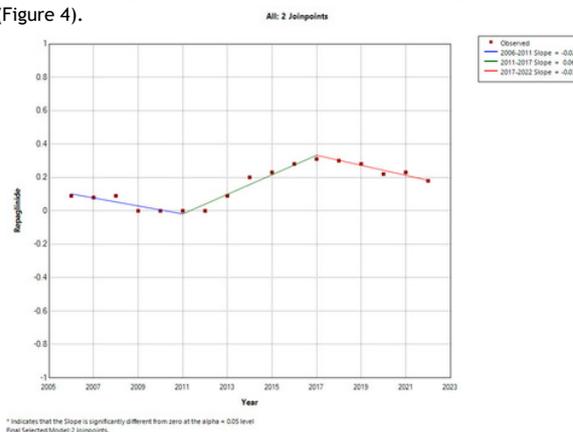
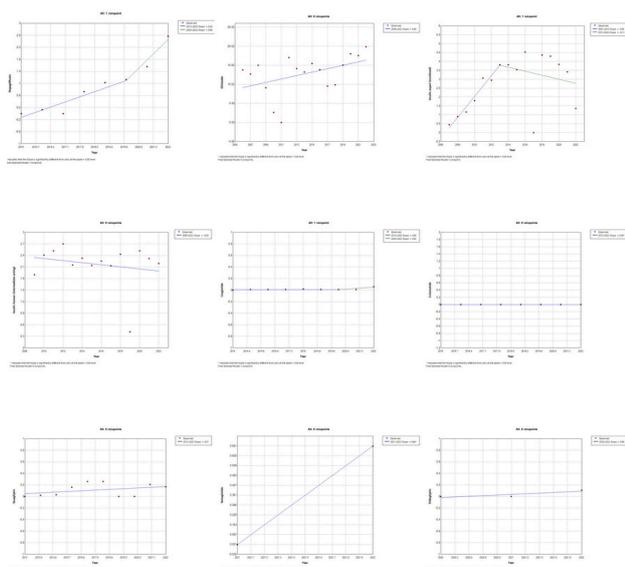


Figure 4. Significant change in the consumption of other antidiabetic drugs before the COVID-19 pandemic, jointpoint regression analysis

As for other antidiabetic drugs, the joinpoint analysis did not show changes in the consumption (Supplemental figure S1).



Supplemental figure S1. Non significant changes in the consumption of antidiabetic drugs before the COVID-19 pandemic, joinpoint regression analysis

DISCUSSION

This study showed that at the beginning of the COVID-19 pandemic, there was an increase in consumption of dulaglutide and a decrease in consumption of insulin detemir, insulin lispro (combined) and insulin lispro (fast-acting).

Since January 2020, a new coronavirus known as the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused an extraordinary COVID-19 outbreak worldwide. According to data from the first few months of 2020, the majority of COVID-19 patients had pre-existing chronic illnesses, such as diabetes, heart disease, and hypertension being the most common (Yingy et al. 2020). Numerous studies have shown that COVID-19 has more severe clinical presentation in people with diabetes compared to healthy individuals (Cariou et al 2020, Shi et al. 2020, Seigle et al. 2020). The higher frequency and severity of COVID-19 infection in diabetics can be explained by several factors. Although innate immunity defects that impact phagocytosis, neutrophil chemotaxis, and cell-mediated immunity places people with diabetes at a higher risk of contracting the infection in general, the high incidence of diabetes in severe COVID-19 cases may be a reflection of the higher prevalence of type 2 diabetes in the elderly. Additionally, diabetes later in life is linked to cardiovascular disease, which may help to explain the link between COVID-19 and poor outcomes (Bornstein et al. 2020). Also, the majority of patients with type 2 diabetes are overweight or obese (Singh and Khunti 2022). Since obesity and diabetes are known to contribute to the severity and mortality associated with COVID-19, national guidelines and recommendations have been developed to assist health care workers in adapting patient care to the new challenges posed by the pandemic (Giorgino et al. 2021).

Despite the growing prevalence of diabetes, there are several possible explanations for the increased consumption of a newer antidiabetic drug (dulaglutide) from the group of GLP-1 analogues, as well as the decreased consumption of certain insulin preparations since the beginning of the COVID-19 pandemic in the RS. Moreover, the consumption of newer antidiabetic drugs from the DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors subgroups has significantly increased even before the start of the COVID-19 pandemic. Theoretically, GLP-1 analogues can counteract the heightened inflammatory response brought on by the SARS-CoV-2 infection in the lung, but they cannot actually control the infection itself. The use of newer antidiabetics may delay the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes, because the availability of these drug groups provides a wider choice for clinicians before considering insulin therapy (Kostev et al. 2019).

While GLP-1 analogues have positive cardiovascular and renal effects, insulin has a neutral effect in this respect, but has a high risk of hypoglycemia and weight gain (ADA 2023, Davies et al. 2022). In addition, because of their incretin effect and anorexigenic properties, GLP-1 analogues have also been used to treat obesity (Probst et al. 2023). Interest in demand and cost forecasts has increased since the Food and Drug Administration (FDA) approved a number of GLP-1 linked to notable weight loss (Wright et al 2023). It is therefore not surprising that since 2022, a shortage of medicines containing glucagon peptide-1 (GLP-1) receptor agonists has been registered in EU member states as a result of increased demand for these medicines (treatment of diabetes and obesity) in combination with other causes such as production capacity constraints (EMA 2024).

Continuous glucose monitoring lowers the risks of hypoglycemia linked to insulin therapy, and insulin has been used extensively for decades in critically ill hospitalized patients with diabetes mellitus (Lu et al. 2018). The results of this research showed that the consumption of fast-acting and long-acting insulin started to increase statistically significantly mainly since 2006, while the use of combined insulin (intermediate- or long-acting with fast-acting) decreased significantly since 2011. Interestingly, during the COVID-19 pandemic, insulin was also a favored course of treatment for severely ill diabetes patients (Grupta et al. 2020). Many people with diabetes may have experienced impaired glycemic control as a result of stress associated with the pandemic, lifestyle changes (such as increased sedentary behavior, dietary alterations, and decreased physical activity), and disruption of health care delivery (Bharill et al. 2022). In a study investigating trends and regional differences in the use of antidiabetic drugs between 2015 and 2021 in Hungary, the overall use of antidiabetic drugs reaches an interesting peak in 2020. This utilization peak coincided with the COVID-19 outbreak when the Hungarian population tended to stock their chronic medications, which reflected a combination of fear, precautionary behavior, and the desire for continuity in managing a chronic health condition amid the global health crisis (Csatordai et al. 2024).

Regarding other antidiabetic drugs subgroups, our results showed that metformin use has increased significantly since 2006, and has continued this trend until 2022. A high metformin use was similarly observed in Hungary, where metformin was the most commonly used antidiabetic drug alone or in fixed-combination with other antidiabetic drugs, and in Denmark, where metformin use was 39% of the total antidiabetic drugs use in 2021 (Csatordai et al. 2024, Pottegard et al. 2023). Sulfonylureas are still included in international therapeutic guidelines, although this group of antidiabetic drugs is well-known for its side effects, such as hypoglycemia and weight gain, and also does not reduce the risk of major cardiovascular events. The utilization of sulfonylureas has shown high differences between the individual preparations in this study. Although the use of glimepiride and glibenclamide began to increase from 2006 until 2011, after which their use began to decrease except for glibenclamide whose utilization continues to increase significantly. Differences in antidiabetic drugs use are also noted among some European countries. In Denmark, the use of sulfonylurea was very low at about 3.6% in 2021, while in Romania it was estimated at 27.9% of the total consumption of antidiabetic drugs in 2019 (Pottegard et al. 2023, Bucsa et al. 2021). Comparing the results of a previously study in Hungary (Csatordai et al. 2024), to the results of our study, it was revealed that use of alpha glucosidase inhibitors and glinides constantly decreased, while the use of thiazolidinediones increased significantly since 2013, with a sharp rise since 2015 only in Serbia.

This study strength is the opportunity to have complete data gathered from ALIMS official website, which suggests that the findings are generalizable to the entire population. Every year, the ALIMS, submits a report on the sales and usage of pharmaceuticals. Therefore, the term "drug consumption" in this context refers to the use of medications, in this case antidiabetics, by all citizens of the RS, without considering the reasons for use, duration of treatment, or other particular information pertaining to the patient or the facility where the patient received treatment. As a result, our ability to conduct further analyses regarding the indications in which specific antidiabetics were most commonly used to perhaps connect them to the COVID-19 pandemic was restricted. Also, we were unable to stratify antidiabetic drugs for type 1 and type 2 DM. We made an effort to outline and talk about a few possible explanations for the rise and fall in the usage of the various antidiabetics prior to and during the epidemic. However, as there are many possible causes for these shifts, more qualitative research in clinical settings across the nation is required to fully comprehend the real causes.

CONCLUSION

The relationship between COVID-19 and antidiabetic drugs has been a topic of much interest since the pandemic began, especially because diabetes is one of the most common pre-existing chronic illnesses associated with severe COVID-19 outcomes. Our study showed that at the beginning of the COVID-19 pandemic, there was an increased consumption of dulaglutide and a declined consumption of insulin detemir, insulin lispro (combined) and insulin lispro (fast-acting). For people with diabetes, taking antidiabetic drugs during the COVID-19 pandemic was critical since stable blood sugar levels lower the

likelihood of serious consequences from the virus. This analysis showed that diabetes treatment is changing with the rise of COVID-19. The diabetes treatment should be optimized to provide the best possible care. Therefore, the use of antidiabetic drugs in the context of COVID-19 requires careful consideration.

Acknowledgments: None.
Conflict of Interest: None.
Funding: None.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation (IDF). Facts & figures, Accessed: 12/17/2024. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
2. Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network . Global Burden of Disease Study 2021. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2024. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
3. World Health Organization (WHO). Diabetes. 2024. Accessed: 12/17/2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res ClinPract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res ClinPract.* 2023;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945.
5. Kabootari, M.; HabibiTirtashi, R.; Hasheminia, M.; Bozorgmanesh, M.; Khalili, D.; Akbari, H.; et al. Clinical features, risk factors and a prediction model for in-hospital mortality among diabetic patients infected with COVID-19: Data from a referral centre in Iran. *Public Health* 2022;202, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.11.007>
6. Jang HN, Moon SJ, Jung JH, Han KD, Rhee EJ, Lee WY. Impact of Antidiabetic Drugs on Clinical Outcomes of COVID-19: A Nationwide Population-Based Study. *EndocrinolMetab (Seoul).* 2024;39(3):479-488. doi: 10.3803/EnM.2023.1857. Epub 2024 Jan 29.
7. Lim, S., Bae, J.H., Kwon, H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*2021;17, 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
8. Wiernsperger, N.; Al-Salameh, A.; Cariou, B.; Lalau, J.D. Protection by metformin against severe COVID-19: An in-depth mechanistic analysis. *Diabetes Metab.* 2022;48,101359. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101359>
9. Bica IC, Pietroșel VA, Salmen T, Diaconu CT, FierbinteanuBraticevici C, Stoica RA, et al. The Effects of Cardioprotective Antidiabetic Therapy on Microbiota in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7184. doi: 10.3390/ijms24087184.
10. Gonikman D, Kustovs D. Antidiabetic Drug Efficacy in Reduction of Mortality during the COVID-19 Pandemic. *Medicina.* 2023; 59(10):1810. <https://doi.org/10.3390/medicina59101810>
11. Ouchi D, Vilaplana-Carnerero C, de Dios V, Giner-Soriano M, Morros R. Antidiabetic treatment and COVID-19 Outcomes: A population-based cohort study in primary health care in Catalonia during the first wave of the pandemic. *Prim Care Diabetes.* 2022;16(6):753-759. doi: 10.1016/j.pcd.2022.10.001.
12. Mirabelli M, Chieffari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential Benefits and Harms of Novel Antidiabetic Drugs During COVID-19 Crisis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 22;17(10):3664. doi: 10.3390/ijerph17103664.
13. Smati, S., Tramunt, B., Wargny, M. et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *CurrDiab Rep* 22, 53-63 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>
14. Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS). Trade and consumption of medicines for human use in Republic of Serbia in 2020. Available from: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/08/PROMET-HUMANIH-2020-PUBLIKACIJA-1.pdf> [Serbian].
15. World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2024. Oslo, 2024. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
17. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:6. doi: 10.3389/fendo.2017.00006.
18. World Health Organization (WHO). Defined Daily Dose (DDD). 2024. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
19. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint trend analysis software. 2024. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Joinpoint trend analysis software. 2020-2021. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/hus/sources-definitions/joinpoint.htm>
21. Yingyu Chen, Xiao Gong, Lexun Wang, Jiao Guo. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.03.25.20043133; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>
22. CariouB, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients withCOVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*2020;63:1500-15
23. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. *Diabetes Care* 2020;43:1382-91
24. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patientshospitalized with COVID-19. *Diabetes Care* 2020;43(12):2938-44
25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
26. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med.* 2022;73:129-147. doi: 10.1146/annurev-med-042220-011857.
27. Giorgino F, Bhana S, Czupryniak L, Dagdelen S, Galstyan GR, Janež A, et al. Management of patients with diabetes and obesity in the COVID-19 era: Experiences and learnings from South and East Europe, the Middle East, and Africa. *Diabetes Res ClinPract.* 2021;172:108617. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108617.
28. Kostev K, Gözl S, Scholz B, Kaiser M, et al. Time to insulin initiation in type 2 diabetes patients in 2010/2011 and 2016/2017 in Germany. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(6):1129-34. <https://doi.org/10.1177/1932296819835196>.
29. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic approaches to Glycemic Treatment: standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-57. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
30. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
31. Probst L, Monnerat S, Vogt DR, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, et al. Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation. *JCI Insight.* 2023;8(22):e170419. doi: 10.1172/jci.insight.170419.
32. Wright DR, Guo J, Hernandez I. A Prescription for Achieving Equitable Access to Antiobesity Medications. *JAMA Health Forum.* 2023;4(4):e230493. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.0493
33. European Medicines Agency (EMA). Multistakeholder workshop on shortages of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/multistakeholder-workshop-shortages-glucagon-peptide-1-glp-1-receptor-agonists>.
34. Lu M., Zuo Y., Guo J., Wen X., Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurement in critically ill patients. *Medicine* 2018;97(36):e12138 10.1097/md.00000000000012138
35. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes MetabSyndr.* 2020;14(3):211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
36. Bharill S, Lin T, Arking A, Brown EA, West M, Busin K, Magge SN, Wolf RM. Worsening glycemic control in youth with type 2 diabetes during COVID-19. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022 Sep 9;3:968113. doi: 10.3389/fcdhc.2022.968113.
37. Csator dai, M., Benkő, R., Matuz, M. et al. Trends and regional differences in antidiabetic medication use: a nationwide retrospective observational study. *DiabetolMetabSyndr* 16, 88 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01334-8>
38. Pottegård A, Andersen JH, Søndergaard J, Thomsen RW, et al. Changes in the use of glucose-lowering drugs: a Danish nationwide study. *Diabetes ObesMetab.* 2023;25(4):1002-10. <https://doi.org/10.1111/dom.14947>
39. Bucsa C, Farcas A, Iaru I, Mogosan C, et al. Drug utilization study of antidiabetic medication during 2021- 2019 in Romania. *Int J ClinPract.* 2021;75(11):e14770. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14770>

DAMAGE CONTROL U TRAUMATOLOGIJI

AUTORI

Saša Jovanović^{1,2}, Dušan Petrović^{1,2}, Predrag Denović¹, Danijela Vićentijević^{2,3}, Nikola Miljković^{2,4}
1 KBC Kosovska Mitrovica, Klinika za hirurgiju, Odeljenje ortopedске hirurgije i traumatologije, Srbija
2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Srbija
3 KBC Kosovska Mitrovica, Klinika za hirurgiju, Služba sa anestezijom i reanimacijom, Srbija
4 KBC Kosovska Mitrovica, Klinika za hirurgiju

KORESPONDENT

Saša Jovanović
sasajovanovic@gmail.com

SAŽETAK

Sveži prelomi u ortopedskoj hirurgiji i traumatologiji, dovode do hemodinamske nestabilnosti celokupnog organizma. Kod otvorenih preloma, stepen hemodinamske nestabilnosti organizma je značajno veći. Prioritet u lečenju svežih preloma ima DAMAGE CONTROL IN ORTHOPEDIC (DCO). DCO je invazivna procedura koja ima ulogu kako u stabilizaciji preloma, tako i u kontroli krvarenja. Prelomi dugih kostiju kao i prelom karlice su apsolutna indikacija za DCO. Slobodno možemo reći da ova procedura predstavlja prioritet u lečenju svežih preloma. Procedura je individualizovana u zavisnosti od težine povrede kao i hemodinamskog statusa povredjenog pacijenta. U ortopedskoj hirurgiji i traumatologiji kao standardna procedura u DCO koristi se spoljašnji fiksator po Mitkoviću. Ortopedski hirurzi moraju biti jako prisebni i obazrivi kod pregledapacijenata sa politraumom i da prepoznaju tkzv. trougao smrti. Trougao smrti čine: acidoza, hipotermija i koagulopatija. Svaka karika je medjusobno povezana jedna sa drugom dovode do ireverzibilnih promena u organizmu što za posledicu ima smrtni ishod. DCO se sprovodi u tri faze: 1) podrazumeva kontrolu kvarenja, smanjenje kontaminacija bakterijama, kao i privremenu fiksaciju preloma. Sve ovo je neophodno uraditi u roku od 1-2h.; 2) obuhvata stabilizaciju vitalnih parametara u JIN-e kao i reanimacija pacijenta ordiniranjem neophodne terapije, krvi i krvnih derivata.; 3) podrazumeva definitivna metoda lečenja u smislu nastavka lečenja preloma spoljasnjim fiksatorom ili konverzija u neku drugu metodu lečenja.

Gljučne reči: traumatologa, damage, control, prelom

ENGLISH

DAMAGE CONTROL IN TRAUMATOLOGY

Saša Jovanović^{1,2}, Dušan Petrović^{1,2}, Predrag Denović¹, Danijela Vićentijević^{2,3}, Nikola Miljković^{2,4}
1 CHC Kosovska mitrovica, Clinical for surgery, Department of orthopedic surgery and traumatology, Serbia
2 Faculty of medicine, Univesrity of Priština, Serbia
3 CHC Kosovska Mitrovica, Clinical for surgery, Department of anesthesiology and reanimation
4 CHC Kosovska mitrovica, Clinical for surgery

ABSTRACT

Fresh fractures in orthopedic surgery and traumatology lead to hemodynamic instability of the entire organism. In open fractures, the degree of hemodynamic instability of the organism is significantly higher. DAMAGE CONTROL IN ORTHOPEDIC (DCO) has priority in the treatment of fresh fractures. DCO is an invasive procedure that has a role both in fracture stabilization and bleeding control. Fractures of long bones as well as pelvic fractures are an absolute indication for DCO. We can safely say that this procedure is a priority in the treatment of fresh fractures. The procedure is individualized depending on the severity of the injury as well as the hemodynamic status of the injured patient. In orthopedic surgery and traumatology, the Mitković external fixator is used as a standard procedure in DCO.

Orthopedic surgeons must be very sober and careful when examining patients with polytrauma and recognize the so-called triangle of death. The triangle of death consists of: acidosis, hypothermia and coagulopathy. Each link is interconnected with each other, leading to irreversible changes in the organism, which results in death. DCO is carried out in three phases: 1) it involves spoilage control, reduction of bacterial contamination, as well as temporary fixation of fractures. All this must be done within 1-2 hours; 2) includes the stabilization of vital parameters in the ICU as well as resuscitation of the patient by prescribing the necessary therapy, blood and blood derivatives. ; 3) implies a definitive method of treatment in the sense of continuation of fracture treatment with an external fixator or conversion to some other method of treatment.

Key words: traumatologist, damage, control, fracture

UVOD

Sveži prelomi u ortopedskoj hirurgiji i traumatologiji, dovode do hemodinamske nestabilnosti celokupnog organizma. Kod otvorenih preloma, stepen hemodinamske nestabilnosti organizma je značajno veći. Prioritet u lečenju svežih preloma ima DAMAGE CONTROL IN ORTHOPEDIC (DCO). DCO je invazivna procedura koja ima ulogu kako u stabilizaciji preloma, tako i u kontroli krvarenja. Prelomi dugih kostiju kao i prelom karlice su apsolutna indikacija za DCO. Slobodno možemo reći da ova procedura prestavlja prioritet u lečenju svežih preloma (1,2,3). Procedura je individualizovana u zavisnosti od težine povrede kao i hemodinamskog statusa povredjenog pacijenta. U ortopedskoj hirurgiji i traumatologiji kao standardna procedura u DCO koristi se spoljašnji fiksator po Mitkoviću. (Slika 1). Procena težine povrede se određuje na osnovu ISS i/ili NEW ISS (NISS) skorova, a u svrhu svrstavanja pacijenata u grupu za definitivni ortopedsko lečenje, ili samo za DCO kao oblik privremenog lečenja (4,5). Pacijente kod kojih je vrednost skora 36 i manje, neophodno je primeniti definitivno ortopedsko lečenje. DCO se primenjuje kod kojih je vrenost skora preko 36. Takodje, Gustillo-Anderson-ova klasifikacija otvorenih preloma je u veoma širokoj upotrebi i danas iako je nastala 1976. godine, (6,7) Ona je dopunjena 1984. godine zbog dodatnih podela GA tip III preloma. Najveći broj objavljenih naučnih radova bazira se ovoj klasifikaciji otvorenih preloma, Tabela 1.

TIP PRELOMA	OPIS MEKOTKIVNOG OŠTEĆENJA
Tip I	Čista nekontaminirana rana manja od 1cm
Tip II	Laceracija veća od 1 cm, ali bez većih mekotkivnih oštećenja, kožnih flapova ili avulzija
Tip IIIa	Postoje veće avulzije ili laceracije mekih tkiva ali postoji pokrivenost kosti; povrede nanešene silama velike energije; ovaj tip povrede obuhvata i teže kominucije kostiju čak i ako je rana manja od 1 cm
Tip IIIb	Ekstenzivne povrede sa gubitkom mekih tkiva, obilnim deperiostranjem i izloženosti kosti; masivna kontaminacija; postoji potreba za kasnijim nadoknadama defekata
Tip IIIc	Otvoreni prelom sa povredama arterija i potrebom za hitnom reparacijom krvnih sudova

Tabela 1. Gustillo-Anderson klasifikacija otvorenih preloma

Svakako treba reći, da pacijente nakon operacije moramo smestiti na oeljenju intezivne nege. Cilj tog boravka je da se pacijent stabilizuje, otklone svi faktori koj ugrožavaju život pacijenta, a ujedno odluči o daljem lečenju (8).



Slika 1. Otvoreni prelom potkolenice i fiksacija preloma spoljašnjim fiksatorom po Mitkoviću

CILJ

Cilj naseg rada je da se prikažu ishodi kontroli štete primenjeni u lečenju pacijenata sa povredama gornjih i donjim ekstremitet kao i kod politraumatizovanih pacijenata.

MATERIJAL I METODE

U našem radu iskoristićemo zvaničnu literaturu u kojoj je opisana problematika upotrebe damage control u ortopediji. Svi navedeni članci nam dokazuju važnost kao i principe kontrole štete, a takođe su ispoštovani svi ortopedski postulati.

DISKUSIJA

Božović i koautori su definisali politraumu kao jedan od vodećih stanja u ortopediji koji dovode do smrti mladih od 40 godina. U najvećem broju slučajeva glavni mehanizam nastanka politraume su saobraćajne nesreće. Zvanična literatura pokazuje da 80 - 100 pacijenta sa politraumom ima više od 55 % prelome dugih kostiju ili karlice. Indikaciju za amputaciju donjeg ekstremiteta usled teških povreda i to 12% . Prelomi tibije, femura i karlice su duge kosti koji se najčešće fiksiraju i stabilizuju spoljašnjim fiksatorom. Treba naglasiti, da je sindrom masne embolije prisutan kod bilateralnih preloma dijafize femura (9).

Upravljajući se prema definiciji po Berlinu, politraumatski pacijent ima najmanje tri ili više povredjena sistema, ili najmanje dve anatomske regije. Značajno je dapri svakoj traumi treba uraditi procenu hemodinamskog statusa pacijenta kao i težinu same traume (10). Baker je predložio najprihvatljiviji ISS score. U ovom skoru se ocenjuju 6 regija i to: grudni koš (torakalna kičma), lice, glava (zajedno sa vratnom kičmom), ekstremiteti (karlica), povrede kože, abdomen (zajedno sa lumbalnom kičmom). Rezultati ovog skora su ustvari zasnovani na AIS score, koji pokazuje stepen ozbiljnosti povrede. (11)

Trauma izazavana visokom energijom ostavlja za sobom značajne povrede. Kada trauma izazvan silom velikog inteziteta delujena jednaili više sistema, dolazi do aktivacije kako lokalnog tako i sistemskog inflamatornog odgovora SIRS. SIRS može trajati par sati do par dana, u zavisnosti od stepena težine povrede kao i odgovora pacijenta na traumu. U tom slučaju dolazido aktivacije citokina, leukocita, makrofaga. IL8, C5a,C3a izazivaju migraciju ćelija. (12)

Nakon dejstva sile jakog inteziteta, prvih 72 sata su najkritičniji za život pacijenta. Ova konstatacija je potkrepljena cinjenicom da markeri imunog odgovora kao i inflamatorni reaktanti svojvrhznac postižu u prvih 24-72 sata. Sve markere imunog odgovora samo podelili na : 1) reaktanti u akutnoj fazi, 2) marker aktivnosti medijatora, 3) marker ćelijske aktivnost. Što se tiče ortopedske traumatologije, najvažniji su TNF-a, IL-1, IL-10. Proučavajući zvaničnu literaturu a na osnovu ranijeg iskustva došli smo do zaključka da rana stabilizacija preloma značajno povećava procenat preživljavanja povredjenog pacijenta. (13)

Sve pacijente koji su hemodinamski stabilni treba podvrgnuti definitivnoj fiksaciji preloma. Nažalost, kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, svaka produžena intervencija dovodi do povećanja imunološkog odgovora organizma ili kako je u literaturi opisano " DRUGA TRAUMA". Zato koncept DCO ima značajnu ulogu u spašavanju života povredjenog pacijenta i to kroz privremenu stabilizaciju i pripremu celokupnog organizma i povredjenog ekstremiteta za odloženu fiksacije.odložena definitivna fiksacija se obavlja u periodu od 5-10 dana. Postoji i treća grupa pacijenata, i to oni koji su na granicida li uraditi DCO ili odmah preći na definitivnu fiksaciju preloma. Koju ćemo odluku doneti , zavisí od iskustva ortopeda kao i od raspoloživog osteosintetskog materijala. (14)

Politrauma je stanje organizma koje zahteva hitnu hirušku intervenciju jer kje život pacijenata ugrožen. Potrebno je ispoštovati do detalja svaki princip koji se koristi za zbrinjavanje pacijenata sa višestrukim povredama kojeo buhvataju povredu glave, grudnog koša i naravno karlic. Ranije se koristilai koštana trakcija kao vid stabilizacije i sprečavanja komplikacija. A danas, spoljašnji fiksator kao metoda izbora. (15)

Volpin i koautori suprestavili prospektivnu studiju od 178 pacijenata sa prelomo butne kosti koje su podelili u dve grupe: 1) pacijenti kojima je fiksacija urađena u prvih 24h (rana fiksacija); 2) paacijenti kome je fiksacija preloma urađena u roku od 48h (kasna fiksacija). Rana fiksacija preloma dovela je do rane mobilijacije pacijenata što za posledicu ima manjiprocentat komplikacija kao i smanjenje troškova lečenja. Treba naglasiti da se DCO ne koristi samo kod odralis pacijenata, nego je potrebno sprovesti i kod najmladih pacijenata koji su pretrpeli tešku traumu. Prvo je potrebno stabilizovati najmladje pacijente sa povredama koje za posledicu imaju veliki gubitak krvi, kao i one koje za posledicu imaju visoki procenat oijave infekcije. Sledeći korak je

reanimacija i u jedinici intenzivne nege. Treći korak je definitivna metoda stabilizacije preloma kao i rekonstrukcija mekog tkiva (16) Hemoragija je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod teško povređenih pacijenata koja izaziva hipotenziju i ugrožava perfuziju tkiva a stanje pacijenta se može dodatno pogoršati evolucijom generalizovanog sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), (17,18) i nastankom akutne koagulopatije. Takođe masivna transfuzija može dovesti do poremećaja koagulacije i izazvati dalji teški dizbalans raznih jona a tako nastali SIRS dodatno imunosupresijom može dovesti do teške sistemske infekcije, (19,20,21) Nažalost ovakav razvoj koagulopatije se može desiti i posle hitnog prekida daljeg krvarenja hemostazom hirurškim putem. Masivne povrede kostiju mogu dovesti do embolizacije i tromboembolije (ranije nazvanim masnom embolijom) ili nekim drugim patogenetskim modelom. U svakom slučaju ovaj katastrofični scenario karakteriše letalni trijas: hipotermija, acidoza i koagulopatija. Svaka karika je međusobno povezana jedna sa drugom dovode do ireverzibilnih promena u organizmu što za posledicu ima smrtni ishod. Sa ili bez povreda grudnog koša pacijenta često prati i sindrom ARDS (akutni respiratorni distress sindrom). Zbog teškog opšteg stanja pacijenta ovaj trijas simptoma započinje lanac otkazivanja organskih sistema, (eng. Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) i nažalost letalan ishod. Upravo zbog ovog sindroma razvijena je i ideja ``što manjih hitnih operacija`` koje će spasiti život pacijentu.

Sličan redosled događaja dešavao se i nakon klasičnih operacija, čak i kod intramedularne fiksacije kod prvobitnog koncepta DCO (brzih operacija) i nazvan je ``drugi udar``. To je uzrokovalo da se klasična stabilizacija preloma pa čak i intramedularna fiksacija zameni spoljašnjom fiksacijom

Postavlja se pitanje kada izvesti drugu operaciju?. Obično se savetuje da se operacija izvede od 2-5 dana kada prođe faza nespecifičnog antiinflamatornog odgovora, SIRS, (22,23) Kod pacijenata sa grudnom traumom, abdominalnom traumom i povredama glave ne savetuje se novi ortopedski zahvat. Takođe nov operativni zahvat nije moguće izvesti kod pretećeg SIRS sindroma a naročito kod razvijanja letalnog trijasa. Rast nivoa interleukin IL-6 i laktata u krvi može biti prediktor razvijanja SIRS sindroma, (24). O'Toole et al. su 2005. godine razvili sistem praćenja nivoa laktata kao prediktora vremena za operaciju pa čak i izbor vrste operacije (25), Tabela 2.

NIVO LAKTATA U KRVI	STANJE	PREDLOG POSTUPKA
>2,5 mmol/l	CRVENO	DCO (ako nivo laktata perzistira u 24 sata)
2,0-2,5 mmol/l	ŽUTO	Zbrinjavanje zavisi od trenda nivoa laktata
<2,0 mmol/l	ZELENO	Definitivno zbrinjavanje

Tabela 2.. Monitoring nivoa laktata kao prediktora metode operativnog zbrinjavanja

DCO se sprovodi u tri faze: 1) podrazumeva kontrolu kvarenja, smanjenje kontaminacija bakterijama, kao i privremenu fiksaciju preloma. Sve ovo je neophodno uraditi u roku od 1-2h; 2) obuhvata stabilizaciju vitalnih parametara u JIN-e kao i reanimacija pacijenta ordiniranjem neophodne terapije, krvi i krvnih derivata; 3) podrazumeva definitivna metoda lečenja u smislu nastavka lečenja preloma spoljnjim fiksatorom ili konverzija u neku drugu metodu lečenja.

ZAKLJUČAK

Politrauma predstavlja stanje organizma koje zahteva brzo i efikasno delovanje sa posebnim pristupom povredjenom pacijentu jer je život pacijenta ugrožen. Principi zbrinjavanja koje primenjujemo kod politraumatizovanih pacijenata odnose se na zbrinjavanje povreda glave, grudnog koša, karlice, abdomena. Lečenje jako teških pacijenata sa ortopedskim povredama menjalo se decenijama. Ranije se koristila trakcija kao metoda stabilizacije preloma sto je za posledicu imalo i visoki procenat komplikacija i to: atrofiju mišića, emboliju pluća, infekcije pluća itd. Stoga možemo zaključiti da je rana fiksacija ili ptimena koncepta DCO metoda izuzetno korisna kako za lečenje preloma tako i za spašavanje pacijenata kome je život ugrožen.

LITERATURA

1. D'Alleyrand JCG, O'Toole RV. The evolution of damage control orthopedics. Current evidence and practical applications of early appropriate care. *Orthop Clin North Am.* 2013;44:499-507. Doi: 10.1016/j.jocl.2013.06.004
2. Grbić R, Božović A, Samardžić S, Grbić M. Kvalitet života pacijenata sa prelomima dijafize tibije operisanih spoljašnjim fiksatorom po Mitkoviću. *Materia medica.* 2010;26(2):27-32.
3. Vallier HA, Wang X, Moore TA, Wilber JH, Como JJ. Timing of orthopaedic surgery in multiple trauma patients: Development of a protocol for early appropriate care. *J Orthop Trauma.* 2013;27:543-51. Doi: 10.1097/BOT.0b013e31829efda1.
4. Božović A. Opšti postupci sa povredjenim kostima. U: Božović A, Tabaković, Prelomi potkolenice, Štamparija Junior, Kosovska Mitrovica; 2021. p. 69-72
5. Roberts C, Pape C-H, Jones A, Malkani A, Rodriguez J, Giannoudis P. Damage control orthopaedics Evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedic trauma. *J Bone Jt Surg.* 2005;87-A:434-49. Doi: 10.1016/j.mpsur.2015.03.003.
6. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: Retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:453-8.
7. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: A new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984;24:742-6.
8. Božović A. Postupci sa otvorenim prelomima. U: Božović A, Tabaković, Prelomi potkolenice, štamparija Junior, Kosovska Mitrovica; 2021. p. 72-79.
9. Wong TH, Krishnaswamy G, Nadkarni NV, Nguyen H V., Lim GH, Bautista DCT, et al. Combining the new injury severity score with an anatomical polytrauma injury variable predicts mortality better than the new injury severity score and the injury severity score: A retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24: 1-11. Doi: 10.1186/s13049-016-0215-6.
10. Božović A, Grbić R, Milović D, Elek Z, Petrović D, Jakšić Lj, Radojević G. Treatment of tibial shaft fractures with Mitkovic type external fixation- analysis of 100 patients. *Srp.Arh.Celok. Lek.* 2017 Nov-Dec; 145(11-12): 605-610. doi 102298/SARH161206137B. 2017 god.---
11. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new "Berlin definition." *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77:780-6. Doi: 10.1097/TA.0000000000000453
12. Baker S, O'Neill B. The injury severity score: An update. *J Trauma.* 1976; 16(11):882 doi: 10.1097/00005373-197611000-00006. .
13. Божовић А, Митковић М, Грбић Р, Васић А, Јакшић Љ, Петровић Д, Радојевић Г, Миловић Д, Аџић В. Стабилност и квалитет остеосинтезе у лечењу прелома пилоне тибije методом динамичке спољашње фиксације по Митковићу. *Acta chirurgica iugoslavica,* 2013; 60(2): 93-98---
14. Martinez R. A, Uribe JP, Escobar SS, Henao J, Rios JA, Martinez-Cano JP. Control de daño y estabilización temprana definitiva en el tratamiento del paciente politraumatizado 2018;32(3):152-60. DOI: 10.1016/j. rccot.2017.11.009
15. Pfeifle VA, Schreiner S, Trachsel D, Holland-Cunz SG, Mayr J. Damage control orthopedics applied in an 8-year-old child with life-threatening multiple injuries: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(16):e15294. doi: 10.1097/MD.0000000000015294. PMID: 31008978; PMCID: PMC6494245.
16. Volpin G, Pfeifer R, Saveski J, Hasani I, Cohen M, Pape HC. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients- current concepts. *J Clin Orthop Trauma.* 2021 Jan;12(1):72-82. doi: 10.1016/j.jcot.2020.10.018. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33716431; PMCID: PMC7920204.
17. Jansen JO, Thomas R, Loudon MA, Brooks A. Damage control resuscitation for patients with major trauma. *BMJ.* 2009;338:b1778.
18. Guerado E, Bertrand ML, Valdes L, Cruz E, Cano JR. Resuscitation of Polytrauma Patients: The Management of Massive Skeletal Bleeding. *Open Orthop J.* 2015;9:283-295.
19. Guerado E, Medina A, Mata MI, Galvan JM, Bertrand ML. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42:283-295.
20. Грбић Р, Божовић А. Спољашња фиксација сложених прелома скочног зглоба. *Praxis Medica* 2010; 38(1-2): 147-149.
21. Taeger G, Ruchholtz S, Waydhas C et al. Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe. *J Trauma.* 2005;17:409-416.
22. Pallister I, Francis WR, Stanley JC et al. . Definitive major fracture surgery after damage control & in isolated injuries - a pragmatic approach to timing is safe. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; (Suppl 18): 71
23. Grey B, Rodseth RN, Muckart DJ. Early fracture stabilisation in the presence of subclinical hypoperfusion. *Injury* 2013;67:217-220.
24. O'Toole RV, O'Brien M, Scalea M et al. Resuscitation before stabilization of femoral fractures limits acute respiratory distress syndrome in patients with multiple traumatic injuries despite low use of damage control orthopedics. *J Trauma* 2009;56:1,013-1,021.
25. Schell H, Duda GN, Peters A, Tsitsilonis S, Johnson KA, Schmidt-Bleek K. The haematoma and its role in bone healing. *J Exp Orthop.* 2017;4:5. Doi: 10.1186/s40634-017-0079-3.

INFEKCIJA H. PYLORI KOD PACIJENATA SA DISPEPSIJOM: KLINIČKI, ENDOSKOPSKI I HEMATOLOŠKI NALAZI

KORESPONDENT

Marko Stalević
marko.stalevic@med.pr.ac.rs

AUTORI

Marko Stalević¹, Sonja Smiljić¹, Boban Stolić^{1,2}, Sanja Gašić¹, Milica Perić¹, Ljiljana Stalević²
1 Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 KBC Priština-Gračanica, Laplje Selo, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Dispepsija je čest gastroenterološki sindrom koji značajno narušava kvalitet života. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ključni je faktor u razvoju organske dispepsije, dok njena povezanost sa funkcionalnom dispepsijom ostaje predmet istraživanja.

Cilj: Ispitati prevalenciju *H. pylori* infekcije kod pacijenata sa dispepsijom i njenu povezanost sa simptomima, endoskopskim nalazima i hematološkim parametrima

Metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 117 pacijenata sa dispepsijom pregledanih tokom 2023. godine na Internoj klinici KBC Priština-Gračanica u Lapljem Selu. Svi su podvrgnuti gornjoj gastrointestinalnoj endoskopiji i testiranju na *H. pylori* antigen u stolici. Analizirani su demografski podaci, simptomi, endoskopski i hematološki nalazi.

Rezultati: *H. pylori* infekcija je potvrđena kod 63,25% pacijenata, bez značajne razlike između polova. Zabeležen je trend porasta prevalencije sa godinama, ali bez statističke značajnosti ($p=0,060$). Epigastrični bol ($p=0,0068$) i gorušica ($p<0,0001$) su bili značajno češći kod *H. pylori* pozitivnih pacijenata, dok su hronični gastritis ($p=0,005$) i duodenalni ulkus ($p=0,029$) bili dominantni endoskopski nalazi kod ove grupe. Značajno veći procenat *H. pylori* pozitivnih pacijenata imao je snižene vrednosti broja eritrocita i hemoglobina u odnosu na negativnu grupu ($p<0,01$). Prosečan hematokrit bio je niži u *H. pylori* pozitivnoj grupi ($p=0,013$), ali se nije značajno razlikovao od referentnih vrednosti.

Zaključak: *H. pylori* infekcija je česta među pacijentima sa dispepsijom i povezana sa specifičnim simptomima, patološkim endoskopskim nalazima i hematološkim promenama. Testiranje na *H. pylori* je ključno u proceni dispepsije, dok *H. pylori* negativni pacijenti sa upornim simptomima zahtevaju dodatnu dijagnostiku.

ključne reči: *Helicobacter pylori*; dispepsija; simptomi; endoskopski nalaz; hematološki parametri.

ENGLISH

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH DYSPEPSIA: CLINICAL, ENDOSCOPIC, AND HAEMATOLOGICAL FINDINGS

Marko Stalević¹, Sonja Smiljić¹, Boban Stolić^{1,2}, Sanja Gašić¹, Milica Perić¹, Ljiljana Stalević²
1 University in Priština - Kosovska Mitrovica, Faculty of Medical Sciences, Kosovska Mitrovica, Serbia
2 KBC Priština-Gračanica, Laplje Selo, Serbia

ABSTRACT

Introduction: Dyspepsia is a common gastroenterological syndrome that significantly affects quality of life. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection plays a key role in organic dyspepsia, while its association with functional dyspepsia remains unclear.

Objective: To assess the prevalence of *H. pylori* infection in dyspeptic patients and analyze its association with symptoms, endoscopic findings, and haematological parameters.

Methods: This retrospective study included 117 dyspeptic patients who underwent upper endoscopy and *H. pylori* stool antigen testing at the Internal Medicine Clinic, KBC Priština-Gračanica, Laplje Selo, Kosovo and Metohija, during 2023. Demographic characteristics, symptoms, endoscopic findings, and haematological parameters were compared between *H. pylori*-positive and -negative groups.

Results: *H. pylori* was detected in 63.25% of patients, with no significant gender difference. Although a trend of increasing prevalence with age was observed, it did not reach statistical significance ($p=0.060$). Epigastric pain ($p=0.0068$) and heartburn ($p<0.0001$) were more frequent in *H. pylori*-positive patients, while chronic gastritis ($p=0.005$) and duodenal ulcer ($p=0.029$) were the predominant pathological findings in this group. A significantly higher proportion of *H. pylori*-positive patients had reduced erythrocyte count and haemoglobin levels ($p<0.01$). Although the average haematocrit was lower in *H. pylori* positive patients, it did not significantly differ from the reference values ($p=0.013$).

Conclusion: *H. pylori* infection is common in dyspeptic patients and correlates with specific symptoms, pathological findings, and haematological alterations. Testing for *H. pylori* should be part of dyspepsia evaluation, while *H. pylori*-negative patients with persistent symptoms require further investigation.

Keywords: *Helicobacter pylori*; dyspepsia; symptoms; endoscopic findings; haematological parameters.

UVOD

Dispepsija predstavlja jedan od najčešćih sindroma u gastroenterologiji, čija se globalna prevalencija procenjuje na 10-30%, u zavisnosti od dijagnostičkih kriterijuma i proučavane populacije [1]. Karakteriše je heterogena grupa simptoma lokalizovanih pretežno u epigastričnoj regiji abdomena, uključujući epigastrični bol, postprandijalnu punoću, osećaj žarenja, mučninu, nadutost i podrigivanje, koji u različitoj meri narušavaju kvalitet života bolesnika, te mogu predstavljati značajno opterećenje za zdravstveni sistem [2]. Zbog nespecifičnosti i preklapanja sa simptomima drugih gastrointestinalnih poremećaja, poput gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), bolesti žučne kese i pankreasa, dijagnoza često zahteva multidisciplinarni pristup [3]. Prema Rome IV kriterijumima, dispepsija se deli na organsku, koju karakteriše identifikovane strukturne ili metaboličke abnormalnosti, i funkcionalnu, koja se dijagnostikuje u odsustvu objektivnih nalaza nakon sprovedene detaljne dijagnostičke evaluacije [4].

Infekcija gram-negativnom bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) predstavlja jedan od najznačajnijih etioloških faktora u razvoju organske dispepsije. *H. pylori* kolonizuje sluznicu želuca, izazivajući lokalnu hroničnu inflamaciju koja može dovesti do razvoja erozivnog gastritisa, ulkusne bolesti i povećanog rizika od razvoja karcinoma želuca [5]. Globalna prevalencija *H. pylori* infekcije značajno varira, krećući se od 20-50% u razvijenim zemljama do preko 80% u populacijama sa nižim socioekonomskim statusom [6]. Za dijagnozu infekcije koriste se neinvazivne metode (urea izdisajni test, test stolice na prisustvo antigena, serologija) i invazivne metode (endoskopija sa biopsijom) [7]. Dok je uloga *H. pylori* u organskoj dispepsiji jasno dokumentovana, njena uloga u funkcionalnoj dispepsiji i dalje je predmet naučne debate i istraživanja [8]. Mada mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, smatra se da može doprineti razvoju funkcionalne dispepsije putem izmenjenog gastrointestinalnog motiliteta, povećane visceralne senzitivnosti i hronične inflamacije niskog stepena [4,9].

Iako su dokazi o benefitima eradikacione terapije kod funkcionalne dispepsije ograničeni, kliničari često pribegavaju empirijskom propisivanju terapije bez prethodnog testiranja na *H. pylori* infekciju, posebno u nejasnim slučajevima ili u uslovima ograničenih resursa. Ovaj pristup "leči bez testiranja" nosi rizik od nepotrebnih terapija, razvoja rezistencije na antibiotike, zanemarivanja alternativne patologije, produženog vremena lečenja i ponovljenih poseta lekaru [10]. Integrisanje znanja o uobičajenim kliničkim i laboratorijskim abnormalnostima povezanih sa *H. pylori* infekcijom može poboljšati dijagnostičku tačnost i smanjiti vreme do postavljanja dijagnoze kod pacijenata sa dispeptičnim tegobama, što u krajnjem ishodu dovodi do poboljšanja ishoda lečenja.

U skladu sa tim, ciljevi ove studije bili su: procena prevalencije *H. pylori* infekcije kod pacijenata sa dispepsijom, analiza njihovih demografskih karakteristika (starost i pol), analiza najčešćih obrazaca dispeptičnih simptoma, ispitivanje povezanosti *H. pylori* statusa i endoskopskih nalaza, kao i analiza odabranih parametara krvi u korelaciji sa *H. pylori* statusom i dispepsijom.

MATERIJAL I METODE

Dizajn studije

Ova retrospektivna studija obuhvatila je pacijente pregledane u periodu od 1. januara do 31. decembra 2023. u Endoskopskom kabinetu Interne klinike KBC Priština - Gračanica u Lapljem Selu, Kosovo i Metohija. Evaluirani su podaci iz baza podataka klinike i protokola pacijenata sa dispeptičnim simptomima (epigastrični bol, mučnina, gorušica, podrigivanje i nadutost trbuha), podvrgnutih gornjoj gastrointestinalnoj endoskopiji, analizi hematoloških parametara (broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit) i testiranju prisustva *H. pylori* antigena u stolici. Izuzeti su kontrolni pregledi, pacijenti sa nepotpunim podacima, izostankom navedenih testova ili drugim gastrointestinalnim oboljenjima nevezanih sa dispepsijom.

Prikupljeni su demografski podaci (starost, pol), prijavljeni simptomi, endoskopski nalazi (klasifikovani kao hronični gastritis, erozivni gastritis, želudačni ulkus, duodenalni ulkus, karcinom želuca, polipi želuca i uredan nalaz) i laboratorijske analize (hematološki parametri, nalaz *H. pylori* antigena u stolici).

Pacijenti su podeljeni u dve grupe prema rezultatu testa na *H. pylori* antigen u stolici: eksperimentalnu grupu (pozitivan nalaz) i kontrolnu grupu (negativan nalaz).

Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka sprovedena je korišćenjem programa IBM SPSS Statistics (verzija 16; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Atributivni parametri predstavljeni su frekvencijama i procentima, a kontinualni parametri prosečnom vrednošću (\bar{X}), standardnom devijacijom (SD), medijanom (Md), minimumom (Min) i maksimumom (Max). Hi-kvadrat test i Fišerov test egzaktne verovatnoće korišćeni su za poređenje učestalosti atributivnih parametara. Korelacija je analizirana Spearmanovim koeficijentom korelacije, a Mann-Whitney U test je korišćen za poređenje kontinuiranih varijabli između grupa. Rezultati su smatrani statistički značajnim pri vrednosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Ukupan broj ispitanika u studiji bio je 117 (42 muškarca i 75 žena) prosečne starosti $50,49 \pm 16,06$ godina (Md = 53; min 18, max 80 godina). Eksperimentalnu grupu (*H. pylori* pozitivni), činilo je 25 muškaraca i 49 žena, sa prosečnom starošću od $52,43 \pm 14,50$ godina (Md = 57,5; min 22, max 77 godina). Kontrolnu grupu (*H. pylori* negativni) činilo je 17 muškaraca i 26 žena, prosečne starosti $47,14 \pm 18,13$ godina (Md = 50; min 18, max 80 godina). Detaljne demografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Učestalost *Helicobacter pylori* infekcije i struktura ispitanika u odnosu na pol

	Eksperimentalna grupa (<i>H. pylori</i> pozitivni)	Kontrolna grupa (<i>H. pylori</i> negativni)	Ukupno
Muški pol	25 (59,52%)*	17 (40,48%)*	42
Ženski pol	49 (65,33%)**	26 (34,67%)**	75
Ukupno	74 (63,25%***)	43 (36,75%***)	117 (100%)

* - procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika muškog pola

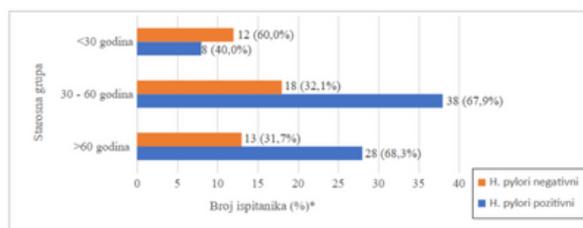
** - procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika ženskog pola

*** - procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika

Tabela 2. Osnovni deskriptivni pokazatelji starosti kod pacijenata studijske i kontrolne grupe

Grupa	\bar{X}	\pm SD	Md	Min	Max
Studijska	52,43	$\pm 14,50$	57,50	22	77
Kontrolna	47,14	$\pm 18,13$	50,00	18	80

Ukupna prevalencija *H. pylori* infekcije iznosila je 63,25%. Prevalencija infekcije nije se statistički značajno razlikovala između polova ($\chi^2 = 0,18$; $p = 0,671$). Uočen je trend porasta prevalencije sa godinama (Grafikon 1.), ali nije dostignuta statistička značajnost ($\chi^2 = 5,61$; $p = 0,060$).



* - procenat u odnosu na broj ispitanika u odgovarajućoj starosnoj kategoriji

Grafikon 1. Učestalost *Helicobacter pylori* infekcije po starosnim grupama

Analiza učestalosti simptoma dispepsije pokazala je statistički značajne razlike između ispitivanih grupa za epigastrični bol (64,86% u eksperimentalnoj, naspram 37,21% u kontrolnoj grupi; $p=0,0068$) i gorušicu (63,51% naspram 41,86%; $p < 0,001$). Ostali simptomi, uključujući mučninu, podrigivanje i nadutost trbuha, nisu pokazali značajne razlike u zastupljenosti između grupa ($p > 0,05$, Tabela 3). U *H. pylori*-pozitivnoj grupi uočena je jaka pozitivna korelacija između epigastričnog bola i mučnine ($r=0,82$; $p<0,0001$).

Tabela 3. Učestalost simptoma dispepsije u ispitivanim grupama

Dispeptična tegoba	Eksperimentalna (<i>H. pylori</i>) grupa	Kontrolna grupa	p
Epigastrični bol	48 (64,86%)*	16 (37,21%)*	0,0068
Mučnina	41 (55,41%)*	25 (58,14%)*	0,925
Gorušica	47 (63,51%)*	18 (41,86%)*	<0,0001
Podrigivanje	39 (52,70%)*	20 (46,51%)*	0,121
Nadutost trbuha	43 (58,11%)*	21 (48,84%)*	0,297

* - procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika u odgovarajućoj grupi

Statistička analiza endoskopskih nalaza otkrila je da je hronični gastritis bio značajno češći kod H. pylori pozitivnoj grupi (85,1%) u poređenju sa H. pylori negativnom grupom (60,5%; $p = 0,005$). Slično tome, duodenalni ulkus je bio češći nalaz kod H. pylori pozitivnih, sa 21,6% u odnosu na 4,7% kod H. pylori negativnih pacijenata ($p = 0,029$). Spearmanov test korelacije pokazao je da su hronični gastritis i duodenalni ulkus bili značajno češće udruženi kod H. pylori pozitivnih pacijenata ($r = 0,22$; $p = 0,04$), dok u kontrolnoj grupi nije pronađena značajna povezanost endoskopskih nalaza. Endoskopski nalazi prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Endoskopski nalazi kod H. pylori pozitivnih i negativnih ispitanika

Endoskopski nalaz	Eksperimentalna (H. pylori) grupa	Kontrolna grupa	p
Hronični gastritis	63 (85,1%) [*]	26 (60,5%) [*]	0,005
Erozivni gastritis	24 (32,4%) [*]	14 (32,6%) [*]	1,000
Gastrični ulkus	8 (10,8%) [*]	3 (7,0%) [*]	0,744
Duodenalni ulkus	16 (21,6%) [*]	2 (4,7%) [*]	0,029
Gastrični karcinom	2 (2,7%) [*]	1 (2,3%) [*]	1,000
Gastrični polip	3 (4,1%) [*]	3 (7,0%) [*]	0,667
Uređan nalaz	4 (5,4%) [*]	12 (27,9%) [*]	-

* - procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika u odgovarajućoj grupi

Direktnim poređenjem vrednosti hematoloških parametara, utvrđeni su značajno niži prosečan broj eritrocita ($p=0,0059$) i vrednosti hematokrita ($p=0,013$) u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu, dok razlika u prosečnim vrednostima hemoglobina nije bila značajna (Tabela 5).

Tabela 5. Osnovni hematološki parametri pacijenata studijske i kontrolne grupe

	Grupa	X ± SD Md Min Max				
		Eksperimentalna	4,10 [*]	± 0,51	4,08	3,42
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	Kontrolna	4,40	± 0,59	4,61	2,64	4,97
	Eksperimentalna	125,20	± 15,28	123,50	110	160
Hemoglobin (g/L)	Kontrolna	126,72	± 8,95	125	110	140
	Eksperimentalna	0,38 ^{**}	± 0,07	0,38	0,30	0,54
Hematokrit	Kontrolna	0,40	± 0,09	0,41	0,31	0,56

* - $p=0,0059$; ** - $p=0,013$

Upoređivanjem hematoloških parametara sa referentnim vrednostima (eritrociti: $3,7-5,8 \times 10^{12}/L$; hemoglobin: 115-170 g/L; hematokrit: 0,35-0,54, Tabela 6.) utvrđeno je da je značajno veći procenat H. pylori pozitivnih pacijenata vrednosti eritrocita (36,49% naspram 19,95%; $p = 0,016$) i hemoglobina (43,24% naspram 9,30%; $p = 0,0003$) ispod donje granice referentnog opsega. Iako je u eksperimentalnoj grupi zabeležen veći procenat pacijenata sa nižim nivoom hematokrita, ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,089$).

Tabela 6. Poređenje hematoloških parametara sa referentnim vrednostima

	Eksperimentalna (H. pylori) grupa	Kontrolna grupa	P
Nizak broj eritrocita [*]	36,49%	13,95%	0,016
Nizak nivo hemoglobina [*]	43,24%	9,30%	0,0003
Nizak nivo hematokrita [*]	40,54%	23,3%	0,089

* - u odnosu na referentne vrednosti (eritrociti: $3,7-5,8 \times 10^{12}/L$, hemoglobin: 115-170 g/L, hematokrit: 0,35-0,54)

DISKUSIJA

Rezultati ove studije pokazali su značajnu prevalenciju infekcije H. pylori kod pacijenata sa dispeptičnim tegobama, kao i povezanost infekcije sa specifičnim patološkim i kliničkim karakteristikama. Pored toga, opisani su i značajni nalazi i kod H. pylori negativnih pacijenata, što naglašava heterogenost dispeptičnog sindroma.

Ukupna prevalencija H. pylori infekcije u našoj studiji iznosila je 63,25%, što je u skladu sa globalnim epidemiološkim podacima koji procenjuju stopu infekcije između 50% i 70%, u zavisnosti od geografskih i socio-ekonomskih faktora [5, 6]. Evropske studije izveštavaju o prevalenciji između 40% i 60% [11], što se takođe približno poklapa sa našim rezultatima, uz malu razliku koja može biti posledica specifičnih populacionih karakteristika ili metodoloških varijacija između studija. Sa druge strane, niže stope su zabeležene u Severnoj Americi, što se pripisuje merama unapređenja javnog zdravlja i široj primeni antibiotika [5].

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji H. pylori infekcije između muškaraca (59,5%) i žena (65,3%; $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,671$). Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim studijama koje ukazuju da pol nema značajan uticaj na stopu infekcije H. pylori, što je potvrđeno i u evropskim kohortama, gde su razlike u prevalenciji u odnosu na pol manje izražene [12]. Međutim, studije o uticaju pola na prevalenciju

infekcije pružaju i kontradiktorne rezultate. Meta-analiza globalnih podataka ukazala je na blagu dominaciju muškaraca, što se tumači uticajem hormonskih, bihevioralnih i socio-ekonomskih faktora [13]. Nasuprot tome, studija sprovedena u Kini izvestila je o višoj prevalenciji infekcije među ženama, što je objašnjeno razlikama u dostupnosti zdravstvene zaštite i navikama u ishrani [14].

Analizom starosne dobi pacijenata, u našoj studiji oučen je trend porasta prevalencije infekcije H. pylori sa godinama, od 40% kod ispitanika mlađih od 30 godina do 68,3% kod onih starijih od 60 godina. Iako razlika nije dostigla statističku značajnost ($\chi^2 = 5,61$, $p = 0,060$), ovakav trend je u skladu sa globalnim nalazima koji ukazuju da starija populacija ima veću verovatnoću prethodne izloženosti H. pylori infekciji, uz duži period delovanja faktora rizika pre traženja medicinske pomoći [5].

Naša studija pokazala je značajne razlike u izraženosti simptoma dispepsije između H. pylori pozitivnih i negativnih pacijenata. Epigastrični bol (64,86% naspram 37,21%; $p = 0,0068$) i gorušica (63,51% naspram 41,86%; $p = 0,00002$) bili su znatno češći kod H. pylori pozitivnih pacijenata. Hronična inflamacija izazvana ovom infekcijom doprinosi povećanoj sekreciji želudačne kiseline, smanjenju efikasnosti zaštitnih mehanizama i iritaciji sluzokože, što su ključni faktori u nastanku ovih simptoma [15]. Prisustvo faktora virulencije H. pylori, poput CagA i VacA, dodatno pogoršava oštećenje epitelnih ćelija želuca, ometajući reparativne mehanizme i povećavajući izraženost simptoma [16, 17]. Značajna korelacija između epigastričnog bola i mučnine ($r = 0,82$, $p < 0,00001$) kod H. pylori pozitivnih pacijenata sugeriše postojanje zajedničkih patofizioloških mehanizama, uključujući usporeno praznjenje želuca, povećanu visceralnu osetljivost i disfunkciju mukozne barijere usled inflamacije sluzokože [15].

Nasuprot tome, prevalencija simptoma poput mučnine, podrigivanja i nadutosti nije se značajno razlikovala između dve ispitivane grupe, što ukazuje na to da ovi simptomi mogu biti posledica šireg spektra faktora nezavisnih od H. pylori infekcije, kao što su navike u ishrani, psihosocijalni stres i funkcionalna dispepsija [9]. Pored toga, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i neulcusna dispepsija mogu klinički imitirati simptome povezane sa infekcijom H. pylori [3, 18], što dodatno otežava diferencijalnu dijagnozu i naglašava potrebu za sveobuhvatnom dijagnostičkom obradom.

Kod H. pylori pozitivnih pacijenata, patološki endoskopski nalazi bili su značajno češći, pri čemu su najzastupljeniji bili hronični gastritis (85,1%) i duodenalni ulkus (21,6%). Ovi nalazi su u skladu sa poznatom patogenetskom ulogom H. pylori u izazivanju hronične inflamacije i narušavanju integriteta sluzokože, što može dovesti do razvoja ulkusne bolesti [15].

Iako je H. pylori prepoznata kao značajan faktor rizika za razvoj karcinoma želuca [19], niska stopa karcinoma zabeležena u ovoj studiji (2,7% kod H. pylori pozitivnih i 2,3% kod H. pylori negativnih pacijenata) ukazuje na to da drugi faktori, poput genetske predispozicije, izloženosti faktorima okoline ili prehrambenim kancerogenima, verovatno imaju značajniju ulogu u patogenezi malignih lezija u ispitivanoj populaciji [15, 20].

Patološke endoskopske promene, pre svega hronični gastritis (60,5%) i erozivni gastritis (32,6%), uočene su i kod značajnog broja H. pylori negativnih pacijenata. Iako se veća učestalost patoloških nalaza u našoj studiji može delimično objasniti činjenicom da se endoskopskom ispitivanju uglavnom podvrgavaju pacijenti sa dugotrajnim i upornim tegobama, što povećava verovatnoću otkrivanja patoloških promena, literatura ukazuje na to da slične lezije mogu biti posledica i drugih faktora. Infekcija alternativnim bakterijskim, ali i nebakterijskim patogenima, poput kvasnica iz roda Candida [21], može doprineti inflamaciji sluzokože i rezultirati sličnim morfološkim promenama. Dodatno, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) [22], ishrana bogata prerađenom hranom i siromašna vlaknima [20], kao i hronični psihogeni stres [23], takođe mogu doprineti oštećenju sluzokože i hroničnoj inflamaciji u odsustvu H. pylori infekcije.

Normalan endoskopski nalaz zabeležen je kod znatno većeg procenta H. pylori negativnih pacijenata (27,9%, $n = 12$) u poređenju sa H. pylori pozitivnim pacijentima (5,4%, $n = 4$). Ova razlika sugeriše da se dispeptični simptomi u odsustvu H. pylori infekcije često javljaju bez uočljivih strukturalnih abnormalnosti. Stoga je neophodna temeljna klinička procena koja prevazilazi endoskopski nalaz i uključuje istraživanje neinfektivnih uzroka, s obzirom na to da i ovim pacijentima mogu biti potrebne ciljane intervencije, uprkos odsustvu infekcije.

Poređenjem hematoloških parametara (broja eritrocita, nivo hemoglobina i hematokrita) dve grupe u odnosu na odgovarajuće referentne vrednosti, utvrđeno je da su H. pylori pozitivni pacijenti znatno češće imali sniženi broj eritrocita (36,49% naspram 13,95%;

$p=0,016$) i vrednosti hemoglobina ($43,24\%$ naspram $9,30\%$; $p=0,0003$) u poređenju sa *H. pylori* negativnim pacijentima. Jedan od ključnih mehanizama koji povezuje *H. pylori* infekciju sa anemijom jeste povećana aktivnost hepcidina, centralnog regulatora metabolizma gvožđa, koja je posledica sekrecije proinflammatoryh citokina [24]. Ovaj proces dovodi do smanjene apsorpcije gvožđa u digestivnom traktu i njegovog zadržavanja u makrofagima, što rezultira funkcionalnim deficitom gvožđa, karakterističnim za anemiju hroničnih bolesti, što je potvrđeno u brojnim studijama *H. pylori* inficiranih pacijenata [25]. Novija istraživanja ukazuju da, pored dobro poznate uloge *H. pylori* u razvoju perniciozne anemije putem smanjenja sekrecije želudačne kiseline [26], ova bakterija može imati i ulogu u pokretanju autoimunih mehanizama, uključujući proizvodnju autoantitela na intrinzični faktor i parijetalne ćelije [27]. Ipak, važno je naglasiti da ove hematološke promene nisu uočene u svim studijama, što se može objasniti varijacijama u prehranbenim navikama, genetskoj predispoziciji i faktorima okoline koji utiču na patogenezu i težinu anemije povezane sa infekcijom *H. pylori*.

Iako je u inficiranoj grupi primećen trend smanjenja vrednosti hematokrita, ova razlika nije dostigla statističku značajnost. Međutim, prosečna vrednost hematokrita *H. pylori* pozitivne grupe bila je značajno niža u odnosu na *H. pylori* negativnu grupu ($0,38 \pm 0,07$ naspram $0,40 \pm 0,09$, $p = 0,013$). Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim studijama koje ukazuju da hematokrit može biti manje osetljiv dijagnostički parametar u ranim fazama anemije usled aktiviranja kompenzatornih mehanizama, kao što je povećana proizvodnja eritropoetina, koji mogu privremeno kompenzovati smanjenje mase eritrocita [28].

Značajno je i to da su kod određenog broja *H. pylori* negativnih pacijenata sa dispepsijom uočene vrednosti krvnih parametara ispod referentnih granica: $13,95\%$ je imalo smanjen broj eritrocita, a $9,30\%$ nizak nivo hemoglobina. Takav nalaz ukazuje na postojanje alternativnih uzroka anemije u ovoj grupi, poput upotrebe NSAIL, nutritivnih deficitia ili drugih hroničnih stanja koja nisu povezana sa infekcijom *H. pylori* [28].

Ograničenja studije

Ova retrospektivna studija, zasnovana na jednogodišnjim podacima, potencijalno ograničava generalizaciju nalaza na širu populaciju i duži vremenski period. Izostavljanje kontrolnih pregleda i pacijenata sa nepotpunom medicinskom dokumentacijom moglo je dovesti do precenjivanja učestalosti težih slučajeva i isključivanja pacijenata sa blažom ili atipičnom kliničkom slikom. Korišćenje postojeće dokumentacije ograničilo je mogućnost standardizacije prikupljanja podataka, naročito u pogledu težine simptoma i određenih laboratorijskih parametara. Kao studija sprovedena u jednom centru, ovi rezultati mogu odražavati lokalne demografske karakteristike i praksu, što ograničava njihovu primenljivost na druge sredine. Stoga su potrebne buduće prospektivne, multicentrične studije kako bi se potvrdili ovi nalazi i dodatno istražili mehanizmi koji doprinose razvoju dispepsije kod *H. pylori* negativnih pacijenata.

ZAKLJUČAK

Rezultati naše studije ističu visoku prevalencu *H. pylori* infekcije kod dispeptičnih pacijenata, kao i višestruki uticaj infekcije na pacijente sa dispepsijom, uključujući značajnu povezanost sa specifičnim simptomima, patološkim endoskopskim nalazima i hematološkim abnormalnostima. Iako eradikaciona terapija ostaje osnovni pristup u lečenju inficiranih pacijenata, kliničari bi trebalo da razmotre i alternativne etiološke faktore kod *H. pylori* negativnih pacijenata sa upornim simptomima ili patološkim nalazima. Sveobuhvatna evaluacija i individualizovani terapijski pristupi od suštinskog su značaja za poboljšanje ishoda lečenja kod ove populacije.

Izjava o autorstvu

Svi autori su pročitali i odobrili konačnu verziju rukopisa te potvrđuju svoj doprinos istraživanju i pisanju. Autori izjavljuju da nemaju bilo kakvu finansijsku niti materijalnu dobit u vezi sa ovim istraživanjem i njegovom publikacijom.

LITERATURA

1. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252-262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
2. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
3. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
4. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396(10263):1689-1702. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
6. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
8. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, Leontiadis GI, Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2022;71(10):1967-1975. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326583.
9. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853-1863.
10. Du C, Wang W, Xiang Y, Zhang Y, Li X, Zhang J, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(10):3486-95. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.3486.
11. O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. *Helicobacter pylori* infection and public health: Review of the burden of disease worldwide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):983-999.
12. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis.* 2017;49(7):742-749. doi: 10.1016/j.dld.2017.03.019.
13. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci.* 2006;51(12):2292-301. doi: 10.1007/s10620-006-9210-5.
14. Hong W, Tang H-L, Dong X.-L, Hu S.-K, Yan Y, Basharat Z. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a third-tier Chinese city: relationship with gender, age, birth-year and survey years. *Microb Health Dis.* 2019;1:e150. doi:10.26355/mhd_201911_150.
15. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
16. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(4):196-219. doi:10.2183/pjab.93.013.
17. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(4):320-332. doi:10.1038/nrmicro1095.
18. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(4):282-293. doi: 10.1038/s41575-023-00883-z.
19. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(6):403-414. doi:10.1038/nrc2857.
20. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):75-83. doi:10.1007/s10120-007-0420-0.
21. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(4):386-91. doi: 10.1016/j.mib.2011.07.015.
22. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-738. doi:10.1038/ajg.2009.115.
23. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jørgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):498-506.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.052.
24. Ganz T. Hecpudin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-4433. doi: 10.1182/blood-2011-01-258467.
25. Motupalli SK, Oroszi TL. The nexus between *Helicobacter pylori* infection and anemia—a systematic review. *Front Hematol.* 2024;3:1423494. doi:10.3389/frhem.2024.1423494.
26. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori*—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B12 Deficiency? *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1349-1353.
27. Allakky A. Exploring the Association of *Helicobacter pylori* With Anti-intrinsic Factor and Anti-parietal Cell Antibodies in Pernicious Anemia: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(9):e45887. doi: 10.7759/cureus.45887.
28. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023. doi:10.1056/NEJMr041809.

INFORMISANOST, UPOTREBA I STAVOVI STUDENATA MEDICINE O KOGNITIVNIM POJAČIVAČIMA

KORESPONDENT

Aleksa Ilić Keljanović
draleksailickeljanovic@gmail.com

AUTORI

Aleksa Ilić Keljanović¹, Snežana Hadžistević¹, Zorica Stanojević Ristić¹, Julijana Rašić¹, Radoslav Mitić¹, Aleksandra Ilić², Aleksa Aksentijević
1 Institut za farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici
2 Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Uvod: Kognitivni pojačivači (KP) poboljšavaju kognitivne funkcije putem neurotransmitera CNS-a. Čine raznorodnu grupu supstanci koje se svakodnevno uzimaju kao napici nalik kafi, biljni lekovi i dijetetski suplementi ("meki pojačivači") ili lekovi koji se koriste u lečenju bolesti (nootropici). Upotreba i zloupotreba su česte u studentskoj populaciji sa brojnim etičkim pitanjima.

Cilj: Utvrđivanje informisanosti studenata medicine, njihovih stavova o upotrebi i stepenu rizika od neželjenog delovanja KP, na osnovu pretpostavke da je upotreba ovih supstanci redovna.

Materijal i metode: Studija preseka je sprovedena po tipu anonimnog anketnog istraživanja na Medicinskom fakultetu Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici. U ispitivanju su dobrovoljno učestvovali studenti medicine prve tri godine integrisanih studija koji nisu položili ispit iz predmeta Farmakologija sa toksikologijom. Uputnik je obuhvatio socio-demografske podatke, podatke o koncentraciji i navikama u učenju, stepen informisanosti, procenu upotrebe i procenu rizika korišćenja KP. Stratifikacija uzorka je izvršena prema polu studenata, a Likert-ova skala je poslužila za rangiranje stavova ispitanika.

Rezultati: Od ukupnog broja anketiranih (n=249) u konačnu statističku analizu podataka uključeno je 169 anketnih upitnika (M 32,5 %, Ž 67,5%). Najviše studenata je bilo sa druge godine studija (40%), dok je najviše studentkinja bilo sa prve godine (48,2%). Uočena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na godinu studiranja (p=0,009). Informacije o KP su novina za 40,2% ispitanika (M 49,1%, Ž 36%). Da je o njihovoj primeni dovoljno informisano smatra 23,7 % ispitanika (M 20%, Ž 25,4%). Postoji statistički značajna razlika u upotrebi internet baza za informisanje o KP (p<0,001). Najveći broj studenata (71,6%) koristi internet za informisanje o KP, pri čemu je korišćenje internet baza bilo statistički značajno veće kod žena u odnosu na muškarce (M 56,4 %, Ž 78,9 %; p=0,002). Više od polovine ispitanika (50,3%) koristi Mediatel bazu kao pouzdanu bazu podataka o lekovima. Od ukupnog broja studenata 40,8% upotrebljava neki od navedenih KP (M 43,6%, Ž 39,5%). Najčešći razlozi za upotrebu kod obe grupe ispitanika su poboljšanje koncentracije (M 27,3%, Ž 28,9%) i uspešnije polaganje ispita (M 25,5%, Ž 15,8%). Oba pola najviše koriste ginko bilobu (M 29,1%, Ž 32,5%) i metilksantine (M 29,1%, Ž 17,5%). Studenti znatno češće upotrebljavaju kreatin u odnosu na studentkinje (M 20%; Ž 2,6%; p=0,003). Obe grupe studenata su prema medijani i interkvartilnom opsegu (25-75%) uočenog rizika od neželjenih reakcija rangirale kokain (M 9,0; Ž 9,0), metamfetamin (M 8,0; Ž 8,0) i amfetamin (M 8,0; Ž 7,0) kao najopasnije, dok je ginko biloba procenjena kao najbezbedniji KP (M 3,0; Ž 3,0).

Zaključak: Većina studenata nije dovoljno informisana o kognitivnim pojačivačima, iako ih koriste samoinicijativno, radi postizanja boljih rezultata na studijama. Neophodno je studente uputiti na adekvatne izvore informisanja i organizovati vannastavne tribine i predavanja o bezbednosti i efikasnosti KP pre upotrebe. U skladu sa trendovima u svetu, može se očekivati porast zloupotrebe nootropika na univerzitetima i u našoj zemlji. Smatramo da bi trebalo ponoviti ili organizovati slično ispitivanje kroz par godina, po mogućstvu u većem obimu.

Cljučne reči: kognitivni pojačivači, informisanost studenata, stavovi studenata.

ENGLISH

AWARENESS, USE, AND ATTITUDES OF COGNITIVE ENHANCERS AMONG MEDICAL STUDENTS

Aleksa Ilić Keljanović¹, Snežana Hadžistević¹, Zorica Stanojević Ristić¹, Julijana Rašić¹, Radoslav Mitić¹, Aleksandra Ilić², Aleksa Aksentijević
1 Institute for Pharmacology & Toxicology, Medical Faculty, University of Priština with temporary headquarters in Kosovska Mitrovica
2 Institute for Medical Statistics & Informatics, Medical Faculty, University of Priština with temporary headquarters in Kosovska Mitrovica

ABSTRACT

Introduction: Cognitive enhancers (CE) improve cognitive functions via CNS neurotransmitters. They form a diverse group of substances that are taken daily as coffee-like beverages, herbal remedies, dietary supplements ("soft enhancers"), or drugs used in the treatment of diseases (nootropics). Use and abuse are common in the student population with numerous ethical issues.

Aims: Determining the awareness of medical students, their attitudes about the use, and the degree of risk of adverse effects of CE, based on the assumption that the use of these substances is regular.

Material and methods: The cross-sectional study was conducted according to the type of anonymous survey research at the Faculty of Medicine in Priština with temporary headquarters in Kosovska Mitrovica. Undergraduated medical students of the first three years who did not pass the exam in the subject of Pharmacology with Toxicology voluntarily participated in the study. The questionnaire included socio-demographic data, data on concentration and study habits, level of informations, assessment of use, and risk assessment of CE use. The stratification of the sample was performed according to the gender of the students, and the Likert scale was used to rank the respondents attitudes.

Results: From the total number of respondents (n=249), 169 questionnaires (M 32.5%, F 67.5%) were included in the final statistical data analysis. The majority of male students were from the second year of study (40%), while the majority of female students were from the first year (48.2%). A statistically significant difference was observed between the examined groups concerning the year of study ($p < 0.009$). Informations about CE are new for 40.2% of respondents (M 49.1%, F 36%). 23.7% of respondents believe they are sufficiently informed about their use (M 20%, F 25.4%). There is a statistically significant difference in using internet databases for information about CE ($p < 0.001$). The largest number of students (71.6%) use the internet databases for information about CE, where their use was statistically significantly higher in women than in men. (M 56.4%, F 78.9%; $p < 0.002$). More than half of respondents (50.3%) use the Mediatly database as a reliable drug database. Of the total number of students, 40.8% use one of the mentioned CE (M 43.6%, F 39.5%). The most common reasons for use in both groups of respondents are improving concentration (M 27.3%, F 28.9%) and before exams (M 25.5%, F 15.8%). Both sexes mostly use ginkgo biloba (M 29.1%, F 32.5%) and methylxanthines (M 29.1%, F 17.5%). Male students use creatine significantly more often than female students (M 20%; F 2.6%; $p < 0.003$). Both groups of students ranked cocaine (M 9.0; F 9.0), methamphetamine (M 8.0; F 8.0), and amphetamine (M 8.0; F 7.0) as the most dangerous, while ginkgo biloba was assessed as the safest CE (M 3.0; F 3.0).

Conclusions: Most students are not sufficiently informed about cognitive enhancers, although they use them on their initiative, to achieve better results in their studies. It is necessary to refer students to adequate sources of informations and organize extracurricular forums and lectures on the safety and effectiveness of CE before use. By the trends in the world, an increase in the abuse of nootropics can be expected at universities in our country. We believe that a similar survey should be repeated or organized in a near future, preferably on a larger scale.

Keywords: cognitive enhancers, student awareness, student attitudes.

UVOD

Kognitivni pojačivači - KP (Cognitive enhancers - CE) su raznolika grupa supstanci koje putem neurotransmiterskih sistema CNS-a poboljšavaju kognitivne funkcije: pamćenje, učenje, budnost, koncentraciju, procese donošenja odluka, kreativnost, upravljanje pažnjom, smanjuju osećaj umora. Koriste se u terapiji kognitivnih bolesti nalik poremećaju hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD), narkolepsiji i sl.

Obuhvataju farmaceutske proizvode, koji povećavaju budnost i poboljšavaju moždanu cirkulaciju (nootropici, "smart drugs"), sintetička jedinjenja sa psihostimulirajućim dejstvom (kokain i amfetamin), kao i supstance koje čovek svakodnevno koristi (kafa, čajevi, biljni lekovi, energetske napici i dijetetski suplementi), kao "meke pojačivače" (soft enhancers).

Ljudi su od davnina koristili ovakve supstance radi boljih kognitivnih performansi. Najpoznatija u svakodnevnom životu je upotreba kofeina i napitaka na bazi kofeina. Korišćenje drugih sredstava, po principu "minimalan napor - maksimalna dobit" stvorilo je brojna etička pitanja i fenomen poznat kao "intelektualni doping" [1]. Ovaj termin podrazumeva nedozvoljenu upotrebu farmakoloških supstanci ili narkotika za poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Nalik doping u sportu, prednost bi imali studenti koji uzimaju ove supstance naspram onih koji to ne čine [2]. Većina psihostimulativnih supstanci se koriste kao "direktni" KP, mada postoje i tzv. "indirektni" supstance (hipnotici, alkohol, propranolol) koje korisnici uzimaju da bi popravili san, da bi se opustili neposredno pre ispita ili smanjili stres.

Sve je više nezakonitih supstanci na tržištu i povećava se broj studenata koji koriste neke stimulanse od kojih se do mnogih dolazi ilegalno ili farmakoloških KP koji se isključivo mogu kupovati kroz recept [3,4]. Upotreba je bila uglavnom zasnovana na poboljšanju kognitivnih performansi ali i zbog euforičnog raspoloženja pod uticajem ranije poznate hemijske supstance ("get high") i eksperimentisanja sa novom supstancom iz znatiželje sa kojom se ranije student nije susreo u svrši otkrivanja njenih efekata i pobuđivanja emotivnih doživljaja. Studija sprovedena 2013. godine je pokazala da je blizu 20% hirurga koristilo neki nootropik makar jednom [5]. Smatra se i da su studenti medicine zbog teških akademskih uslova i dužine trajanja studija kao i pritiska okoline da u što kraćem vremenskom periodu završe fakultet i imaju što bolje ocene, u većem riziku za korišćenjem kognitivnih pojačivača. Sve ovo navodi studente da upotrebljavaju stimulanse uz pomoć kojih bi mogli duže i kvalitetnije da uče.

Kod ljudi sa ADHD-om ili poremećajima spavanja, nootropici mogu da povećaju moždane funkcije tako da one budu na nivou funkcija zdravih ljudi. Još uvek nije poznato da li ovi lekovi mogu neurološki zdravu i odmornu osobu podići na viši kognitivni nivo iako su primećeni određeni pozitivni efekti na kognitivne funkcije [6,7]. Nije ni sasvim jasno kako ovi lekovi stvaraju svoje efekte. Najbolje u tome su proučeni Aderol (amfetamin/dekstroamfetamin) i Ritalin (metilfenidat) koji svoje efekte ostvaruju putem noradrenailna i dopamina, od kojih svaki nosi određeni efekat, uključujući pažnju i osećaj nagrade [8].

Propagacija budnosti nosi sa sobom i rizike. Poznavanjem važnosti spavanja može se zaključiti koliko preterana budnost može biti štetna. Konsolidacija memorije vrši se tokom spavanja pa se postavlja i pitanje da li nootropni KP donose više štete ili koristi po pitanju procesa pamćenja posebno kod zdravih individua koji ih upotrebljavaju rekreativno [9,10]. Stavovi i znanje studenata o ovim lekovima dolaze uglavnom putem prijatelja, medija i drugih neproverenih izvora sa interneta. Postavlja se pitanje da li je uspeh postignut uz pomoć upotrebe ovih lekova etički ispravan i da li se razlikuje od drugih vrsta varanja kao što je prepisivanje. Mnogi smatraju da je uzimanje ovih supstanci van indikacionih područja, vrsta intelektualnog dopinga nalik doping u sportu [11]. Tu je važno i etičko pitanje socijalne jednakosti i pristupačnosti ovih lekova svim studentima.

Istraživanje je sprovedeno radi utvrđivanja informisanosti, upotrebe, stavova uključujući i stepen razumevanja o riziku od neželjenih reakcija KP među studentima medicine jer postoji pretpostavka da je upotreba redovna.

MATERIJAL I METODE

Studija preseka je sprovedena po tipu anonimnog anketnog istraživanja na Medicinskom fakultetu Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici. U ispitivanju su dobrovoljno učestvovali studenti prve tri

godine integriranih studija medicine, koji nisu položili ispit iz predmeta Farmakologija sa toksikologijom. Etički komitet je dao saglasnost za sprovođenje istraživanja (br. 09-402/ 2023). Anketna je sprovedena tokom prve dve nedelje oktobra 2023. godine. Studenti su nakon davanja saglasnosti o dobrovoljnom učešću u studiji, odgovarali na pitanja otvorenog i zatvorenog tipa upotrebom petostepene Likert-ove skale: nikada (1), retko (2), ponekad (3), uobičajeno (4) i uvek (5). Upitnik je sadržao pet delova: I deo - socio-demografske podatke (pol, starost, materijalni status) i navike u učenju, II deo - stepen informisanosti o KP, III i IV deo - upotrebu KP među studentima (modafinil, piracetam, ginko biloba, metilksantini, kreatin, amfetamin, metamfetamin, kokain, gingseng, bakopa monijeri) i V deo - stavove studenata o riziku od neželjenih reakcija KP. Rizik od upotrebe pojedinih KP je procenjen vizuelno-analognom skalom (VAS) u rasponu od 0 do 10, gde je 0 minimalni, a 10 maksimalni rizik. Stratifikacija uzorka je urađena prema polu studenata. Rezultati su prikazani u vidu deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, medijana i kvantili) za opisivanje kontinuiranih varijabli. Za opisivanje kategoričkih varijabli korišćena je statistička učestalost (broj i procenat). Statistička značajnost podataka proveravana je hi-kvadrat testom, Man Vitnijevim U testom i Student t-testom za male i nezavisne uzorke. Instrument ima prihvatljivu unutrašnju konzistentnost, sa Kronbah alfa koeficijentom od 0,76. VAS je pokazala adekvatnu pouzdanost sa koeficijentom alfa od 0,91. Analiza podataka je obavljena korišćenjem softverskog paketa SPSS verzija 21,0.

REZULTATI

Od ukupnog broja anketiranih (n=249) u analizu je ušlo 169 validnih upitnika. 32,5% ispitanika su bile osobe muškog pola, dok je osoba ženskog pola bilo 67,5%. Uočena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na godinu studiranja (p=0,009), ali ne u odnosu na starost ispitivanih grupa (M 20,1%; Ž 19,9; % p=0,211). Najviše studentkinja je bilo sa prve godine (48,2%) dok je najviše studenata bilo sa druge godini studija (40%). Najveći procenat studenata je odgovorio da se „ponekad“ vodi principom "Minimalan napor, maksimalna dobit" tokom učenja (M 29,1%; Ž 42,1%; p=0,012). Studenti oba pola ne osećaju pritisak okoline za postizanje boljih rezultata tokom studija. Studentkinje češće uče noću i imaju problema sa koncentracijom ali nije statistički značajno. Socio-demografski podaci i navike u učenju među studentima medicine prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike studenata medicine uključenih u istraživanje

Karakteristike	Muškarci 56 (32,5%)	Žene 114 (67,5%)	Ukupno 169 (100%)	p-vrednost
Godina studija, n (%)				0.009*
Prva	16 (29,1)	55 (48,2)	71 (42)	
Druga	22 (40,0)	22 (19,3)	44 (26)	
Treća	17 (30,9)	37 (32,5)	54 (32)	
Starost, (x±SD)	20,1 (±1,2)	19,9 (±1,4)	20 (±1,3)	0,211
Materijalni status, n (%)				0,784
Loše	1 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,2)	
Dobro	20 (36,4)	46 (40,4)	66 (39,1)	
Odlučno	34 (61,8)	67 (58,8)	101 (59,8)	
Vodjenje principom "Minimalni napor, maksimalna dobit", n (%)				0,012*
Nikada	6 (10,9)	24 (21,1)	30 (17,8)	
Retko	8 (14,5)	18 (15,8)	26 (15,4)	
Ponekad	16 (29,1)	48 (42,1)	64 (37,9)	
Uobičajeno	15 (27,3)	18 (15,8)	33 (19,5)	
Uvek	10 (18,2)	6 (5,3)	16 (9,5)	
Pritisak okoline za postizanje boljih rezultata na studijama, n (%)				0,498
Nikada	23 (41,8)	48 (42,1)	71 (42,0)	
Retko	15 (27,3)	31 (27,2)	46 (27,2)	
Ponekad	10 (18,2)	19 (16,7)	29 (17,2)	
Uobičajeno	3 (5,5)	13 (11,4)	16 (9,5)	
Uvek	4 (7,3)	3 (2,6)	7 (4,1)	
Učenje noću, n (%)				0,361
Nikada	6 (10,9)	25 (4,4)	11 (6,5)	
Retko	13 (23,6)	20 (17,5)	33 (19,5)	
Ponekad	18 (32,7)	39 (34,2)	57 (33,7)	
Uobičajeno	11 (20)	29 (25,4)	40 (23,7)	
Uvek	7 (12,7)	21 (18,4)	28 (16,6)	
Problemi sa koncentracijom, n (%)				0,112
Nikada	1 (1,8)	5 (4,4)	6 (3,6)	
Retko	20 (36,4)	24 (21,1)	44 (26,0)	
Ponekad	26 (47,3)	52 (45,6)	78 (46,2)	
Uobičajeno	6 (10,9)	21 (18,4)	27 (16)	
Uvek	2 (3,6)	12 (10,5)	14 (8,3)	

*p<0,05 - MZ; **p<0,01 - MZ

Informacije o KP su novina za 40,2% ispitanika (M 49,1%, Ž 36%). Da je o njihovoj primeni dovoljno informisano smatra 23,7% ispitanika (M 20%, Ž 25,4%), dok 16,6% studenata smatra da je upotreba ovih supstanci neophodna radi postizanja uspeha na studijama (M 20%, Ž 14,9%). Najveći broj studenata (71,6%) koristi internet bazu podataka o lekovima kao izvore informisanja o delotvornosti i bezbednosti upotrebe KP, pri čemu je uočena statistički značajno veća upotreba internet baza među ženama u odnosu na muškarce (M 56,4%; Ž 78,9%; p=0,002). Interesantno je da studenti u statistički značajno većem procentu ne koriste internet bazu podataka o KP u odnosu na žene (M 40,4%; Ž 13,2%; p<0,001). Više od polovine studenata (50,3%) koristi Mediatel bazu da bi se informisalo o KP. Rezultati o informisanosti studenata medicine o KP prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2. Informisanost studenata medicine o kognitivnim pojačivačima (KP)

Pitanja	Muškarci	Žene	Ukupno	p-vrednost
Da li su informacije o KP novina za vas? N (%)	56 (32,5%)	114 (67,5%)	169 (100%)	0,103
Da	27 (49,1)	41 (36)	68 (40,2)	
Da li smatrate da ste dovoljno informisani o KP? N (%)				0,436
Da	11 (20)	29 (25,4)	40 (23,7)	
Da li smatrate da je upotreba KP neophodna radi postizanja uspeha na studijama? N (%)				0,405
Da	11 (20)	17 (14,9)	28 (16,6)	
Koje izvore informisanja koristite u vezi delotvornosti i bezbednosti upotrebe KP? N (%)				0,002**
Internet baze o lekovima	31 (56,4)	90 (78,9)	121 (71,6)	
Lekari/farmacanti	20 (36,4)	54 (47,4)	74 (43,8)	0,117
Uputstvo za pacijente	19 (34,5)	51 (44,7)	70 (41,4)	0,208
Knjige	11 (20)	22 (19,3)	33 (19,5)	0,914
Časopisi	9 (16,4)	8 (7)	17 (10,1)	0,212
Ne koristim	2 (3,6)	5 (4,4)	7 (4,1)	0,819
Koje internet baze o KP koristite? N (%)				0,063
Mediately	22 (40)	63 (55,3)	85 (50,3)	
Drugs.com	5 (9,1)	10 (8,8)	15 (8,9)	0,946
DSLD	2 (3,6)	3 (2,6)	5 (3)	0,718
Ne koristim	22 (40)	15 (13,2)	37 (21,9)	<0,001***

*p<0,01 – M vs. Ž; **p<0,001 – M vs. Ž

U tabeli 3. su prikazani rezultati upotrebe i razlozi korišćenja KP među studentima medicine. Od ukupnog broja studenata 40,8% upotrebljava neki od navedenih KP (M 43,6%, Ž 39,5%). Obe grupe ispitanika su najveću prednost pri kupovini KP davalu preparatima u obliku dijetetskih suplemenata (25,4%). Među studentima koji ih koriste najčešći razlozi za upotrebu kod obe grupe ispitanika su poboljšanje koncentracije (M 27,3%, Ž 28,9%) i radi polaganja ispita (M 25,5%, Ž 15,8%).

Tabela 3. Upotreba i razlozi korišćenja kognitivnih pojačivača među studentima medicine

Pitanja	Muškarci	Žene	Ukupno	p-vrednost
Upotreba KP, n (%)	56 (32,5%)	114 (67,5%)	169 (100%)	0,807
Da	25 (43,6)	45 (39,5)	69 (40,8)	
Ne	31 (56,4)	69 (60,5)	100 (59,2)	
Kojim preparatima se daje prednost pri kupovini, n (%)				0,257
Dijetetski suplementi	17 (30,9)	26 (22,8)	43 (25,4)	
Lekovi na recept	9 (16,4)	19 (16,7)	28 (16,6)	0,960
Sintetička jedinjenja	2 (3,6)	5 (4,4)	7 (4,1)	0,819
Ne kupujem	29 (52,7)	69 (60,5)	98 (58)	0,336
Razlozi korišćenja kognitivnih pojačivača, n (%)				0,821
Poboljšanje koncentracije	15 (27,5)	33 (28,9)	48 (28,4)	
Pre ispita	14 (25,5)	18 (15,8)	32 (18,9)	0,133
Protiv stresa	4 (7,3)	13 (11,4)	17 (10,1)	0,403
Duža budnost	8 (14,5)	8 (7)	16 (9,5)	0,117
Lečenje bolesti	3 (5,5)	6 (5,3)	9 (5,3)	0,959
Lično zadovoljstvo	4 (7,3)	4 (3,5)	8 (4,7)	0,280
Ne koristim	31 (56,4)	69 (60,5)	100 (59,2)	0,606

Obe grupe ispitanika su navele da „retko“, „ponekad“, „često“ i „vrlo često“ koriste ginko bilobu (M 29,1%, Ž 32,5%) i metilksantini (M 29,1%, Ž 17,5%). Muški studenti znatno češće upotrebljavaju kreatin u odnosu na ženske studente (M 20%; Ž 2,6%; p=0,003). Rezultati o upotrebi pojedinih kognitivnih pojačivača među studentima medicine prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Upotreba pojedinih kognitivnih pojačivača među studentima medicine

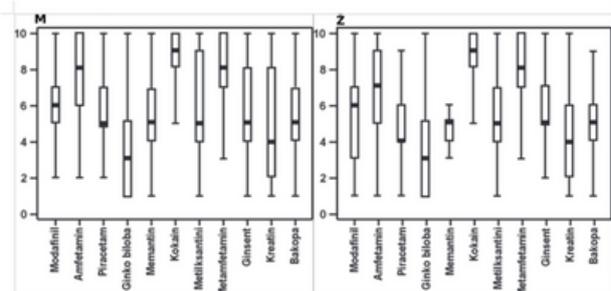
Kognitivni pojačivač ¹	Muškarci	Žene	Ukupno	p-vrednost
Modafinil, n (%)	56 (32,5%)	114 (67,5%)	169 (100%)	0,506
Nikada	53 (96,4)	111 (97,4)	164 (97)	
Retko	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Ponekad	1 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,2)	
Često	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Vrlo često	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,6)	
Piracetam, n (%)				0,318
Nikada	54 (98,2)	111 (97,4)	165 (97,6)	
Ponekad	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Često	0 (0)	2 (1,8)	2 (1,2)	
Vrlo često	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,6)	
Ginko biloba, n (%)				0,828
Nikada	39 (70,9)	77 (67,5)	116 (68,6)	
Retko	5 (9,1)	9 (7,9)	14 (8,3)	
Ponekad	7 (12,7)	19 (16,7)	26 (15,4)	
Često	2 (3,6)	7 (6,1)	9 (5,3)	
Vrlo često	2 (3,6)	2 (1,8)	4 (2,4)	
Metilksantini, n (%)				0,075
Nikada	39 (70,9)	94 (82,5)	133 (78,7)	
Retko	1 (1,8)	4 (3,5)	5 (3,0)	
Ponekad	4 (7,3)	9 (7,9)	13 (7,7)	
Često	4 (7,3)	4 (3,5)	8 (4,7)	
Vrlo često	7 (12,7)	3 (2,6)	10 (5,9)	
Kreatin, n (%)				0,003**
Nikada	44 (80)	111 (97,4)	155 (91,7)	
Retko	4 (7,3)	1 (0,9%)	5 (3)	
Ponekad	3 (5,5)	0 (0%)	3 (1,8)	
Često	1 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,2)	
Vrlo često	3 (5,5)	1 (0,9)	4 (2,4)	

*p<0,01 – M vs. Ž

¹U Tabeli nisu prikazani rezultati za preparate čije je korišćenje bilo manje od 1,8% (amfetamin, metamfetamin, kokain, ginseng, bakopa)

Kada se radi o stavovima studenata medicine o procenjenom riziku od neželjenih reakcija pojedinih KP, nisu uočene statistički značajne razlike u odnosu na pol ispitanika. KP su rangirani prema medijani i interkvartilnom opsegu (25-75%) uočenog rizika od neželjenih reakcija (grafikon 1.). Obe grupe studenata su rangirali kokain (M 9,0; 8,7-10,0; Ž 9,0; 8,5-10,0), metamfetamin (M 8,0; 6,9-10,0; Ž 8,0; 6,8-10,0) i

amfetamin (M 8,0; 6,7-10,0; Ž 7,0; 7,3-10,0) kao najopasnije KP, dok je ginko biloba procenjena kao relativno najbezbedniji KP (M 3,0; 1,0-4,8; Ž 3,0; 1,0-3,9).



Grafikon 1. Stavovi studenata u vezi rizika od neželjenih reakcija kognitivnih pojačivača (rezultati su prikazani kao medijana skor procenjenog rizika na vizuelno-analognog skali od strane studenata medicine; M – studenti muškog pola; Ž – studenti ženskog pola)

DISKUSIJA

Istraživanje je sprovedeno radi utvrđivanja informisanosti, upotrebe, stavova i stepena razumevanja o riziku korišćenja KP nad studentima koji nisu položili ispit iz farmakologije.

Oskudne informacije o KP su u skladu sa još uvek nedovoljnim farmakološkim znanjem studenata obzirno da studenti prve i druge godine studija nisu počeli sa nastavom iz farmakologije dok je studenti treće godine nisu odslušali do kraja. Predmeti na kojima se dodatno izučavaju KP se slušaju na višim godinama studija (neurologija, psihijatrija, klinička farmakologija). Otkriveno je i da oba pola u sličnim procentima upotrebljavaju KP, od kojih najčešće biljne dijetetske suplemente, najviše ginko bilobu, da studenti imaju povremeno probleme sa koncentracijom i da je to najčešći razlog upotrebe dok je stepen razumevanja o riziku upotrebe za većinu supstanci u skladu sa očekivanjem.

“Minimalan napor, maksimalna dobit” (“Work smart, not hard”) je često popularizovan pristup kroz društvene mreže. Ulaganje manje truda i dobijanje dobrih rezultata je čest motiv za korišćenje doping sredstava bilo koje vrste. Studija je pokazala da takav pristup donosi mnogo više kreativnosti i produktivnosti [12] ali se takođe može i dovesti u vezu s time da studenti žele da koriste “prečice”, kakve mogu biti supstance “intelektualnog dopinga”.

Studenti smatraju da nemaju dovoljno informacija o KP što je u skladu sa očekivanjima, obzirom da o njima još uvek nisu imali prilike da slušaju na studijama, ne znaju još uvek da koriste internet baze na pravi način, za koje su navele da su najčešći izvor informisanja ali i da same internet baze sadrže ograničene informacije o ovoj grupi supstanci. Takođe se može tumačiti da ni ostali izvori informisanja ne obiluju neophodnim informacijama.

Od ukupnog uzorka nešto manje od polovine studenata koristi kognitivne pojačivače od kojih najveću prednost pri kupovini daju preparatima u obliku dijetetskih suplemenata. Očekivano najčešći razlozi za upotrebu su poboljšanje koncentracije i radi polaganja ispita. Jedna studija u Švajcarskoj je otkrila da među učenicima starijim od 16 godina (Swiss Secondary Schools) povećanje budnosti i poboljšanje koncentracije su najčešći razlozi za korišćenje ovih supstanci uz osnovne indikacije [13]. Iako ispitanici relativno često uče noću povećanje budnosti je treći najčešći razlog korišćenja kod oba pola za razliku od švajcarske studije gde je ovo najčešći razlog za upotrebu KP. Mali broj studenata koristi KP za prevenciju i lečenje neke bolesti ali nisu navodili da li se radi o kognitivnim poremećajima nalik narkolepsiji ili se radi o nekim drugim oboljenjima.

Najčešće upotrebljavani kognitivni pojačivači kod obe grupe ispitanika su iz grupe “soft enhancers”, što je u skladu sa rezultatom da biljnih dijetetskih suplemenata daju najveću prednost. Iako u malom procentu ginko biloba je najčešće korišćeni KP kod obe grupe ispitanika. Neočekivano veliki procenat studenata je odgovorio da nikada ne koristi metilksantini. Ovo nije u skladu sa očekivanjima s obzirom da kofein svakodnevno 80% svetske populacije konzumira [14]. U zemlji istog podneblja i slične kulture, Hrvatskoj, u sličnom istraživanju samo kafu koristi 80% ispitanika od čega 50% je pije svaki dan [15]. Potencijalni razlog za ovako mali dobijeni procenat upotrebe ove grupe KP može biti taj što ispitivani studenti nisu položili ispit iz farmakologije a studenti prve i druge godine nisu je ni pohađali, te nisu upoznati sa terminom ove grupe (metilksantini) i da tu spadaju kofein i teofilin iako je u anketi ovo bilo naznačeno, što može da govori i da studenti nisu pažljivo čitali samu anketu te da je time dobijen rezultat znatno manji od stvarnog. Od ostalih KP očekivano kreatin se mnogo češće koristi među muškim

ispitanicima. Zna se da suplementi kreatina dovode do povećanja telesne mase kao i da imaju zaštitnu ulogu na srce i mišiće [16] a brojne studije nalaze i vezu između kreatina i kognitivnih funkcija. Studija na pacijentima uzrasta 68-85 godina, koji su upotrebljavali kreatin u dozi od 20 g/dnevno tokom 7 dana je našla poboljšanje u dugoročnom pamćenju kao i pamćenju brojeva u nizu unapred i unazad [17]. Postoje i određeni dokazi da kreatinski suplementi mogu da povećavaju kognitivne funkcije, posebno u situacijama kada je bioenergetika mozga narušena kao što je nedostatak sna. Tokom 24-časovnog nedostatka sna, kreatinski suplementi su doveli do redih promena raspoloženja, vremena reaktivnosti kao i ravnoteže [18]. Sindrom deficijencije kreatina se karakteriše mentalnim i poremećajima razvoja uključujući i teškoće u učenju [19] dok se ovi simptomi mogu delom povući upotrebom kreatinskih suplemenata [20]. Pretpostavka je ipak da muški ispitanici nisu još uvek poznati sa ovim informacijama te da kreatin više koriste radi postizanja boljih sportskih performansi nego radi unapređenja kognitivnih sposobnosti. Ostale biljne KP kao što su gingseng, bakopa monijeri i rodiola rosea, studenti retko koriste što upućuje da im nisu dovoljno poznati ali i ne toliko dostupni na tržištu.

Grupa KP koji se propisuju na recept se retko koristi među ispitanicima. Dobijen rezultat je znatno niži od očekivanog obzirom da je sve veća upotreba kod studenata što su dokazale britanska [3] i švajcarska studija [13] ali i brojne druge širom sveta [21,22]. Studenti koji su koristili metilfenidat su pokazali veću učestalost upotrebe i ostalih adiktabilnih supstanci poput duvana, alkohola i kokaina ali je među njima češće otkriven i poremećaj spavanja [22]. Ova činjenica u velikoj meri raduje obzirom da je ilegalna kupovina i zloupotreba lekova nalik derivatima amfetamina i metilfenidata van osnovnih indikacija čvrsto povezana sa upotrebom ilegalnih supstanci i sa rizičnim oblicima ponašanja [23]. Dokazana je povezanost između zloupotrebe ovih lekova i problematičnih oblika ponašanja kao što su impulsivnost, devijantno ponašanje i korišćenje narkotika. Sintetičke psihostimulativne supstance se retko upotrebljavaju među našim ispitanicima kojima studenti najmanje daju prednost pri "kupovini" (obzirom da se radi o ilegalnim narkoticima).

Obe grupe su očekivano svesne rizika koje nosi upotreba sintetičkih psihostimulanasa te ih ocenile kao najopasnije KP što je dato na grafikonu 1. Muški ispitanici su naveli upotrebu metilksantina i biljnih KP rizičnijom od kreatina. Najverovatnije tumačenje bi bilo da studenti najnižih godina studija nisu još uvek imali prilike da budu poznati koje supstance se ubrajaju u metilksantini niti da budu upoznati sa neželjenim dejstvima i rizikom primene kreatina [16]. Ispitanice su ocenile gingseng i metilksantini rizičnijim u odnosu na piracetam što je u suprotnosti sa korejskom studijom [24].

Sama studija poseduje i određena ograničenja kakva prate ovakvu vrstu studija. Broj studenata koji su učestvovali u studiji je manji od planiranog. Studija nije obuhvatila studente sa viših godina studija. Nisu obuhvaćeni studenti sa drugih fakulteta nemedicinskih profila ni studenti sa drugih univerziteta te se kao takva ne može generalizovati. Iako je želja bila da uključivani u statističku obradu budu samo verodostojni odgovori, postoji verovatnoća da ispitanici nisu davali iskrene odgovore na pitanja iz razloga društvene prihvatljivosti na osetljiva pitanja kao što je upotreba narkotika, iz razloga što nisu razumeli postavljeno pitanje (upotreba metilksantina) ili iz razloga smanjenog interesovanja. Sve ovo bi vodilo dobijanju manje učestalosti upotrebe nekog od kognitivnih pojačivača nego što ona zapravo jeste. Istraživanje je bilo sprovedeno van perioda ispitnih rokova, kada su potrebe studenata za boljim kognitivnim performansama kao i izloženost pritisku i stresu drugačiji te samim tim u tom periodu i učestalost upotrebe ovih supstanci može biti veća a stavovi drugačiji u odnosu na dobijene.

ZAKLJUČAK

Blizu polovine studenata oba pola je koristilo neki KP zbog problema sa koncentracijom i pre polaganja ispita. Najčešće korišćeni KP je lako dostupni biljni dijetetski suplement ginko biloba. Muškarci značajno više koriste kreatin. Srećom, naši studenti mnogo manje koriste KP koji se izdaju na recept, procentualno mnogo manje u odnosu na univerzitete u Evropi i SAD-u. Naši studenti ne osećaju pritisak okoline kada su u pitanju postizanje rezultata i doživljaj neuspeha ("performance pressure"). Studenti nižih godina nisu dovoljno informisani o kognitivnim pojačivačima zato je neophodno da se studenti upute na adekvatne izvore informisanja. Poželjno je da se organizuju vannastavne tribine i predavanja o bezbednosti i efikasnosti KP. Upozoriti na opasnost od samomedikacije posebno kada su u pitanju nootropici. U skladu sa trendovima na univerzitetima u svetu može se očekivati porast zloupotrebe KP a posebno nootropika u budućnosti i u našoj zemlji. Mišljenja smo da bi sličnu anketu trebalo sprovediti u skorijoj budućnosti.

LITERATURA

- Dance A. Smart drugs: A dose of intelligence. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):S2-3.
- Zdenko Kodelja. Intellectual Doping and Pharmaceutical Cognitive Enhancement in Education: Some Ethical Questions. *Journal of Philosophy of Education*. 2021 February, Volume 55, Issue 1, Pages 167-185.
- Singh I, Bard I, Jackson J. Robust resilience and substantial interest: a survey of pharmacological cognitive enhancement among university students in the UK and Ireland. *PLoS One*. 2014 Oct 30;9(10):e105969.
- Weyandt LL, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Zavras BM, Turcotte KD, Munro BA, Amoroso AJ. Misuse of prescription stimulants among college students: a review of the literature and implications for morphological and cognitive effects on brain functioning. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013; 21(5): 385 - 407.
- Franke AG, Bagusat C, Dietz P, Hoffmann I, Simon P, Ulrich R, Lieb K. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Med.* 2013 Apr 9;11:102.
- Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res*. 2010; 62: 187-206.
- Schermer M, Bolt I, De Jongh R, Olivier B. The future of psychopharmacological enhancements: expectations and policies. *Neuroethics*. 2009; 2: 75-87.
- Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: A review of current research. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Jun;3(3):349-64.
- Bagot KS, Kaminer Y. Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systematic review. *Addiction*. 2014; 109: 547-557.
- Wood S, Sage JR, Shuman T, Anagnostaras SG. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacol Rev*. 2014; 66: 193-221.
- Partridge B, Lucke J, Hall W A. Comparison of attitudes toward cognitive enhancement and legalized doping in sport in a community sample of Australian adults. *Am J Bioethics Primary Res*. 2012; 3: 81-86.
- Hayes CW, Batalden PB, Goldmann D. A 'work smarter, not harder' approach to improving healthcare quality. *BMJ Qual Saf*. 2015 Feb;24(2):100-2.
- Liakoni E, Schaub MP, Maier LJ, Glauser GV, Liechti ME. The Use of Prescription Drugs, Recreational Drugs, and "Soft Enhancers" for Cognitive Enhancement among Swiss Secondary School Students. *PLoS One*. 2015 Oct 27;10(10):e0141289.
- Sherman SM, Buckley TP, Baena E, Ryan L. Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Front Psychol*. 2016; 7: 1764.
- Dorothea Korošec. Korištenje stimulanasa u studentskoj populaciji i akademska uspješnost. Preddiplomski završni rad. Univerzitet Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet. 2019.
- Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? *Sports Med*. 2000 Sep;30(3):155-70.
- Pires L, A. M., et al. Creatine supplementation on cognitive performance following Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes exercise in female Muay Thai athletes. *J. Soc. NeuroSports*. 2020; 1.6.
- Ling J., Kritikos M., Tiplady B. Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation. *Behav. Pharmacol*. 2009; 20:673-679.
- Bender A, Klopstock T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1929-40.
- Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res*. 1994 Sep;36(3):409-13.
- Sharif S, Guirguis A, Fergus S, Schifano F. The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2021, 11, 355.
- Korn L, Hassan K, Fainshtein N, Yusov N, Davidovitch N. Non-Medical Use of Prescription Stimulants for Treatment of Attention Disorders by University Students: Characteristics and Associations. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 3778 - 3787.
- Lucke J, Jensen C, Dunn M, Chan G, Forlini C, Kaye S, i sur. Non-medical prescription stimulant use to improve academic performance among Australian university students: prevalence and correlates of use. *BMC Public Health*. 2018; 18: 1270.
- Song SW, Kim HN, Shim JY, Yoo BY, Kim DH, Lee SH. Safety and tolerability of Korean Red Ginseng in healthy adults: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Ginseng Res*. 2018 Oct;42(4):571-576.

TRANSPOZICIJA TETIVE EKSTENZOR INDICIS PROPRIJUS ZA EKSENZOR POLICIS LONGUS U CILJU REKONSTRUKCIJE EKSTENZIJE PALCA - PRIKAZ SLUČAJA

AUTORI

Aleksandra Petrović¹, Draško Vasović², Stefan Korica^{1,6}, Jelena Petrović³, Vojislav Bumbaširević⁴, Katarina Raspopović⁵, Dejan Tabaković^{1,7}, Slađana Matic^{1,6}

1 Klinika za ortopediju i traumatologiju Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

2 Institut za ortopediju "Banjica", Beograd, Srbija

3 Klinika za kardiologiju Univerzitetski Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

4 Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

5 Institut za bolesti djece Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

6 Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

7 Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini sa privremenim središtem u Kosovskoj Mitrovici

KORESPONDENT

Aleksandra Petrović
aleksandrap87@yahoo.com

SAŽETAK

Ruptura potkožne tetive ekstenzora policis longusa (EPL) je jedna od najčešćih povreda tetiva ekstenzora šake. Ova vrsta povrede može biti posledica trauma ručnog zgloba. Češće se javlja kao posledica degenerativne ili inflamatorne bolesti. Ponekad se to dešava bez predisponirajućeg stanja, zbog kontinuiranih pokreta savijanja i opružanja palca šake.

Ruptura tetive EPL-a se obično dešava u predelu Listerove kvрге gde su trenja najveća. Kontinuirano ponavljanje mikrotrauma može da uzrokuje rupturu. Engkvist i Lundborg [1] su postavili hipotezu o patogenezi mehanizama ove povrede. Smatrali su da nakon trauma ili zapaljenja formiran hematoma unutar omotača tetive dovodi do povećanja pritiska u neelastičnom prostoru. Povećanje pritiska može izazvati promene u snabdevanju krvi i može dovesti do nekroze i rupture struktura tetiva. Nakon prekida kontinuiteta tetive EPL-a, retrakcija proksimalnog okrajka je praćena degenerativnim procesima koji ugrožavaju direktnu suturu.

Predloženi su mnogi tretmani, artrodeza interfalangealnog (IP) zgloba palca ili transpozicija tetive ekstenzor indicis proprius (EIP) koju je razvio Mensch 1925. god. [1].

Transpozicija tetive šake je hirurška procedura koja uključuje repositioniranje funkcionalne tetive kako bi se obnovila funkcija oštećene tetive šake.

Ova operacija ima za cilj da vrati pokret, funkciju i snagu šake.

U ovom radu prenosimo naše iskustvo u lečenju traumatske rupture tetive EPL-a metodom transpozicije tetive EIP-a. Opisujemo operativnu tehniku transfera tetive EIP-a na tetivu EPL.

Glavne reči: transpozicija tetive, ekstenzor policis longus, ekstenzor indicis proprius, funkcija.

ENGLISH

RECONSTRUCTION EXTENSION OF THE THUMB BY EXTENSOR INDICIS PROPRIUS TO THE EXTENSOR POLLICIS LONGUS TRANSPOSITION - CASE REPORT

Aleksandra Petrović¹, Draško Vasović², Stefan Korica^{1,6}, Jelena Petrović³, Vojislav Bumbaširević⁴, Katarina Raspopović⁵, Dejan Tabaković^{1,7}, Slađana Matic^{1,6}

1 Clinic for Orthopedics and Traumatology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

2 Institute of Orthopedics "Banjica", Belgrade, Serbia

3 Department of Cardiology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

4 Center for Physical Medicine and Rehabilitation, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

5 Institute for Children's Diseases, Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

6 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

7 Faculty of Medicine University of Pristina with temporary center in Kosovska Mitrovica

ABSTRACT

Rupture of the subcutaneous tendon of the extensor pollicis longus (EPL) is one of the most common injuries of the extensor tendon of the hand. This type of injury can be the result of trauma to the wrist. It is more common as a result of degenerative or inflammatory diseases. Sometimes it occurs without a predisposing condition, due to continuous movements of flexion and extension of the thumb of the hand.

Rupture of the EPL tendon usually occurs in the area of Lister's tubercle where friction is greatest. Continuous repetition of microtrauma can cause rupture.

Engkvist and Lundborg [1] hypothesized the pathogenesis of the mechanisms of this injury. They believed that after trauma or inflammation, a hematoma formed within the sheath leads to an increase in pressure in the inelastic compartment. The increase in pressure can cause changes in the blood supply and can lead to necrosis and rupture of the tendon structure. After the interruption of the continuity of the EPL tendon, retraction of the proximal end is accompanied by degenerative processes that compromise the direct suture.

Many treatments have been proposed, arthrodesis of the interphalangeal (IP) joint of the thumb or transposition of the extensor indicis proprius (EIP) tendon developed by Mensch in 1925 [1].

Hand tendon transposition is a surgical procedure that involves repositioning a functional tendon in order to restore the function of the damaged tendon of the hand. This operation aims to restore movement, function and strength of the hand.

In this paper, we report our experience in the treatment of atraumatic EPL tendon rupture by the method of EIP tendon transposition. We describe the surgical technique of transferring the EIP tendon to the EPL tendon.

Key words: tendon transposition, extensor pollicis longus, extensor indicis proprius, function.

UVOD

Ruptura potkožne tetive ekstenzora policis longusa (EPL) je jedna od najčešćih povreda tetiva ekstenzora šake. Ova vrsta povrede može biti posledica trauma ručnog zgloba [2]. Češće se javlja kao posledica degenerativne ili inflamatorne bolesti. Ponekad se to dešava bez predisponirajućeg stanja, zbog kontinuiranih pokreta savijanja i opružanja palca šake.

Hirurška procedura transpozicija tetive EIP-a za tetivu EPL koju je razvio Menš 1925. god. [1] uključuje repozicioniranje funkcionalne tetive kako bi se obnovila funkcija oštećene tetive šake. Ova operacija ima za cilj da vrati pokret, funkciju i snagu šake.

Prilikom planiranja transpozicije sagledavamo koja je funkcija izgubljena, šta želimo da nadoknadimo i šta nam je na raspolaganju od nepovredjenih tetiva. U evaluaciji povredjenog ekstremiteta uvek u obzir uzimamo: nepovredjene tetive kao i motornu snagu tetive. [3]

Uslovi za tetivni transfer su :

1. Pri transferu tetivna snaga gubi za jedan. Pri proceni se koristi medical research council (MCR) scalu.

2. Prilikom vršenja transfera jedna tetiva zamenjuje jednu funkciju.

3. Amplituda ekscurzije donorne tetive mora biti dovoljna za zadovoljavajuću funkciju. Takođe je poželjan sinergistički mišić iz željene grupe.

4. Opseg pasivnih pokreta u zglobu mora biti pun.

5. Koža i kožni pokrivač moraju biti adekvatni i vaskularizovani.

6. Ukoliko postoje prelomi, oni moraju biti sanirani. Ukoliko postoji potreba, pre transpozicije se rade procedure za oporavak senzibiliteta. [4]

Indikacije za tetivni transfer su: povrede perifernih nerava, traumatske rupture tetiva, defekt mišićne supstance, povrede kičmene moždine, šlog, cerebralna paraliza, poliomijelitis, lepra, reumatoidni artritis, hronične povrede i rupture u zoni 7. Prelomi distalnog radijusa bez dislokacije mogu biti povezani sa kasnom rupturom tetive EPL-a. [3]

Muskulus ekstenzor policis longus (m. EPL) se u proksimalnom delu pripaja na zadnjem delu ulane, dok se distalni pripoj nalazi na bazi distalne falange palca. Inervaciju dobija od r. profundusa n. radialis. U visini korena palca, (mEPL) čini unutrašnji rub anatomske burmutice (fovea radialis) dok spoljašnji rub čine m. abductor pollicis longus i m. extensor pollicis brevis. [5]

Najčešći etiološki razlozi nastanka rupture tetive EPL-a su: direktna trauma, reumatoidni artritis, prelomi distalnog radijusa, sklerodermija, giht. [6,7,8]. Kliničkim pregledom se uglavnom uočava jasna nemogućnost aktivne ekstenzije IP zgloba palca, nemogućnost elevacije palca do nivoa dlana, slabost palca, bol, otok u region dorzuma šake [3]

PRIKAZI BOLESNIKA

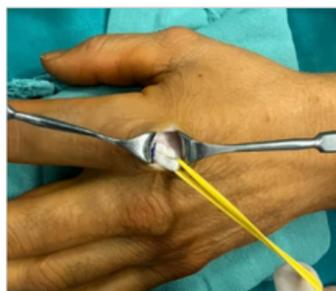
Pacijent uzrasta 56 godina se javio se na pregled na Kliniku za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju zbog bola u region palca. Naglo nastali bol osetio je prilikom dizanja tereta. Primetio je pojavu hematoma u regionu korena palca i nemogućnost opružanja palca leve šake. [slika 1, figure 1]. Pacijent bez propratnih komorbiditeta. Na pregled u polikliničku službu ortopedu se javio mesec dana od navedenog incidenta. Godinu dana pre ruptur tetive EPL-a kod pacijenta je prelom distalnog radijusa (FRLT) lečen neoperativno. Kliničkim pregledom je konstatovana nemogućnost aktivnog opružanja IP zgloba palca. Radiografskim pregledom je otkrivena osteofitoza ručnog zgloba. Postavljena je dijagnoza ruptur tetive EPL-a. Indikovana je operacija transfera tetive mišića EIP-a na tetivu mišića EPL-a. Operativno lečenje je izvršeno dva meseca od nastanka prekida kontinuiteta tetive EPL-a. Transfer tetive EIP-a je uspešno korišćen za rekonstrukciju pokreta opružanja palca [9-11].

Operativna tehnika: Operacija se izvodi regionalnoj anesteziji. Budno stanje pacijenta omogućava hirurzima da izvedu optimalno zatezanje prenesene tetive intraoperativno [11]. Za dobru vizualizaciju poželjno je beskrvno operativno polje. Prvo se pravi poprečni rez u nivou drugog metakarpofalangealnog (MCP) zgloba [slika 2, figure 2]. Identifikuje se tetiva EIP-a kao ularna tetiva u odnosu na tetivu ekstenzor digitorum comunis (EDC). Pre uzimanja ovog transfera, pacijent mora da demonstrira nezavisnu funkciju opružanja IP zgloba, tako što će da ispruži samo kažiprst dok ostale prste drži savijenim. [12]. Tetiva EIP-a se subkutano oslobađa do nivoa ručnog zgloba. [slika2, figure2]. Drugi rez se učini iznad tetive EPL-a distalno od ekstenzornog retinakuluma [slika3, figure 3]. Utvrđeno je da je distalni kraj tetive EPL-a

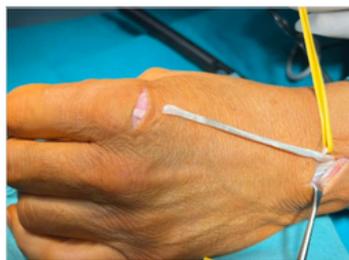
degenerativno izmenjeni da nije moguća direktna sutura. Distalni kraj tetive EPL-a je debridovan do zdravog tkiva. Tetiva se preseče distalno i provuče do proksimalnog reza (u ovom opisu provuče se do drugog reza) [slika 3, figure 3]. Alternativno drugi rez se može postaviti preko distalnog radijusa, proksimalno od ekstenzornog retinakuluma. Treći rez se učini uzdužno iznad EPL tetive na metakarpalnom novou, blizu MCP zgloba. [slika 4, figure 4]. Zatim se učini provlačenje tetive EIP-a kroz prethodno pripremljen tunnel (subkutano) [slika 4, figure 4]. Tetiva EIP-a se ušije za EPL tetivu u nivou prvog MCP zgloba, direktnom suturom ili tehnikom Pulvertaft neresorptivnim koncem 3-0. Napetost se određuje tako da se postigne da vrh palca dodiruje vrh drugog prsta. Sa pasivnom fleksijom ručnog zgloba, IP zglob treba u potpunosti da se ispruži [slika 5, figure 5]. Postoperativno, palac se imobilizuje gipsanom šinom šest nedelja [6]. U imobilizaciji pozicija IP zgloba palca 0 stepeni fleksije i 20 stepeni ekstenzije prvog MCP zgloba šake. Lokalni status kontrolisan na treći dan. Nakon dve nedelje uklonjeni su konci. Gipsana imobilizacija je skinuta nakon šeste nedelje. Pacijent je upućen na rehabilitaciju. Nakon prvog ciklusa fizikalne terapije gruba motorna snaga je bila 3, korišćenja je skala MRC skala. Pacijentu su dalje predočene potrebe nastavka fizikalne rehabilitacije da bi se postigli optimalni funkcionalni rezultati.



SLIKA 1 (FIGURE 1) - Preoperativna fotografija kliničke slike (Preoperative photo)



SLIKA2 (FIGURE 2) - Tetiva ekstenzora indicis proprijusa (extensor indicis tendon)



SLIKA 3 (FIGURE 3) - Tetiva ekstenzora indicis proprijusa (extensor indicis tendon)



SLIKA 4 (FIGURE 4) - Ekstenzor pollicis longus i mesto suture ekstenzor indicis proprius za ekstenzor pollicis longus (Extensor pollicis longus tendon and point of suture extensor indicis proprius for extensor pollicis longus tendon)



SLIKA 5 (FIGURE 5) - Postoperativna fotografija, određena tenzija tetive ekstenzor indicis proprius (Postoperative photo, tension of extensor indicis proprius)

DISKUSIJA:

Direktna reparacija tetive je najpoželjnija. Može se postići ako je retrakcija krajeva minimalna iako su isečeni krajevi tetive zdravi. Ako je direktna sutura nemoguća, može se koristiti interkalarni autograft tetive. Mišićna tetiva koja je izabrana kao potencijalni donor za transfer mora biti funkcionalna i imati snagu i ekscurziju sličnu oštećenoj tetivi. Kada je tetiva EPL atrofirana ili degenerativno izmenjena, presečeni krajevi se reseciraju dok se ne dođe do zdravog tkiva.

Kažiprst ima dva mišića ekstenzora: EIP i EDC. Jedan od njih je dovoljan za pokret opuštanja kažiprsta. Najčešće korišćeni tetivni transfer je transpozicija tetive EIP za tetivu EPL [6]. Transpozicija tetive EIP za tetivu EPL se kroz kliničku praksu pokazala kao dobra opcija za rešavanje prekida kontinuiteta tetive EPL, ne rezultira disfunkcijom kažiprsta [13]. Tetiva EIP ima snagu, ekscurziju slično tetivi EPL. Prenos tetive EIP je efikasna tehnika za rekonstrukciju tetive EPL sa niskim morbiditetom mesta donora.

Alternative tetivnih transplantanata se retko koriste. Ako je tetiva EIP odsutna, tetiva palmaris longusa (PL) je još jedini izbor za rekonstrukciju ekstenzije palca [2]. Pre nego što se IP artrodeza razmotri kao poslednja opcija u lečenju, metodu izbora predstavlja tetivni transfer EIP za EPL. U kliničkim slučajevima u kojima zglob palca ili kažiprsta ostaju nestabilni, kada transpozicija tetive nije dala zadovoljavajuće rezultate ili u slučajevima zglobne artroze, zglobna artrodeza može biti rešenje. Postupci stabilizacije zglobova mekih tkiva ostaju alternativa, ali su nepredvidive kada se govori o očuvanju stabilnosti zglobova i može biti kontraindikovana kod pacijenata koji se bave teškim fizičkim poslovima. [14].

ZAKLJUČAK

Transpozicija tetive šake je hirurška procedura koja uključuje repositioniranje funkcionalne tetive kako bi se obnovila funkcija oštećene tetive šake. Ova operacija ima za cilj da vrati pokret, funkciju i snagu šake. Ovom operacijom se postiže funkcionalni oporavak palca i poboljšanje kvaliteta života pacijenta. Takođe neophodno je svakom pacijentu koji se leči ovom operacijom detaljno objasniti vidove lečenja, kao i neophodnost saradnje naročito tokom rehabilitacije. Potrebno je i detaljno objasniti da je snaga stiska šake redukovana u odnosu na zdravu šaku i da je potreban određeni vremenski period kako bi došlo do željenog rezultata.

LITERATURA

1. Sperati G, Ceri L. Transposition of the Extensor Indicis Proprius (EIP) for inveterate post-traumatic rupture of the Extensor Pollicis Longus (EPL) of the hand. 12 clinical cases. *Acta Biomed.* 2019 Dec 5;90(12-5):147-151. doi: 10.23750/abm.v90i12-S.8884. PMID: 31821299; PMCID: PMC7233699.
2. S.M. Cha, H.D. Shin, J.W. Shin Primary repair of extensor pollicis longus rupture after volar locking plating for distal radial fracture *Hand Surgery and Rehabilitation* Volume 41, Issue 4, September 2022, Pages 500-507
3. Scott VW. *Green's operative hand surgery*, 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2022. 182-211.
4. Vučković Č, Anđelković S. Funkcionalna rekonstrukcija ekstremiteta kod ireparabilnih lezija perifernih nerava. U: Samardžić M, Rasulić L. *Hirurgija perifernih nerava. Obeležja*, Beograd, 2011, 81-4.
5. Aksić M. *Anatomija gornje ekstremiteta - ruka*, Beograd; 2023. 37
6. Schneider LH, Rosenstein RG. Restoration of extensor pollicis longus function by tendon transfer. *Plast Reconstr Surg.* 1983 Apr;71(4):533-7. doi: 10.1097/00006534-198304000-00015. PMID: 6828587
7. Helal B, Chen SC, Iwegbu G. Rupture of the extensor pollicis longus tendon in undisplaced Colles' type of fracture. *Hand.* 1982 Feb;14(1):41-7. doi: 10.1016/s0072-968x(82)80038-7. PMID: 7061005.
8. Lenz M, Spiegel C, Langer M, Hofmann GO. Strecksehnenverletzungen des Daumens [Extensor tendon injuries of the thumb]. *Unfallchirurg.* 2021 Apr;124(4):287-293. German. doi: 10.1007/s00113-021-00982-z. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33656563.
9. Tsailas PG, Alvanos A. Delayed repair of spontaneous rupture of both the extensor pollicis longus and brevis: a case report. *Hand Surg.* 2012;17(1):105-8. doi: 10.1142/S0218810412720069. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
10. Figl M, Mayer M, Lederer S, Bogner R, Leixnering M. Extensor pollicis longus rupture after distal radius fracture: results of reconstruction by transposition of the extensor indicis tendon and postoperative dynamic splinting. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123(15-16):485-7. doi: 10.1007/s00508-011-0038-4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Altmann S, Damert HG, Schneider W. [Results of extensor indicis transfer for reconstruction of the extensor pollicis longus tendon]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2008;40(3):153-5. doi: 10.1055/s-2007-989388. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
12. Tang JB. *Tendon surgery of the hand: Amando P, Guimberteau JC, Chang J.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 364- 371.
13. Byron Chalidis , Panagiotis Givissis Extensor indicis proprius to flexor pollicis longus tendon transfer to restore thumb flexion: a case report *J Hand Surg Eur* Voldoi: 10.1177/1753193420937564. Epub 2020 Jul 6. 2020 Dec;45(10):1108-1110
14. Lee SK, Wisser JR. Restoration of pinch in intrinsic muscles of the hand. *Hand Clin.* 2012 Feb;28(1):45-51. doi: 10.1016/j.hcl.2011.10.002. PMID: 22117923.

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. Uredaji (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 beloj 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 boldovanom 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 boldovanom 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 ključnerечи (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 odnavedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom 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 boldovanom 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 podmeniTools-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 - spojati, 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 posebnoj 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 odštampane 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 Grayscaleu 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 posebnoj 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 posebnoj 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. Primerne 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 sepomenutog 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.

Propratno 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: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Napomena. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za 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>

55 GODINA ČASOPISA PRAXIS MEDICA

