



# TAURINUM MEDICAL JOURNAL





# TAURUNUM MEDICAL JOURNAL

**Izdavač:** Kliničko-bolnički centar Zemun, Vukova 9, Beograd 11080, Srbija

**tel.** +381648543330, **email:** zemunjournal@gmail.com

**web site:** <https://taurunummedicaljournal.com/>

**DTP by:** Opus Journal, Geteova 8, 14/2 76300 Bijeljina Bosna i Hercegovina,  
[www.opusjournal.com](http://www.opusjournal.com),  
e-mail: [info@opusjournal.com](mailto:info@opusjournal.com)

**Štamparija:** Akademija strukovnih studija Politehnika, Beograd, Srbija

**ISSN 3042-3503**

**ISSN 3042-3511 (Online)**

**Glavni i odgovorni urednik**

Doc. dr med. Vuk Aleksić

+381648543330

zemunjournal@gmail.com

**Počasni urednik**

Prof. dr Sanja Milenković

**Pomoćnik glavnog i odgovornog urednika**

Dr Nemanja Trifunović

**Sekretar časopisa**

Dr Branko Lukić

**Ombudsman časopisa**

Prof. dr Dejan Stevanović

**Predsednik izdavačkog saveta**

Prof. dr Dragoš Stojanović

**Izdavački savet**

Prof. dr Dragoš Stojanović

Ivana Škundrić

Anđelka Mihajlović

**Predsednik nacionalnog uređivačkog odbora**

Prof. dr Nebojša Mitrović

**Nacionalni uređivački odbor**

Prof. dr Nebojša Mitrović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prof. dr Aleksandar Simić, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Prof. dr Vladimir Jovanović, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Prof. dr Aleksandar Nešković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prof. dr Milan Jovanović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prof. dr Miloš Joković, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Prof. dr Nebojša Marić, Vojnomedicinska akademija u Beogradu, Srbija

Prof. dr Nenad Lalović, Univerzitetska bolnica Foča, Bosna i Hercegovina

Prof. dr Petar Vuleković, Univerzitetski Klinički centar Vojvodine, Srbija

Prof. dr Ratko Tomašević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prof. dr Slobodan Savić, Institut za sudsku medicinu, Srbija

Prof. dr Vladimir Jovanović, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Prof. dr Zoran Gluvić, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prof. dr Milija Mijajlović, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Doc. dr Aleksandar Argirović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Doc. dr Aleksandar Stefoski, Ministarstvo zdravlja

Doc. dr Damir Jašarović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Doc. dr Milan Žegarac, Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija

Doc. dr Radoslav Vidaković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Doc. dr Tamara Jemcov, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Doc. dr Vojislav Bogosavljević, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Ass. dr Goran Aleksandrić, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Ass. dr Jelena Suzić Lazić, Kliničko bolnički centar dr Dragiša Mišović

Ass. dr Miljan Milanović, Kliničko bolnički centar dr Dragiša Mišović

Ass. dr Mirko Lakićević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Ass. dr Nemanja Aleksić, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija

Ass. dr Svetlana Valjarević, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prim. dr Miljan Mihajlović, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prim. dr Vesna Libek, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Prim. dr Zorica Cvetković, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

Dr Marina Stamenović, Politehnička akademija

---

|   |         |
|---|---------|
| <b>Najčešći prelomi ključnjače i da li ih operisati? - prikaz slučaja</b><br>Most Common Clavicle Fractures and Should They Be Operated On? - A case report<br><i>Marko V. Žunić, Edin E. Redžepagić, Zoran V. Rosić</i>  | 1 - 4   |
| <b>Ispitivanje kvaliteta života hipotiroidnih ispitanika – naša iskustva iz kliničke prakse</b><br>The quality of life assessment in patients with hypothyroidism – our experiences from clinical practice<br><i>Bojan Joksimović, Milena Lačković, Vladimir Samardžić, Miloš Marinković, Marija Šinik, Zoran Gluvić</i>  | 5 - 8   |
| <b>Rekurentna sialolitijaza kod pacijentkinje sa hipovitaminozom vitamina D</b><br>Recurrent sialolithiasis in a patient with vitamin D hypovitaminosis<br><i>Jelena Gavrić, Svetlana Valjarević, Đorđe Nađević, Goran Trajković</i>  | 9 - 12  |
| <b>Indikacije za prijem na odeljenje internističke intenzivne nege Kliničko bolničkog centra Zemun</b><br>The indications for admission to the Department of Internal Medicine Intensive Care at the Clinical Hospital Center Zemun<br><i>Bojan Mitrović, Ratko Tomašević, Saša Pančevački, Milica Radović, Svetozar Mijušković, Zoran Gluvić</i>   | 13 - 16 |
| <b>Adenocarcinoma of the esophagogastric junction presented as a vegetative tumor in the hiatal hernia sac</b><br>Adenokarcinom ezofagogastričnog spoja prezentovan kao vegetativni tumor u sakusu hijatusne hernije<br><i>Aleksandar Pavlović, Sara Filipović, Jovana Trifunović, Nemanja Trifunović, Miroslav Kreačić</i>   | 17 - 20 |
| <b>Izazovi u dijagnostici i lečenju krvarenja iz tankog creva: Uloga prediktivnih skorova u kliničkom odlučivanju</b><br>Challenges in the Diagnosis and Treatment of Small Bowel Bleeding: The Role of Predictive Scores in Clinical Decision-Making<br><i>Nemanja Trifunović, Nebojša Mitrović, Dejan Stevanović, Damir Jašarović, Goran Aleksandrić, Marija Nikolić, Sara Filipović, Jovana Trifunović</i>   | 21 - 27 |
| <b>Značaj intraoperativne eksploracije i intenzivnog postoperativnog monitoringa u detekciji i tretmanu sinhronih i metahronih kolorektalnih tumora</b><br>The Importance of Intraoperative Exploration and Intensive Postoperative Monitoring in the Detection and Management of Synchronous and Metachronous Colorectal Tumors<br><i>Marija Nikolić, Damir Jašarović, Dejan Stevanović, Nemanja Trifunović, Jovana Trifunović, Milica Radivojević, Nebojša Mitrović</i> | 28 - 33 |
| <b>Epidemiološke karakteristike Kovid19 pozitivnih bolesnika u trijažnoj ambulanti KBC Zemun</b><br>Epidemiological characteristics of Covid19 positive patients in triage centre CHC Zemun<br><i>Karapandžić M, Indjić Dj, Marić N, Kušić Miličević J, Vujčić I, Marjanović M, Jemcov T</i>  | 34 - 42 |
| <b>Massive Sinonasal Polyposis in an Elderly Patient: Report of a Case</b><br>Masivna nosna polipoza kod osobe starije životne dobi: prikaz slučaja<br><i>Svetlana Valjarevic, Sara Dragovic, Jelena Gavric, Djordje Nadjevic, Milan Jovanovic</i>  | 43 - 46 |
| <b>Severe Dyspnea Caused by a Massive Neck Mass - Report of a Case</b><br>Teška dispnea izazvana masivnim izraštajem na vratu - prikaz slučaja<br><i>Svetlana Valjarevic, Milan B. Jovanovic, Jelena Gavric, Sara Dragovic, Teodora Tadic, Djordje Nadjevic</i>   | 47 - 50 |
| <b>Case Report: Severe Upper Lip and Hard Palate Necrosis Associated With Chronic NSAID Abuse</b><br>Prikaz slučaja: Opsežna nekroza gornje usne i tvrdog nepca povezana sa hroničnom upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)<br><i>Drago Jelovac, Danilo Nikolić, Aleksandar Oroz</i>  | 51 - 55 |
| <b>Cervikogena glavobolja</b><br>Cervicogenic headache<br><i>Vladimir Bošković, Armin Korać, Milija Mijajlović</i>  | 56 - 62 |

---

# Uvodnik: Nema autora – nema broja – nema časopisa

Časopis *Materia Medica* je osnovan 1985 godine i izlazio je jedan put godišnje. Prim. dr Teodor Dunđerović (1950 - 2005) 1989. godine postaje glavni i odgovorni urednik časopisa i iste godine časopis biva katalogizovan i dobija ISSN 0352-7786 broj koji se dodeljuje kontinuiranim publikacijama. Pridružila sam se 2003. godine uređivanju časopisa učeci procedure časopisa, jer ne samo kod nas, nego i u celom svetu formalno obrazovanje za takvu veštinu ne postoji. Godine 2005. imenovana sam za glavnog i odgovornog urednika.

Biti volonterski glavni i odgovorni urednik naučnog časopisa je u početku, 2005. Godine, izazivalo snažnu potrebu za opstankom i razvojem časopisa ka svetskim indeksnim naučnim bazama. Kako pripadamo naučnoj periferiji, sa veoma malo indeksiranih časopisa, smatrala sam da kontakti sa eminentnim urednicima mogu pomoći povećanju kvaliteta već postojećeg časopisa *Materia Medica*. U tim vremenima neizmerna stručna i ljudska pomoć je dolazila od dr sc dr Ljiljane Vučković Dekić (1943 – 2019), naučnog savetnika IORS-a, jednog od najvećih boraca za poštovanje etike, dobre naučničke i uređivačke prakse u publikovanju.

Hrabro se krenulo, ništa manje nego od Lanceta. Prvi organizovani skup urednika Srbije je bio 2005. kada je u KBC Zemun održan seminar „O etici publikovanja” na kome je gost bila Faith McLellan stariji urednik Lanceta za SAD, direktor WAME (Svetske asocijacije urednika biomedicinskih časopisa) i zamenik direktora Svetskog Komiteta za publikacionu etiku. Interesantan je podatak da je Richard Horton, glavni i odgovorni urednik Lanceta odobrio za 2006. samo jednu radionicu van Engleske i to upravo za Srbiju, i u KBC Zemun tada održan seminar „Urednici Lanceta urednicima Srbije” i radionica „Kako napisati naučni članak” koju su održali urednici Lanceta Maja Zečević i Mike McCarthy. Seminar „Publikovanje u prestižnim časopisima: iz perspektive urednika” je održan, takođe u KBC Zemun 2008. godine, a gostujući urednik je bio glavni i odgovorni urednik *Journal of Pathology* prof. C. Simon Herrington. Tom prilikom su promovisane dve monografije: Naučna metoda, istraživanje i publikovanje, autora Sanje M. Milenković i Stevana Trbojevića i Komunikacija u biomedicinskim naukama, autora Ljubomira Todorovića i Ljiljane Vučković Dekić. Bio je to snažan vetar u leđa naučnoj periferiji. Pristizao je veliki broj naučnih radova. Tako su tokom 2005. godine izašla 3 broja časopisa, a u narednom periodu do 2014. godine su izlazila po 4 broja.

Od 1. januara 2011. godine *Materia Medica* prelazi paralelno i na e-Ur: Elektronsko uređivanje časopisa, sistem za onlajn uređivanje i objavljivanje časopisa pripremljen u Centru za evaluaciju u obrazovanju i nauci (CEON). Sva godišta od 2002. godine su implementirana u sistem. Od 2012. godine časopis počinje da koristi paralelno i ASEESTANT sistem za „onlajn” uređivanje i publikovanje časopisa. Sistem koji je omogućio integrisanje radova u „Sistem unakrsnog referisanja” (CrossRef/DOI) i prevenciju plagijarizma (CrossCheck) je omogućio da, na žalost, nekoliko radova bude povučeno zbog plagijarizma. Međutim kako sistem više nije bio besplatan, to je za izdavača *Materie Medice* bio prevelik trošak uz ne male troškove štampanja časopisa. Časopis je bio kategorisan kao M52 publikacija do 2018. godine. Na žalost od 2019. godine je kategorisan u M53. Krajem 2023. godine je izašao volumen 38 sa 3 broja.

Bila sam glavni i odgovorni urednik časopisa 20 godina. Za to vreme je izašlo 28 volumena, sa ukupno 400 objavljenih radova različitih kategorija. Međutim, smanjilo se interesovanje za publikovanje, posebno originalnih radova, tako da od 2015. časopis izdaje tri broja godišnje. Narednih 8 godina je to bio



težak, naporan rad koji je uz sav trud polako smanjivao kvalitet časopisa i broja naučnih radova. Posednjih pet godina je bio period agonije uz osećaj nemoći. Smatrala sam da posle 20 godina (predugo!) to treba da radi neko mlađi, željan uvođenja modernih tehnologija i mislim da je Doc. dr Vuk Aleksić neko na koga se možemo osloniti. Promenom imena, dinamike izlaženja, dvojezičnošću i elektronskim pristupom možemo sigurno napredovati prema bazama otvorenog pristupa.

Časopis u početku bude vaše dete, pa vaše dete koje raste, a onda postene vaš učitelj. I tek posle dve decenije naučite lekciju života vezanu za uređivanje časopisa.

S poštovanjem,  
Prof. dr Sanja Milenković

Biši urednik časopisa Materia Medica u periodu od 2005 do 2023. godine

# Pozdravna reč urednika

Poštovani čitaoci, drage kolegice i kolege, prijatelji,

S velikim zadovoljstvom, ali i odgovornošću, predstavljamo vam prvi broj časopisa *Taurunum Medical Journal*, koji je prirodan nastavak tradicije časopisa *Materia Medica*. Ovaj časopis, sa dubokim korenima u bogatoj istoriji Kliničko bolničkog centra „Zemun“ nosi težinu odgovornosti prema svim generacijama lekara i medicinskih radnika koji su prethodili, kao i prema svima onima koji će kroz njegove stranice doprinosti daljem razvoju medicine.



Kao urednik ovog časopisa, osećam duboku zahvalnost prema svim članovima uredništva časopisa, kao i svim saradnicima koji su neсеbično delili svoje znanje, ideje i rad, kako bi stvorili ovo izdanje. Zajednički rad na ovom projektu bio je prava čast, a istovremeno i neizmerno bogatstvo iskustva. Zajedno sa svojim kolegama, prepoznajem snagu kolektivnog duha, koji je, verujem, temelj svakog velikog poduhvata. Na ovom mestu želim da se zahvalim predsedniku uredničkog odbora, prof. dr Nebojši Mitroviću, čiji je neumorni rad i predanost ovom projektu omogućila da časopis *Taurunum Medical Journal* ugleda svetlost dana.

*Materia Medica*, časopis koji je nastao 1985. godine u vreme obeležavanja dva veka postojanja naše Zemunske bolnice, bio je pravo ogledalo svog vremena i pružao je platformu za stručno i naučno usmerene radove. Sećamo se, sa poštovanjem i zahvalnošću, svih urednika koji su ostavili dubok trag u njegovom razvoju – od Stevana Dunđerovića, preko Teodora Dunđerovića, Grigorija Stanojevića i njegovog sina Velibora Stanojevića, pa sve do prof. dr Sanje Milenković, čiji je rad bio ključan za transformaciju časopisa u savremeni naučni izvor. Nakon njenog odlaska na mesto počasnog urednika, nasleđujemo njen rad sa velikim poštovanjem, i trudićemo se da časopis nastavi da raste i razvija se u skladu sa najnovijim medicinskim trendovima.

Želim da se zahvalim svim autorima koji su nam ukazali poverenje i poslali svoje radove za prvi broj časopisa. Takođe, posebnu zahvalnost dugujemo i recenzentima, čiji je rad bio ključan u oblikovanju sadržaja ovog izdanja. Njihova stručnost i posvećenost predstavljaju osnovu našeg zajedničkog cilja, a to je pružiti čitaocima najkvalitetnije i najnovije informacije iz sveta medicine. Posebnu zahvalnost dugujemo i dr Marini Stamatović, direktorki Politehničke akademije, koja je omogućila štampanje ovog broja, čime je omogućena prelaz iz čistog digitalnog formata u štampano izdanje. Ovaj korak je od izuzetne važnosti za dalji razvoj i međunarodnu prepoznatljivost našeg časopisa.

Uveren sam da će naš časopis nastaviti da u najboljem svetlu oslikava budućnost Kliničkog bolničkog centra „Zemun“, da će doprinosti širenju znanja i postavljanju novih standarda u medicinskoj praksi, i da će naši čitaoci uživati u svakom njegovom broju, kao što mi uživamo u njegovom stvaranju.

S ponosom pozdravljam sve Vas, dragi čitaoci, i nadam se da će *Taurunum Medical Journal* pronaći svoje mesto u Vašim bibliotekama, kao nezaobilazni izvor inspiracije i naučne mudrosti.

Srdačan pozdrav,  
Doc. dr sc. med. Vuk Aleksić  
Glavi i odgovorni urednik časopisa *Taurunum Medical Journal*

# Pozdravna reč predsednika Uređivačkog odbora

Poštovani čitaoci i prijatelji,

Sa velikim zadovoljstvom i ponosom vas pozdravljamo povodom ponovnog publikovanja časopisa Kliničko bolničkog centra "Zemun". Naš časopis koji je prethodno bio poznat pod nazivom *Materia Medica* poslednji put je objavljen 2023. godine. Posle skoro dvogodišnje pauze vraćamo se u novom ruhu i sa novim uredništvom, pod nazivom *Taurunum Medical Journal*. Odlučni smo da nastavimo tradiciju objavljivanja kvalitetnih, stručnih, naučnih radova različitih specijalnosti, koja je obeležila prethodnu ediciju. U novom poglavlju izdavanja ovog naučnog časopisa, želimo da se zahvalimo svim našim prethodnicima, čiji su rad i posvećenost u velikoj meri oblikovali ranija izdanja po kojima je KBC Zemun bio poznat i time nam omogućili izvanredne osnove za dalji razvoj i napredak novog časopisa.



Naš cilj je da *Taurunum Medical Journal* postane jedan od relevantnih i cenjenih glasila u svetu medicinskih nauka, čiji će radovi doprinositi medicinskoj zajednici i širem društvu. Vodilja u tome želimo da budu predanost kvalitetu, tačnost i savremena medicinska istraživanja zasnovana na modernim i doktrinarnim stavovima.

Urednički odbor časopisa će raditi u punom sastavu, kako bismo osigurali da svaki rad bude pažljivo pregledan, analiziran i vrednovan, sa ciljem da se kvalitet publikacije podigne na najviši nivo. Ovaj tim, sa ekspertima iz različitih oblasti medicine, različitih kredibilnih naučnih i stručnih ustanova, obezbeđuje da naš časopis bude relevantan i inovativan, dostojan pažnje koju mu ukazujete. S poverenjem se obraćamo svim autorima, istraživačima i naučnicima, pozivajući ih da učestvuju u ovoj misiji i doprinesu napretku naučne zajednice i razvoju ovog časopisa.

Nadamo se da će *Taurunum Medical Journal* doprineti novim saznanjima i izazovima u medicinskoj nauci, te da ćemo zajedno ostvariti ciljeve koji su pred nama. Hvala vam što ste deo ovog putovanja. Radujemo se svakom novom broju i novim spoznajama koje ćemo zajedno deliti.

Srdačno,  
Prof. dr. Nebojša Mitrović  
Predsednik Nacionalnog uređivačkog odbora

# Pozdravna reč predsednika Izdavačkog saveta

Poštovani čitaoci, kolege i prijatelji,

Sa velikim zadovoljstvom vam se obraćam u ime Kliniko bolničkog centra „Zemun“ kao predsednik Izdavačkog saveta časopisa *Taurunum Medical Journal*.

Ovaj časopis nastavlja tradiciju časopisa *Materia Medica* sa novim imenom, uredništvom i obnovljenim vizuelnim identitetom.

Ime Taurunum nije slučajno odabrano. Kao simbol naše bolnice i ove prestižne institucije, ono podseća na bogatu istoriju Zemuna, grada koji je vekovima bio prepoznatljiv po svom duhovnom, kulturnom i naučnom nasleđu. Upravo kao što je Zemun spoj prošlih i sadašnjih vremena, tako se i ovaj časopis povezuje sa bogatom tradicijom, ali i modernim pristupima u medicinskoj nauci i praksi.

*Taurunum Medical Journal* predstavlja mesto okupljanja stručnjaka, inovatora i svih onih koji teže napretku u oblasti medicine. Naša misija je da pružimo platformu za razmenu najnovijih saznanja, istraživanja i iskustava, sa ciljem unapređenja zdravstvene zaštite i bolje budućnosti.

Zahvaljujem se svim autorima, recenzentima i članovima uredništva koji su uložili svoj trud i stručnost u stvaranje ovog izdanja. Vaša posvećenost je od ključne važnosti za uspeh ovog časopisa. Takođe, želim se zahvaliti našim čitaocima, koji svojim interesovanjem i podrškom omogućavaju da *Taurunum Medical Journal* postane nezaobilazno štivo i resurs za sve one koji se bave medicinom i zdravljem.

Radujem se što ćemo zajedno pratiti kako naš časopis raste i doprinosi daljem unapređenju medicinske struke. Ovo je samo početak, a svaki broj doneće nove izazove i mogućnosti za napredak.

Dobrodošli u novo izdanje *Taurunum Medical Journal*. Hvala što ste deo ove priče.



S poštovanjem,  
Prof. dr Dragoš Stojanović  
Direktor Kliničko bolničkog centra „Zemun“  
Predsednik Izdavačkog saveta Taurunum Medical Journal



# Most Common Clavicle Fractures and Should They Be Operated On? - A case report

Marko V. Žunić<sup>1\*</sup>, Edin E. Redžepagić<sup>1</sup>, Zoran V. Rosić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Marko V. Žunić (dr.marko.zunic@gmail.com)

## Abstract

Clavicle fractures account for up to 4% of all adult fractures and are often the result of severe trauma in young individuals. At the Clinical Hospital Center Zemun, there have been just under 15 cases of these fractures treated surgically over the past 10 years (with the first author performing 6 of these surgeries). The relatively small number of operated patients is due to the belief that only a clavicle that does not heal on its own requires surgery. New osteosynthetic materials provide better treatment outcomes but cannot compensate for poor surgical technique, implant failure, incorrect indications, and/or choice of method, leading to treatment failure. We present an interesting case of a 45-year-old female patient who underwent surgical treatment for a clavicle fracture with multiple complications.

**Keywords:** clavicle, fracture, osteosynthesis, nonunion

## Najčešći prelomi ključnjače i da li ih operisati? - prikaz slučaja

### Sažetak

Prelomi ključnjače čine do 4% svih preloma odraslih i često su posledica teške traume mladih osoba. U Kliničko bolničkom centru Zemun u poslednjih 10 godina operisano je nešto manje od 15 slučajeva ovih preloma (od toga prvi autor izveo je 6 operacija). Relativno mali broj operisanih pacijenata je posledica verovanja da samo klavikula koja ne zarasta treba da se operiše. Novi osteosintetski materijali daju bolje rezultate lečenja, ali ne mogu nadomestiti lošu operativnu tehniku, kolaps implanta, pogrešne indikacije i/ili izbor metode i posledično neuspeh lečenja. Prikazujemo zanimljiv slučaj pacijentkinje starosne dobi 45 godina koja je operativno lečena zbog preloma klavikule kao itok hospitalizacije koji je praćen mnogobrojnim komplikacijama.

**Ključne reči:** klavikula prelom, osteofiksacija, nesrastanje preloma

### Uvod

Nasuprot savremenoj tendenciji operativnog lečenja većine preloma, i dalje najčešće korišćena procedura u lečenju zatvorenih preloma ključnjače je neoperativna, sa uporištem u velikom potencijalu srastanja i endezmalnoj osifikaciji ove kosti<sup>1</sup>. Cilj ovog prikaza bio je da se ukase na mogućnost da bi indikacije za operativno lečenje trebalo ograničiti na usko polje velikog deformiteta, pretećeg otvorenog ili višedelnog preloma<sup>2-6</sup>.

### Prikaz slučaja

Pacijentkinja starosne dobi 45 godina je zbog izolovane povrede desne ključnjače zadobijene u saobraćajnom udesu imobilisana metodom "stella dorsi" i hospitalizovana u Kliničko bolničkom centru Zemun radi daljeg lečenja. Prekida kontinuiteta kože kao i neurovaskularnog deficita nije bilo, a dijagnoza je lako postavljena zbog jasnog deformiteta kao sigurnog znaka preloma. Radiografski snimak je potvrdio da je u pitanju najčešći (80% slučajeva) prelom ključnjače<sup>1,2,7</sup>, u srednjoj trećini (Allman tip I), uz prisutno skraćenje od preko 2 cm (Slika 1).



Slika 1. Radiografski snimak na kojem se uočava tipičan prelom desne ključne kosti.

Veliki deformitet i preteći otvoreni prelom zbog odizanje kože (engl. tenting) usmerili su lečenje ka operativnom, što je i učinjeno u skalenskom bloku i TIVA anesteziji. Operativni tok podrazumevao je nakon čišćenja i izolacije operativnog polja, pristup kožnom incizijom dužine oko 15cm čime se pristupilo prelomu i gornjoj strani klavikule. Po uklanjanju hematoma učinjena je otvorena repozicija i fiksacija (ORIF) zakrivljenom pločicom za klavikulu aplikovanom superiorno (presek - 1/3 kruga, nezaključavajući zavrtnji 3.5mm, mod - neutralizacija) (Slika 2).



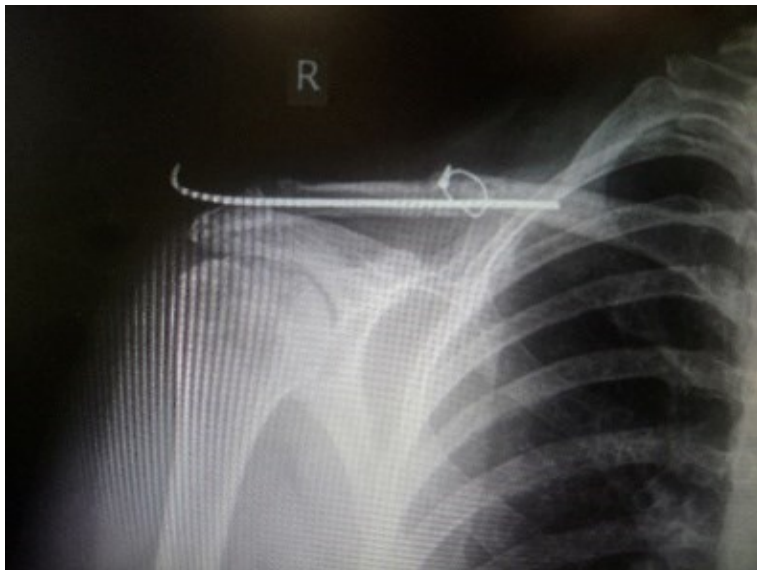
Slika 2. Radiografski snimak nakon otvorene repozicije fiksacije klavikule



Slika 3. Radiografski snimak dislokacije preloma i deformacije osteosintetskog materijala.

Postoperativni tok je protekao uredno, ruka je imobilisana u miteli, pacijentkinja je dobro tolerisala implant i konci su skinuti nakon 2 nedelje, nakon čega je fizikalni tretman nastavljen preko nadležnog doma zdravlja. Dalji tok lečenja se komplikuje i nedovoljno konsolidovan prelom tokom intenzivnih fizikalnih vežbi se dislocira i deformiše ugrađeni osteofiksacioni materijal (Slika 3).

Reintervencija je urađena u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Nakon uklanjanja deformisanog osteofiksacionog materijala (ploče sa zavrtnjima), prelom se po repoziciji fiksira *cerclage* žicom i kroz akromion i klavikulu se aplikuje Kiršner igla čime se prelom elastično stabilizuje (Slika 4).



Slika 4. Radiografski snimak nakon aplikovanja Kiršner igle.



Slika 5. Lokalni nalaz secernacije rane.

Tokom nastavka rehabilitacije dolazi do migracije Kiršner igle put upolje i ponovne dislokacija preloma. Revizija je urađena u drugoj ustanovi, uklonjen je osteofiksacioni materijal, obrađene ivice ulomaka, aplikovan MIG i prelom stabiliziran LCP pločom sa odgovarajućim zavrtnjima i 2 cerclage žice. Zarastanje se komplikuje infekcijom i inside-out otvaranjem fistule pod pritiskom cerclage žica na kožu. Po brisu rane, antibiotskoj terapiji po antibiogramu i uklanjanju cerclage žica secernacija se smiruje ali ne povlači u celosti (Slika 5).

Potpuno smirivanje infekcije postignuto je tek nakon ponovne revizije rane, kada je uklonjen osteosintetski materijal, resecirana arteficialna kost i parcijalno resecirani ulomci (Slika 6).



Slika 6. Lokalni nalaz nakon smirivanja infekcije i potpunog zarastanja rane.

Objektivni testovi pokazali su slabost mišićne snage mišića sa pripojima na ključnoj kosti (sternokleidomastoidni mišić, deltoidi mišić, mišići trapezijus i pektoralis major) manifestovani i subtotalnom aktivnom pokretljivošću kao i kompa-

rativno niže postavljenom mamilom dojke operisane strane, te i subjektivni estetski problem porekla fibroze i ožiljavanja u vidu nelagode u regiji operativnog reza praćene priritusom zbog čega je paijetkinji savetovana dala psihološka potpora.

### Diskusija

Iako novi implantacioni materijali i operativne tehnike ohrabruju, pokazano je da je kvalitet kosti je od presudnog značaja za uspešnost osteofiksacije kada je operacija indikovana kod preloma ključne kosti<sup>5</sup>. Dokazano su u riziku starije žene i to pušači, što je u vezi sa hormonalnim statusom odnosno smanjenjem estrogena i vazokonstrikcijom<sup>4</sup>. Tu je i strah i prevelika briga za uspeh lečenja koji vodi povišenom lučenju adrenalina i na kraju lošijoj ishrani ulomaka. A sa obzirom na tip osifikacije, jasno je da vaskularizacija više nego obično ima udela u srastanju ovih preloma. Ako je neophodno operativno zbrinjavanje, koristiti se minimalno invazivna metoda, odnosno sam operativni pristup mora biti pošteđan zbog čega je potrebno izbegavati opsežno deperiostiranje rasparatorijumom, odnosno svesti ga na neophodni minimum i pri tom koristiti skalpel ili makaze<sup>2,3,6,8</sup>. Savetuje se gornjim pristupom ključnjači sačuvati dovoljno tkiva i pridruženih mišićnih pripoja. Takođe koristiti prednosti novih implantata poput zaključavajućih zavrtnja, modularnih otvora, *tight rope AC kit-a* i drugih, ali i već proverenih tipa spoljne fiksacije ili mekotkivne rekonstrukcije sa potporom matičnih ćelija uz individualno adaptirani i širi pristup svakom pacijentu ponaosob<sup>7,9</sup>

### Zaključak

I najčešći prelom ključnjače može predstavljati ozbiljan problem ako se ne sagleda objektivno i ne pristupi mu se krajnje studiozno. A kako i ovaj slučaj prikazuje i najčešći oblici preloma mogu se komplikovati na različite načine: kolapsom, migracijom implantacionog materijala, posledičnim reintervencijama, infekcijom, intenzivnim ožiljavanjem tkiva, potencijalnim invaliditetom i na kraju, a neretko pacijentima na prvom mestu, lošim kozmetičkim ishodom. U prevenciji ovih komplikacija, potrebno je voditi se aktuelnim kriterijumima apsolutnih i relativnih indikacija za operativno lečenje preloma klavikula i posebno individualnim pristupom. Operativni pristup bi trebalo da bude minimalno invazivan i pošteđan, čime se stvaraju uslovi da krajnji dobar rezultat prihvate jednako bitno i operator i pacijent.

### Literatura

1. Craig EV. Fractures of the clavicle. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, HeckmanJD, eds. Rockwood and Green's Fractures in Adults. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1109–1161.
2. Nabil Ebrachaim's Everything You Need To Know (online source)
3. Sivananthan S, Sherry E, Warnke P, Miller M. Mercer's Textbook of White Orthopaedics and Trauma, 10th Edition, 2012; 22:288-290
4. Solomon L, Warwick D, Naagam S. Apley's System of Orthopaedics and Fractures, 9th edition, 2010; 24:733-735
5. Fowler AW. Treatment of fractured clavicle. Lancet. 1968;1:46–47.
6. White TO, Mackenzie SP, Gray AJ. McRae's Orthopaedic Trauma and Emergency Fracture Management (2016, Elsevier-Churchill Pocketbooks)
7. Chan KY, Jupiter JB, Leffert RD, et al. Clavicle malunion. J Shoulder Elbow Surg. 1999;8(4):287–290.
8. Andersen K, Jensen PO, Lauritzen J. Treatment of clavicular fractures. Figure-of-eight bandage versus a simple sling. Acta Orthop Scand. 1987;58(1):71–74.
9. Celestre P, Roberston C, Mahar A, et al. Biomechanical evaluation of clavicle fracture plating techniques: Does a locking plate provide improved stability? J Orthop Trauma. 2008;22(4):241–247.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# The quality of life assessment in patients with hypothyroidism – our experiences from clinical practice

Bojan Joksimović<sup>1\*</sup>, Milena Lačković<sup>1,2</sup>, Vladimir Samardžić<sup>1</sup>, Miloš Marinković<sup>1</sup>, Marija Šinik<sup>1</sup>, Zoran Gluvić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Bojan Joksimović (bojan.d.joksimovic@gmail.com)

## Abstract

A sense of satisfaction and well-being that covers various aspects of life can be defined as quality of life (QoL). Hypothyroidism can be clinically both latent and apparent. It is possible to evaluate general aspects of life, identify the presence and severity of diseases, and evaluate the effectiveness of treatment while QoL measurement instruments are used. The timely initiation of levothyroxine (LT4) substitution in cases with latent hypothyroidism and the evaluation of LT4 substitution quality serve as evidence of the beneficial effects of used QoL instruments. Here, we introduced GHQ12, TSQ, and ThyPRO instruments most commonly used in routine thyroid clinical practice.

**Keywords:** hypothyroidism, quality of life, instruments

## Ispitivanje kvaliteta života hipotiroidnih ispitanika – naša iskustva iz kliničke prakse

### Sažetak

Kvalitet života se definiše kao osećaj zadovoljstva ili blagostanja posmatran kroz različite sfere života. Hipotiroidizam je klinički sindrom koji može biti latentan (tzv. supklinički), kao i manifestan (tzv. klinički). Upotrebom instrumenata - testova za ispitivanje kvaliteta života (engl. Quality of life - QoL), moguće je oceniti opšte aspekte života, odnosno ispitivanjem simptoma i znakova određenog poremećaja moguće je detektovati postojanje i stepen ispoljenosti određenog bolesnog stanja, ali i oceniti efekat primenjene terapije. Korisnost primene ovih testova kod hipotiroidnih pacijenata ogleda se u pravovremenom započinjanju supstitucije levotiroksinom (LT4) kod supkliničkog hipotiroidizma, tj. oceni kvaliteta supstitucije levotiroksinom kod manifestnog hipotiroidizma. U ovom radu su predstavljeni najčešći korišćeni testovi u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi, GHQ12, kao predstavnik generičkih upitnika, tj. TSQ i ThyPRO, kao predstavnici upitnika specifičnih za hipotiroidizam.

**Ključne reči:** hipotireoidizam, kvalitet života, instrumenti

### Kvalitet života i instrumenti za merenje

Kvalitet života (engl. *Quality of life* – QoL) je po definiciji Svetske zdravstvene organizacije, individualna percepcija osobe o svom životu u kontekstu kulturološkog, kao i sistema vrednosti prihvaćenog od društva u kom živi, a u odnosu na njegove ciljeve, očekivanja, standarde i brige<sup>1,2</sup>. Drugim rečima, QoL se može definisati i kao multidimenzionalna subjektivna interpretacija, koja obuhvata dimenzije opšteg zdravlja, kao i fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja, koju najbolje opisuju ispitanici *per se* kroz definisane odgovore na pitanja (PROs) u strukturisanim upitnicima<sup>3,4</sup>.

Pacijenti sa supkliničkim ili kliničkim hipotiroidizmom često imaju brojne simptome i znakove koji narušavaju QoL. Pored toga, uprkos adekvatnoj supstituciji

levotiroksinom (LT4) ocenjenoj laboratorijski, izvestan broj tretiranih ukazuje na perzistenciju simptoma koje su imali i pre započinjanja supstitucije LT4. Upravo zbog toga je veoma značajno oceniti QoL i simptome obolelih od supkliničkog ili kliničkog hipotiroidizma pre tretmana LT4, kao i nakon supstitucijom uspostavljenog laboratorijskog eutiroidizma<sup>5-9</sup>.

Instrumenti kojima se meri QoL se mogu podeliti na opšte ili generičke i za određenu-bolest specifične instrumente kojima se mere simptomi i znaci određenih bolesti. Opšti ili generički instrumenti su namenjeni ocenjivanju brojnih aspekata zdravlja i života, te su stoga korisni za primenu kod različitih grupa bolesnika, kao i kod opšte populacije (zdrave i bolesne). Takođe, mogu se primeniti za evaluaciju raznovrsnih zdravstvenih problema, ali i za poređenje različitih tretmana u cilju određivanja njihove efikasnosti. Pored toga, primenjivi su i na zdravu populaciju, omogućavajući njeno poređenje sa grupama od interesa. Upitnici specifični za određenu bolest ukazuju na individualno opažanje pacijenta o specifičnoj bolesti ili zdravstvenom problemu, a namenjeni su ocenjivanju simptoma i znakova određene bolesti od interesa. Nekada su ovi upitnici bili mnogo više od koristi, kada biohemijski testovi nisu bili toliko dostupni i precizni, a njihovi rezultati bili često kontradiktorni. Prednost ovih upitnika je i u mogućnosti njihove ponovne primene po uspostavljanju laboratorijskog eutiroidizma primenom LT4. Na taj način se može utvrditi perzistentnost simptoma i znakova hipotiroidizma, a ujedno i proceniti efekat i zadovoljstvo pacijenta primenjenom supstitucionom terapijom. U našem redovnom kliničkom radu smo koristili GHQ-12, kao predstavnika generičkih upitnika odnosno TSQ i ThyPRO, kao predstavnike upitnika za merenje simptoma i znakova hipotiroidizma<sup>1,10-13</sup>.

### **Upitnik opšteg zdravlja i upitnik za merenje ispoljivosti tiroidnih simptoma**

Upitnik opšteg zdravlja (*engl. The General Health Questionnaire, GHQ*) je namenjen proceni aktuelnog mentalnog statusa ispitanika. Pretrpeo je brojne modifikacije prema broju pitanja, a sada je najviše u upotrebi format sa 12 pitanja (GHQ-12). Često se koristi za ispitivanje psihičkih simptoma u različitim tiroidnim disfunkcijama, kao i kvaliteta odgovora na tretman<sup>14</sup>.

Upitnik koji meri ispoljivost tiroidnih simptoma (*engl. The Thyroid Symptom Questionnaire, TSQ*) predstavlja upitnik kojim se mere simptomi i znaci hipotiroidizma kod ispitanika koji su pod supstitucijom LT4. Primenjuje se u istom formatu kao i GHQ-12 upitnik<sup>5,14,15</sup>. Pitanja za TSQ su proistekla iz pisama koje su slali perzistentno hipotiroidni pacijenti uprkos adekvatne supstitucije LT4 Dr Naomi Roberts, koja je potom njihova i svoja zapažanja uobličila u tekst<sup>16</sup>. Članak je imao veliki odjek u stručnoj javnosti, te je vrlo brzo formulisan TSQ, koji danas ima veoma široku primenu među kliničarima.

Obrada odgovora oba strukturisana upitnika (GHQ-12 i TSQ) je identična. Zao kruženi odgovori se rangovno transformišu u numeričke vrednosti sa rastućom tendencijom- standardni (Likertov) skor [vrednosti 0, 1, 2 i 3]<sup>5</sup>. Maksimalna vrednost standardnog skora je 36. Veći skor ukazuje na veći stepen izraženosti simptoma hipotiroidizma i narušenosti opšteg zdravstvenog stanja, dok kod tretiranih ukazuje na nedovoljnu supstituciju LT4<sup>5,14</sup>. Povećanje kontrasta među odgovorima i povećanje ukupnog skora upitnika dobija se vrednovanjem odgovora pod d sa 4 boda, čime se povećava maksimalna vrednost tzv. modifikovanog skora na 48<sup>14</sup>. Ukupna vrednost TSQ/GHQ-12 skora od 0 do15, potom 16 do 25 i  $\geq 25$  određuje pripadnost grupi bez distresa (normal), potom grupi sa umerenim distresom (minor), kao i grupu ispitanika sa ozbiljnim distresom (major). Rangiranje po grupama se odnosi se kako na standardnu, tako i na modifikovanu obradu odgovora dobijenih od ispitanika<sup>5,14</sup>.

### **Odgovori ispitanika na pitanja o tiroidnoj bolesti**

Odgovori ispitanika na pitanja o tiroidnoj bolesti (*engl. Thyroid-related patient-reported outcome, ThyPRO*) se odnose na sve benigne tiroidopatije, nezavisno od

manifestovane izmene u tiroidnoj funkciji<sup>17</sup>. Zbog razumevanja i tumačenja, neophodno je da upitnik bude preveden i validiran od maternjem jeziku<sup>18</sup>. Izvorno, ThyPRO se sastojao od 85 pitanja, a kasnije je definisana kraća ThyPRO-39 verzija, koja je predstavljena sa 39 pitanja<sup>13,19,20</sup>. Rastući trend skorova ukazuje na smanjenje QoL, tj. prisutnost više simptoma ili veći uticaj bolesti na QoL<sup>21</sup>.

ThyPRO meri QoL u 13 skala i za njegovo rešavanje je potrebno u proseku 14min., dok je za ThyPRO-39 potrebno u proseku 4min<sup>4</sup>. ThyPRO-39 je podeljen u dvanaest skala (simptomi strume, hipertiroze, hipotiroze i očni, potom skala umora, kognitivnih problema, anksioznosti, depresivnosti, emocionalne prijemčivosti, kao i skale izmenjenog socijalnog i dnevnog života i kozmetskih problema) uz jedno pitanje van skala (ukupan QoL). Sirovi skorovi skala se dobijaju prostim zbrajanjem predefinisanih vrednosti odgovora (od 0 do 4) za sva pitanja u skali, poštujući tri izuzetka: fenomen reverzije u pojedinim pitanjima, definisanje vrednosti za nedostajuće odgovore u pojedinim pitanjima, kao i transformaciji u ukupni skor celog upitnika od 0 do 100. Kompozitna skala definisana je zbrajanjem sirovog skora određenih komponentni različitih skala (ukupno 22 pitanja)<sup>13</sup>. Mogućnost retestiranja ispitanika primenom ThyPRO obezbeđuje prevazilaženje problema oscilatornih pogoršanja i poboljšanja QoL kod ne-tretiranih i tretiranih tiroidopatija<sup>10</sup>.

### Zaključak

Primena jednostavnih PROs obezbeđuje aktivno učešće ispitanika u dijagnostici i lečenju brojnih tiroidopatija, ali isto tako ocenjuje kvalitet različitih tretmana, komplijansu lekovima, detekciju neželjenih efekata lekova, ali i praćenje toka bolesti. Dodatno, upotrebom upitnika za ispitivanje QoL dobijaju se odgovori ispitanika (engl. Patient-reported outcomes, PROs) koji doprinose poboljšanju razumevanja ispoljene bolesti i njenog uticaja na opšti kvalitet života ispitanika, ali i meri kvalitet njenog tretmana.

### Literatura

1. WHOQoL Group. The World Health Organization Quality of Life position paper from the WHO. *Soc Sci Med.* 1995;41:1043-9.
2. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
3. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622-9.
4. Uslar V, Becker C, Weyhe D, Tabriz N. Thyroid disease-specific quality of life questionnaires: a systematic review. *Endocrinol Diab Metab.* 2022;5
5. Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol.* 2002;57:577-85.
6. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Qual Life Res.* 1999;8:447-59.
7. Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, Cramon PK, et al. Impaired quality of life after radioiodine therapy compared to antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism: a long-term follow-up with the thyroid-related patient-reported outcome questionnaire and 36-item short form health status survey. *Thyroid.* 2019;29(3):322-31.
8. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedüs L, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders: a review. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(4):501-10.
9. Fast S, Hegedüs L, Pacini F, Pinchera A, Leung AM, Vaisman M, et al. Long-term efficacy of modified-release recombinant human thyrotropin augmented radioiodine therapy for benign multinodular goiter: results from a multicenter, international, randomized, placebo-controlled, dose-selection study. *Thyroid.* 2014;24(4):727-35.
10. Cramon PK, Bjorner JB, Groenvold M, Boesen VB, Bonnema SJ, Hegedüs L, et al. Implementation of thyroid-related patient-reported outcomes in routine clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1000682.
11. Walsh JP. Dissatisfaction with thyroxine therapy—could the patients be right? *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:717-22.
12. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Qual Life Res.* 1999;8:447-59.
13. Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, Bjorner JB, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Feldt-Rasmussen U. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):161-7.
14. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979;9:139-45.

15. Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status, and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. *Clin Endocrinol.* 2005;63:617-24.
16. Roberts ND. Psychological problems in thyroid disease. *Br Thyroid Found Lett.* 1996;18:3.
17. Wong CK, Lang BH, Lam CL. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol.* 2016;78:63-72.
18. Bukvić B, Živaljević V, Šipetić S, Diklić A, Taušanović K, Paunović I. Validation and cross-cultural adaptation of the questionnaire ThyPRO in thyroid patients in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(7):583-8.
19. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Cramon P, Winther KH, Hegedüs L, et al. Development of a short version of the thyroid-related patient-reported outcome ThyPRO. *Thyroid.* 2015;25(10):1069-79.
20. Watt T, Cramon P, Frenzl DM, Ware JE Jr; ThyQoL Group. Assessing health-related quality of life in patients with benign non-toxic goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(4):559-75.
21. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedüs L, et al. Establishing construct validity for the thyroid-specific patient-reported outcome measure (ThyPRO): an initial examination. *Qual Life Res.* 2009;18(4):483-96.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Recurrent sialolithiasis in a patient with vitamin D hypovitaminosis

Jelena Gavrić<sup>1\*</sup>, Svetlana Valjarević<sup>1,2</sup>, Đorđe Nađević<sup>1</sup>, Goran Trajković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Jelena Gavrić (gavric.jelena95@gmail.com)

## Abstract

We present a case of a patient with recurrent sialolithiasis. Sialolithiasis is a condition characterized by mechanical obstruction of the excretory ducts of the salivary glands. The etiology of calculus formation remains unclear. Preoperative laboratory analyses indicated vitamin D deficiency. Computed tomography revealed calculi in the parenchyma of the deep lobe of the right parotid gland and in Stenson's duct, which were surgically removed. A review of the literature shows no correlation between calcium levels of serum and saliva. However, vitamin D has an anti-inflammatory role, and its deficiency may lead to sialoadenitis, thus promoting sialolithiasis. The aim of this case presentation is to emphasize how changes in saliva composition and vitamin D deficiency may influence recurrent sialolithiasis.

**Keywords:** recurrent sialolithiasis, parotid gland, vitamin D

# Rekurentna sijalolitijaza kod pacijentkinje sa hipovitaminozom vitamina D

## Sažetak

Prikazujemo slučaj pacijentkinje sa rekurentnom sijalolitijazom. Sijalolitijaza je stanje koje karakteriše mehaničku opstrukciju izvodnih kanala pljuvačnih žlezdi. Etiologija formiranja kalkulusa je i dalje nejasna. Preoperativne laboratorijske analize su ukazale na hipovitaminozu vitamina D. Kompjuterizovanom tomografijom vizuelizovani su kalkulusi u parenhimu dubokog režnja desne parotidne žlezde i u Stenonovom duktusu, koji su hirurški odstranjeni. Uvidom u dostupnu literaturu, ne postoji korelacija između vrednosti kalcijuma u serumu i salive. Međutim vitamin D ima i svoju antiinflamatornu ulogu, te nedostak može dovesti do sialoadenitisa i tako pospešiti sijalolitijazu. Cilj ovog prikaza slučaja jeste da naglasimo kako promene sastava salive i hipovitaminoza vitamina D mogu uticati na rekurentu sijalolitijazu.

**Ključne reči:** rekurentna sijalolitijaza, parotidna žlezda, vitamin D

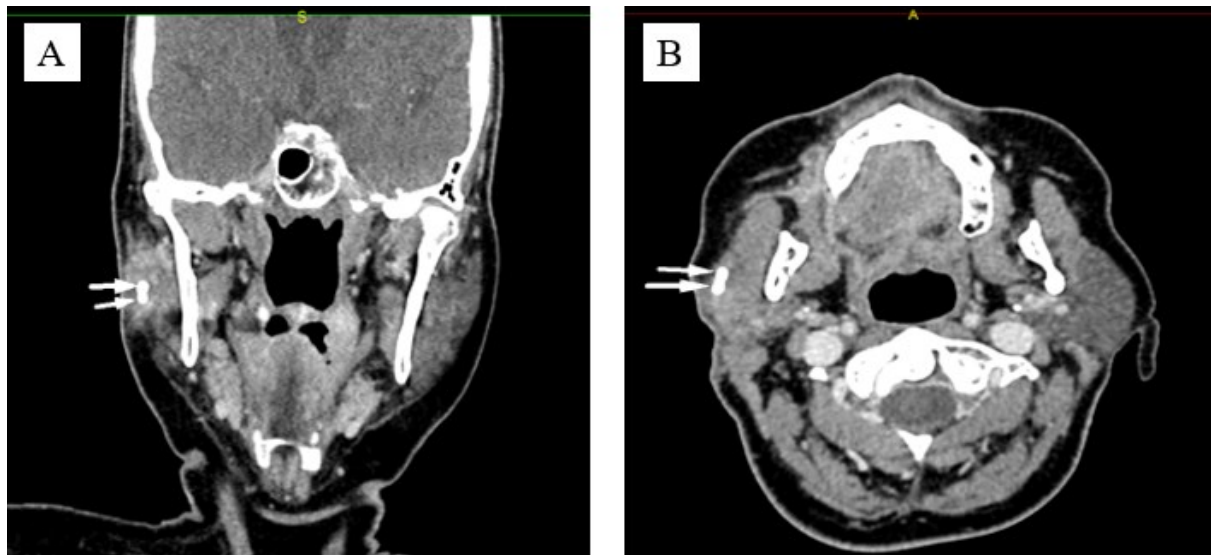
## Uvod

Sijalolitijaza je stanje koje karakteriše mehaničku opstrukciju izvodnih kanala pljuvačnih žlezda. Javlja se kod oko 60 slučajeva na milion stanovnika godišnje, odnosno kod oko 1,2% opšte populacije i to češće kod pacijenata muškog pola (2:1) u trećoj i četvrtoj deceniji života. U 80% slučajeva zahvaćene su podvilične pljuvačne žlezde, a u oko 10% slučajeva zaušne žlezde<sup>1,2</sup>. Etiologija formiranje kalkulusa je i dalje nejasna, međutim sastav salive, nepravilnosti izvodnih kanala, infekcija i lokalna iritacija mogu doprineti mikrokalifikaciji i daljem taloženju neorganskih i organskih jedinjenja<sup>3</sup>. Pljuvačni kamenci se prvenstveno sastoje od kalcijum-fosfata i karbonata u kombinaciji sa glikoproteinima i mukopolisaharidima. Sijalolitijaza se klinički manifestuje bezbolnim ili bolnim otokom pljuvačne žlezde posebno tokom unosa hrane<sup>4</sup>.

Cilj ovog prikaza slučaja jeste da naglasimo kako promene sastava salive i hipovitaminoza vitamina D mogu uticati na rekurentu sijalolitijazu.

### Prikaz slučaja

Pacijentkinja starosti 62 godine je primljena na odeljenje maksilofacijalne hirurģije zbog dugotrajnog bolnog otoka desne parotidne ęlezde. Anamnestiĉki se dobija podatak da je unazad dve godine ukupno sedam puta leĉila sijalolitijazu i da je pre osam meseci uĉinjena superficijalna parotidektomija desno (hirurģsko odstranjivanje površnog reņnja parotidne ęlezde). Od komorbiditeta kod pacijentkinje je postojao povišen krvni pritisak leĉen ACE inhibitorima (inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima). Pacijentkinji je odstranjena ųuĉna kesa zbog kalkuloze ųest godina pre prijema u našu ustanovu. Kliniĉkim pregledom na prijemu konstatuje se palpatorno bolno osetljiv otok parotidne ęlezde sa desne strane relativno tvrde konzistencije. Pri bimanuelnoj palpaciji desne parotidne ęlezde dobija se oskudna, gusta saliva. Zbog povišenih vrednosti paratireoidnog hormona uz fiziološke vrednosti kalcijuma i fosfora (Ca: 2,3, P: 1,07) konsultovan je endokrinolog, koji se izjasnio da su povišene vrednosti paratireoidnog hormona najverovatnije poreklom deficita vitamina D. Laboratorijske analize seruma su pokazale da se zaista radi o hipovitaminozi vitamina D sa vrednošću 0,70 nmol/L. Pacijentkinja je takođe ispitana od strane reumatologa i antitela za autoimunske bolesti vezivnog tkiva su bila negativna. Preoperativno uĉinjena je detaljna radiološka dijagnostika, ultrazvukom i kompjuterizovanom tomografijom vizuelizovani su kalkulusi u parenhimu dubokog reņnja desne parotidne ęlezde i u Stenonovom duktusu. (Slika 1a i 1b).



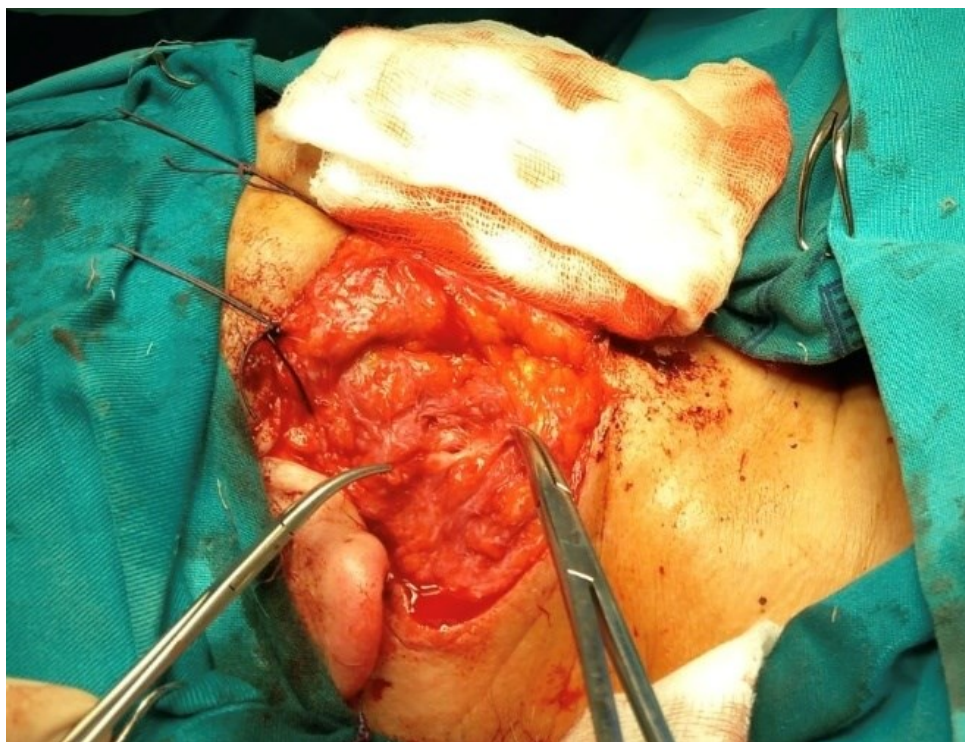
Slika 1. (a) Kompjuterizovana tomografija endokranijuma i vrata u koronarnoj projekciji. (b) Kompjuterizovana tomografija glave i vrata u aksijalnoj projekciji. Strelice pokazuju kalkuluse u parotidno ęlezdi.

U uslovima opšte endotrahealne anestezije modifikovanim Blairvim rezom odstranjeni su intraduktalni i intraparenhimalni kalkulus (slika 2).

Facijalni ųivac i izvodni kanal parotidne ęlezde su saĉuvani. Operativni i rani postoperativni tok su protekli bez komplikacija. Konci su uklonjeni desetog postoperativnog dana. Ordiniran je antibiotik iz grupe linkozamida. Od strane endokrinologa ordinirana je suplementacija vitamina D. Na kontrolnom ultrazvuĉnom pregledu posle ųest meseci nisu opisani znaci sijalolitijaze pljuvaĉnih ęlezda.

### Diskusija

Rekurentna sijalolitijaza je opisana kod 1% do 10% svih pljuvaĉnih ęlezda<sup>4</sup>. U ovogodišnjoj literaturi, prema Tarazis i autorima, ponovna pojava kamenĉića u submandibularnoj ęlezdi nakon inicijalnog transoralnog uklanjanja zabeleųena je u rasponu od 0,5% do 19%<sup>5</sup>.



Slika 2. Intraoperativni nalaz i prikaz Stenonovog duktusa

U jednoj epidemiološkoj studiji od 1987. do 2009. godine opisano je da je distalni Stenonov duktus bila primarna lokalizacija za kamenčiće u parotidnim žlezdama (83%), dok je samo 17% bilo locirano intraparenhimalno. Multipla slijalotijaza je opisana u 16,9% slučajeva<sup>6</sup>. U ličnoj anamnezi smo saznali da je naša pacijentkinja lečila kalkulozu žučne kese i da koristi ACE inhibitore. Jedna koreanska kohortna studija analizirala je pojavu sialolitijaze nakon holelitijaze, kod koje je zaključano da ne postoji statistički značajna povezanost<sup>7</sup>. Međutim upotreba ACE inhibitora može da poveća rizik sialoadenitisa i pojave kamena, jer edemom žlezdanog tkiva dovode do usporenog protoka salive i samim tim do rizika od superinfekcije i taloženja organskih i neograničkih materija<sup>8</sup>. Bilateralne multiple intraparenhimne kalcifikacije u parotidnim žlezdama mogu biti povezane sa Sjogrenovim sindromom i karakterističan su nalaz na kompjuterizovanoj tomografiji. Osim kod Sjogrenovog sindroma, povezanost višestrukih kalcifikacija s drugim inflamatornim bolestima vezivnog tkiva nisu detaljno istražene<sup>9</sup>. Poznato je da promene elektrolitnog sastava salive mogu da pospešuju formiranje kalkulusa. U jednoj američkoj prospektivnoj studiji analizirane su razlike vrednosti elektrolita u plazmi i salive, kao i nivoi glikoproteina kod sialolitijaze. Konstatovano je da je elektrolitni sastav salive relativno nezavistan od koncentracija u plazmi, budući da se elektroliti aktivno transportuju u salivu putem jonskih kanala. U toj studiji nije pronađena povezanost između nivoa elektrolita u serumu i salive<sup>3</sup>. Iako nivo kalcijuma ne utiče direktno na sialolitijazu, sama hipovitaminoza vitamina D može da pospešuje formiranje kalkulusa. Pored regulacije kalcijuma u serumu, vitamin D ima i svoju antiinflamatornu ulogu. U različitim radovima opisano je da smanjene vrednosti vitamina D lakše dovode do sialoadenitisa i da su često su udružene sa autoimunskim oboljenjima, pogotovo Sjogrenovom sindromom<sup>10</sup>.

### Zaključak

U slučajevima ponavljajuće sialolitijaze pljuvačnih žlezda, obavezne su analize elektrolitnog statusa, kako bi se korigovanjem istog eliminisao razlog nastajanja kalkuloze. Pravovremeno dijagnostikovanje elektrolitnog ili vitaminskog disbalansa neophodno je da bi se sprečile epizode sialoadenitisa i sialolitijaze, ali i

da bi se dijagnostikovala i lečila brojna endokrinološka, nefrološka, gastroenterološka ili onkološka oboljenja koja dovode do poremećaja metabolizma kalcijuma u organizmu, a potencijalno mogu biti i životno ugrožavajuća.

### **Literatura**

1. Probst R, Grevers G, Iro H. Basic Otorhinolaryngology: A Step-by-Step Learning Guide. 2nd ed. Thieme; 2018. p. 140.
2. Sodnom-Ish B, Eo MY, Mustakim KR, Cho YJ, Kim SM. Elemental characteristics of sialoliths extracted from a patient with recurrent sialolithiasis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2024;50(2):94-102.
3. Stelmach R, Pawłowski M, Klimek L, Janas A. Biochemical structure, symptoms, location and treatment of sialoliths. *J Dent Sci.* 2016;11(3):299-303.
4. Cummings CW, Haughey H, Regan T, Harker L, Flint P. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. Elsevier Mosby; 2020. p. 1157.
5. Tarazis K, Garefis K, Chatziavramidis A, Konstantinidis I. Recurrent Sialolithiasis following Intraoral Deep Hilar/Intraparenchymal Stone Removal from Wharton's Duct. *J Clin Med.* 2024;13(3).
6. Sigismund PE, Zenk J, Koch M, Schapher M, Rudes M, Iro H. Nearly 3,000 salivary stones: Some clinical and epidemiologic aspects. *Laryngoscope.* 2015;125(8):1879-1882.
7. Kim SY, Kim HJ, Lim H, Lim MS, Kim M, Park IS, Choi HG. Association between cholelithiasis and sialolithiasis: Two longitudinal follow-up studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(25):e16153.
8. Moss JR, Zanation AM, Shores CG. ACE Inhibitor Associated Recurrent Intermittent Parotid Gland Swelling. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(6):992-994.
9. Jáuregui E, Kiringoda R, Ryan WR, Eisele DW, Chang JL. Chronic parotitis with multiple calcifications: Clinical and sialendoscopic findings. *Laryngoscope.* 2017;127(7):1565-1570.
10. Mehta V, Peredo-Wende R. Association Between Vitamin D and Minor Salivary Gland Inflammation. *Cureus.* 2022;14(12):e32160.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# The indications for admission to the Department of Internal Medicine Intensive Care at the Clinical Hospital Center Zemun

**Bojan Mitrović<sup>1,2\*</sup>, Ratko Tomašević<sup>1</sup>, Saša Pančevački<sup>3</sup>, Milica Radović<sup>3</sup>, Svetozar Mijušković<sup>2</sup>, Zoran Gluvić<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology with Hepatology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine Intensive Care, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Bojan Mitrović (mitrovicbojan84@gmail.com)

## Abstract

Intensive Care Units (ICUs) are inevitably positioned at the top of the treatment pyramid for patients with acute and life-threatening conditions according to current medical practice. The number of critically ill patients has dramatically increased owing to better treatment quality, a longer life expectancy, and the impact of modern technologies. This has raised concerns regarding the intensive care and surveillance of these patients. Compared to colleagues in non-intensive care services, the profiles of physicians and nurses/technicians working ICUs differ considerably in their patients' approach and skills performance. Specific indications for ICU admission have been established due to the restricted number of available ICU beds. These patients are transferred to semi-intensive care (SICUs) services within the departments that correspond to their pathology once their critical condition has stabilized. The ICU patients cannot be fully recovered, but can have their conditions stabilized to the point where they may receive further treatment outside of the ICU. Thus, ICUs and SICUs represent one functional unit. The aim of this review is to present the indications for admission to the Department of Internal Medicine ICU of the Clinical Hospital Center Zemun.

**Keywords:** intensive care unit, admission

## Indikacije za prijem na odeljenje internističke intenzivne nege Kliničko bolničkog centra Zemun

### Sažetak

Savremena medicinska doktrina neizostavno stavlja Odeljenja internističkih intenzivnih nega (OIIN) na vrh piramide lečenja obolelih od akutnih i vitalno ugrožavajućih internističkih bolesti. Produžetak životnog veka, poboljšani kvaliteti tretmana i uplivi savremene tehnologije uslovljavaju značajno povećanje broja najtežih bolesnika, a ujedno nameću pitanja intenzivnog tretmana i monitoringa ovih bolesnika. Profili lekara i sestara/tehničara koji rade u OIIN se znatno razlikuju po pristupu i karakteristikama rada u poređenju sa kolegama koji rade na ne-intenzivističkim odeljenjima i službama. Pošto je broj mesta kojima raspolažu OIIN ograničen, definisane su indikacije za prijem obolelih na OIIN. Po sanaciji ugrožavajućeg stanja, ovi bolesnici se prevode na poluintenzivne službe pripadajućih odeljenja ili službi kojima prema patologiji ti bolesnici pripadaju. Tako OIIN i poluintenzivne nege predstavljaju neraskidivu funkcionalnu celinu, jer se bolesnik na OIIN ne može izlečiti, već se njegovo stanje može sanirati do nivoa koji omogućava nastavak tretmana na ne-OIIN. Cilj ovog revijskog rada je prikaz indikacija za prijem na OIIN Kliničko-bolničkog centra Zemun.

**Ključne reči:** Intenzivna nega, prijem

### Uvod

U cilju poboljšanja nadzora i tretmana kritično obolelih, sredinom dvadesetog

veka se formiraju jedinice, odeljenja ili odseci za intenzivnu negu. Adekvatan rad Odeljenja intenzivne internističke nege (OIIN) zahteva timski rad lekara i sestara, formiranje i poznavanje svih procedura za zbrinjavanje i 24h nadzor kritično obolelog, kao i brojne neinvazivne i invazivne procedure. Integrisana organizacija i funkcionalnost savremenih OIIN doprinose povećanju stope preživljavanja bolesnika i sledstveno tome smanjuju mortalitet i dužinu hospitalnog boravka<sup>1-5</sup>. Zbog veće potrebe za intenzivnim lečenjem i monitoringom bolesnika, javili su se problemi sa kapacitetima OIIN, što je uslovalo definisanje kriterijuma za poziv osoblja OIIN na konsultaciju (tabela 1), kao i kriterijuma za prijem na OIIN.

**Tabela 1. Kriterijumi za poziv osoblja OIIN na konsultaciju.**

|     |   |
|-----|---|
| 1.  | Sistolni arterijski pritisak <90 mmHg   |
| 2.  | Puls <50/min. ili ≥150/min.   |
| 3.  | Frekvencija disanja <8/min. ili ≥30/min.  |
| 4.  | Izmenjeno stanje svesti (GCS <12; poziv nakon pregleda neurologa)   |
| 5.  | Oligurija (<0.5 ml/kg TT/ h)  |
| 6.  | Kalijum <2.5 mmol/L ili ≥6.5 mmol/L   |
| 7.  | Natrijum <120 mmol/L ili ≥150 mmol/L  |
| 8.  | pH < 7.2  |
| 9.  | Poziv iskusne sestre u dežurstvu  |
| 10. | Ugrožen disajni put (respiratorni arrest – obavezan prethodno pregled neurologa po intubaciji od strane anesteziologa)  |
| 11. | SO <sub>2</sub> <90% ili hiperkapnija sa respiratornom acidozom   |
| 12. | Pobrojani kriterijumi od 1 do 11 se razmatraju u prisustvu kliničara koji je pozvao lekara iz OIIN i koji je primenio sve adekvatne mere lečenja (obavezno ABCDE pristup) |

#### **Kriterijumi za prijem na OIIN:**

##### **BOLESTI RESPIRATORNOG SISTEMA**

1. Akutna respiratorna insuficijencija koja zahteva ventilatornu podršku
2. Respiratorne bolesti koje trenutno ne zahtevaju ventilatornu podršku:
  - 2.1. Akutna ozbiljna astma
  - 2.2. Teške pneumonije (CURB65 ≥3) (Tabela 2a i 2b)
  - 2.3. Masivne hemoptizije, isključivo koje su hemodinamski (HD) nestabilne (kod već hospitalizovanog bolesnika u smislu novonastalog pogoršanja, a isključivo do tretmana grudnog hirurga, koga poziva kliničar koji leči obolelog u slučaju predvidivosti hemoptizija odnosno dežurni lekar u slučaju nepredvidivosti)
  - 2.4. Akutno nastala ili preteća opstrukcija gornjih disajnih puteva (kod već hospitalizovanog bolesnika u smislu novonastalog pogoršanja, a isključivo do tretmana ORL/grudnog hirurga, koga poziva kliničar koji leči obolelog u slučaju predvidivosti opstrukcije odnosno dežurni lekar u slučaju nepredvidivosti)
3. Akutna plućna embolija sa HD nestabilnošću, prema potrebi u saradnji sa kardiolozima (HD stabilna akutna PE se leči na Pulmološkoj ili Onkološkoj službi, u zavisnosti od etiologije)
4. Bolesnici sa pogoršanjem respiratorne funkcije koja zahteva najviši nivo nege (npr. pogoršanje odeljenski tretirane pneumonije) – opciono i isključivo uz dogovor

##### **SEPSA (isključivo mikrobiološki potvrđena)**

1. Digestivna krvarenja koja su HD stabilna ili krvarenja koja su akutno nastala kod bolesnika već hospitalizovanih na Klinici za internu medicinu ili do hirurškog zbrinjavanja ukoliko su HD nestabilna, a zahtevaju bilo koju vrstu monitoringa
2. Fulminantna hepatična insuficijencija
3. Ozbiljan pankreatitis koji trenutno ne zahteva hirurški tretman
4. Vitalno ugrožavajuće forme inflamatornih bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease, IBD), (ne uključuje terminalne forme bez mogućnosti specifičnog lečenja, već samo negu i parenteralnu/enteralnu ishranu)

##### **BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA**

1. Digestivna krvarenja koja su HD stabilna ili krvarenja koja su akutno nastala

kod bolesnika već hospitalizovanih na Klinici za internu medicinu ili do hirurškog zbrinjavanja ukoliko su HD nestabilna, a zahtevaju bilo koju vrstu monitoringa

2. Fulminantna hepatična insuficijencija
3. Ozbiljan pankreatitis koji trenutno ne zahteva hirurški tretman
4. Vitalno ugrožavajuće forme inflamatornih bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease, IBD), (ne uključuje terminalne forme bez mogućnosti specifičnog lečenja, već samo negu i parenteralnu/enteralnu ishranu)

#### **METABOLIČKA STANJA**

1. akutna dijabetična dekompenzacija sa izmenom mentalnog statusa ili respiratornom insuficijencijom (hiperosmolarna neketonska koma ili dijabetesna ketoacidoza ili teška hipoglikemija ± koma)
2. tireotoksična oluja sa HD nestabilnošću
3. miksedemska koma sa HD nestabilnošću
4. Adisonska kriza sa HD nestabilnošću
5. Ozbiljna hiperkalcijemija kod neonkološkog bolesnika ili nepoznatog onkološkog bolesnika, sa izmenom mentalnog statusa, koja zahteva HD monitoring
6. Hipo/hipernatrijemija kod neonkološkog ili nepoznatog onkološkog bolesnika, sa izmenom mentalnog statusa ± epileptički (EPI) napad/i
7. Hipo/hiperkalijemija sa mišićnom slabošću/aritmijama
8. Hipo/hipermagnezijemija sa mišićnom slabošću/aritmijama

#### **OSTALO**

1. Akutna bubrežna insuficijencija ili hronična bubrežna insuficijencija u egzacerbaciji koja zahteva HD monitoring uz renalnu potporu (ne uključuje tretman poslerenalne bubrežne insuficijencije, koja se isključivo tretira na Nefrološkoj službi u saradnji sa urolozima/ginekolozima)
2. Ozbiljne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije
3. Stanja po uspešno sprovedenim merama kardiopulmonalne reanimacije (KPR) u cilju HD monitoringa (isključivo internistička patologija)
4. Vitalno ugrožavajuća trovanja koja zahtevaju HD, respiratornu ili renalnu potporu (samo ukoliko je bolesnik već hospitalizovan, a u saradnji sa toksikolozima VMA i isključivo do stabilizacije stanja i transporta u Centar za toksikologiju VMA)
5. HD monitoring (opciono i isključivo po dogovoru)

#### **Kriterijumi za prijem na OIIN prema monitoringu i podršci organskim sistemima:**

##### **NAPREDNA RESPIRATORNA POTPORA**

1. Mehanička ventilacija (opciono uključuje i neinvazivnu ventilaciju do funkcionalne integracije Respiratorne jedinice)
2. Mogućnost naglog nastanka pogoršanja respiratorne funkcije koji zahteva promptnu endotrahealnu intubaciju i invazivnu mehaničku ventilaciju

##### **OSNOVNI RESPIRATORNI MONITORING I POTPORA (do funkcionalne integracije Respiratorne jedinice)**

1. Progresivno pogoršavajuća osnovna respiratorna bolest, koja ima takav tok da vodi ka potrebi za naprednom respiratornom podrškom
2. Bolesnici koji su ekstubirani nakon invazivne mehaničke ventilacije, a koji zahtevaju monitoring
3. HD i respiratorno stabilni bolesnici koji su intubirani u cilju zaštite disajnih puteva, koji ne zahtevaju mehaničku ventilaciju
4. Traheotomisani bolesnici, do uspostavljanja stabilizacije stanja (spontanog disanja) i mogućnosti nege na Pulmološkoj službi

##### **CIRKULATORNA POTPORA**

1. Potreba za primenom vazoaktivnih lekova u cilju održavanja arterijskog pritiska (TA) ili kardijalnog outputa
2. Potreba za podrškom cirkulatorne nestabilnosti uzrokovane hipovolemijom (različitih uzroka), a koja je slabo/nereaktivna na primenjene mere volumne re-

suscitacije

3. Bolesnici nakon uspešne KPR sprovedene na Klinici za internu medicinu, u cilju monitoringa i daljeg tretmana

#### BUBREŽNA POTPORA

1. Potreba za akutnom zamenom bubrežne funkcije usled prerenalne i renaln bolesti (hemodijaliza, hemofiltracija, hemodijafiltracija), ali NE i poslerenalna bubrežna insuficijencija (tretira se ISKLJUČIVO na Nefrološkoj službi uz njihovu saradnju sa urolozima/ginekolozima), kao i akutna peritonealna dijaliza (PD) (priprema, pristup, kao i tretman komplikacija PD se pri Nefrološkoj službi).

CURB 65 predstavlja skor za definisanje težine vanbolničkih pneumonija. Pored toga, ukazuje na relativni rizik od neželjenog ishoda unutar 30 dana. Svaka od varijabli, ukoliko je pozitivna, vrednuje se jednim bodom, a u suprotnom nula bodova (Tabela 2a i 2b). Maksimalan CURB 65 skor je pet, a skor preko 3 zahteva prijem na OIIN (rizik od neželjenog ishoda je od 41.5-57.0%) (1).

Tabela 2a. CURB 65 – varijable i skorovanje.

| CURB 65   |        |
|---|--------|
| Simptomi  | Bodovi |
| C- confusion  | 1      |
| U – Urea >7mmol/L   | 1      |
| R – respiratory rate >30/min.                                       | 1      |
| B- systolic blood pressure < 90 or diastolic blood pressure <60mmHg | 1      |
| 65 – >65 years  | 1      |

Tabela 2b. Skorovanje CURB 65.

| CURB 65 skor | 30-dnevni mortalitet (%) | Tretman         |
|--------------|--------------------------|-----------------|
| 0            | 0.7                      | Vanbolnički     |
| 1            | 3.2                      | Vanbolnički     |
| 2            | 13                       | Bolnički        |
| 3            | 17                       | Bolnički / OIIN |
| 4            | 41.5                     | OIIN            |
| 5            | 57                       | OIIN            |

#### Zaključak

Kroz gotovo petnaestogodišnje iskustvo, prikazane indikacije za prijem na OIIN su se pokazale kao veoma funkcionalne. Svakako da se za izvesne indikacije treba prilagoditi, ali se takvi problemi mogu rešiti u korist bolesnika kvalitetnom komunikacijom među kolegama. Od izuzetnog značaja je angažman kolega van intenzivnih jedinica, koji obavljaju aktivnosti u poluintenzivnim negama svojih službi. Upravo dvosmerni put između OIIN i poluintenzivnih nega omogućava rasterećenje OIIN, ali i mogućnost da se destabilizovani bolesnici iz poluintenzivne nege prevedu u OIIN. To upravo i doprinosi činjenici da OIIN i poluintenzivne nege čine jedinstvenu funkcionalnu celinu. Neprestane adaptacije indikacija za prijem na OIIN i poboljšanje funkcionalnosti poluintenzivnih nega uz upliv novih tehnologija i upošljavanje mladog osoblja i njihova edukacija predstavljaju nove horizonte za rad najvitalnijih delova Klinike za internu medicinu Kliničko-bolničkog centra Zemun.

#### Literatura

1. Bittner EA, Berra L, Fagenholz PJ, Kwo J, Lee J, Sonny A. Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital. 7th ed. Wolters Kluwer; 2023.
2. Jackson M, Cairns T. Care of the critically ill patient. Surgery (Oxf). 2021;39(1):29-36.
3. Garrouste-Orgeas M, Flaatten H, Moreno R. Understanding medical errors and adverse events in ICU patients. Intensive Care Med. 2016;42(1):107-109.
4. Carter LS. The intensive care unit at Dartmouth–Hitchcock Medical Center celebrates its 50th anniversary this year. Dartmouth Med. 2005;67(1):40-47.
5. Dragošev G. Intenzivna nega – savremeni principi. Niš: 2013.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Adenocarcinoma of the esophagogastric junction presented as a vegetative tumor in the hiatal hernia sac

Aleksandar Pavlović<sup>1</sup>, Sara Filipović<sup>2\*</sup>, Jovana Trifunović<sup>2</sup>, Nemanja Trifunović<sup>3</sup>, Miroslav Kreačić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and hepatology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Oncology hospital, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Department of General Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Sara Filipović (sarafilipovic@hotmail.com)

## Abstract

**Introduction:** The incidence of esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas has been increasing in developed countries, with primary risk factors including gastroesophageal reflux disease (GERD), smoking, and obesity. Chronic GERD can lead to Barrett's esophagus (BE), a premalignant condition that elevates the risk for esophageal adenocarcinoma.

**Case Report:** We present a case of a 63-year-old woman with nausea and epigastric pain. Her history was notable for Sjögren's syndrome and a positive family history of prostate cancer, without smoking or alcohol use. Endoscopy revealed a distal hiatal hernia and long-segment Barrett's esophagus (LSBE) with a 3 cm ulcerated lesion at the gastroesophageal junction, located within the hernia sac. Biopsies confirmed well-differentiated adenocarcinoma in LSBE. CT imaging showed a tumor extending through the hiatal hernia with distal esophageal wall thickening and lymph node metastases but no distant metastases. The patient underwent a subtotal esophagectomy with lymphadenectomy and esophagogastric anastomosis using the Ivor Lewis procedure. Pathology confirmed adenocarcinoma with lymph node metastasis and a close circumferential resection margin. Six cycles of postoperative chemotherapy with platinum and fluoropyrimidine were administered. The patient was recurrence-free at a three-year follow-up.

**Conclusion:** This case underscores the association between hiatal hernia, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma, particularly in the setting of disrupted antireflux mechanisms. The findings support the importance of early investigation and monitoring in patients with GERD and BE to mitigate cancer progression.

**Keywords:** esophagogastric junction cancer, gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia

## Adenokarcinom ezofagogastričnog spoja prezentovan kao vegetativni tumor u sakusu hijatusne hernije

### Sažetak

**Uvod:** Incidenca adenokarcinoma jednjaka i ezofagogastričnog spoja raste u razvijenim zemljama, a glavni faktori rizika uključuju gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), pušenje i gojaznost. Hronični GERB može dovesti do Barrettovog jednjaka (BJ), premalignog stanja koje povećava rizik za adenokarcinom jednjaka.

**Prikaz slučaja:** Predstavljamo slučaj 63-godišnje žene sa mučninom i epigastričnim bolom. U anamnezi se navodi Sjogrenov sindrom i pozitivna porodična istorija raka prostate, bez pušenja i konzumacije alkohola. Endoskopijom je otkrivena distalna hijatalna hernija i Barrettov jednjak dugog segmenta (BJDS) sa ulcerisanom lezijom prečnika 3 cm na ezofagogastričnom spoju, unutar hernijskog sakusa. Biopsije su potvrdile dobro diferentovani adenokarcinom u BJDS. CT snimak je pokazao tumor koji se širi kroz hijatalnu herniju, sa zadebljanjem distalnog zida jednjaka i

metastazama u limfnim čvorovima, bez udaljenih metastaza. Pacijentkinji je urađena subtotalna ezofagektomija sa limfadenektomijom i ezofagogastričnom anastomozom metodom Ivor Lewis. Patologija je potvrdila adenokarcinom sa metastazama u limfnim čvorovima i blizak cirkumferentni resekcioni margina. Nakon operacije primenjena je hemoterapija u šest ciklusa sa platinom i fluoropirimidinom. Na kontrolnom pregledu tri godine nakon operacije, pacijentkinja je bila bez recidiva.

**Zaključak:** Ovaj slučaj naglašava povezanost između hiatalne hernije, Barrettovog jednjaka i adenokarcinoma jednjaka, naročito u uslovima poremećenih antirefluksnih mehanizama. Nalazi podržavaju važnost ranog ispitivanja i praćenja pacijenata sa GERB-om i BJ kako bi se smanjio rizik od progresije raka

**Ključne reči:**

**karcinom gastroezofagealnog prelaza, gastroezofagealna refluksna bolest, hijatus hernija**

### **Introduction**

Esophageal and esophagogastric junction cancers are showing an increasing incidence in developed countries. Over the last few decades, there has been an increase in oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas incidence, compared with stable or declining rates for oesophageal squamous cell carcinoma.<sup>1,5</sup>

Risk factors for esophageal adenocarcinoma are gastroesophageal reflux disease (GERD), tobacco smoking and excess body weight, whereas high dietary intake of fruit and vegetables may prevent the development of esophageal cancer of any histological type. Long-standing gastroesophageal reflux disease may induce Barrett's esophagus (BE), a premalignant condition presented by epithelial metaplasia of the distal part of the esophagus<sup>1-5</sup>.

Patients that present with symptoms like dysphagia, weight loss, loss of appetite, gastrointestinal bleeding, recurrent aspiration or emesis should be further investigated and undergo an upper intestinal endoscopy<sup>6</sup>.

We report a case of a 63-year-old woman, diagnosed as adenocarcinoma of the esophagogastric junction, presenting as a tumor in the hiatal hernia sac.

### **Case Report**

A primary care physician referred a 63-year-old woman to a gastroenterologist regarding complaints of nausea and pain in the stomach. Her past medical history included Sjogren sy. There was no history of smoking, alcohol consumption, and previous surgery. She had the positive family history of a father diagnosed with prostate cancer.

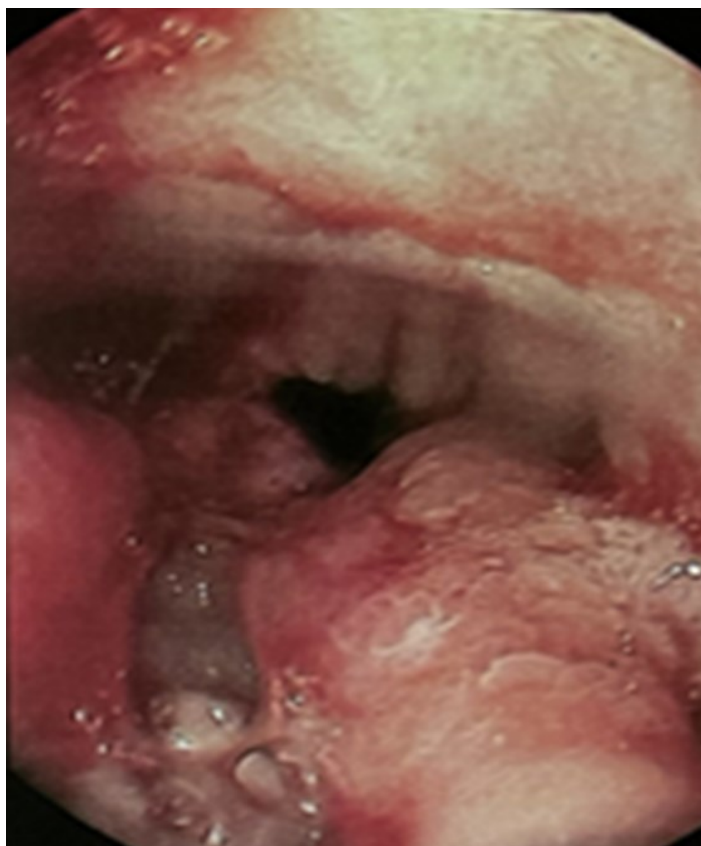
Outpatient workup for persistent abdominal pain was inconclusive, leading to the recommendation for esophagogastroduodenoscopy (EGD), which showed the distal hiatal hernia at the gastroesophageal junction along with the long-segment Barrett's esophagus (LSBE) longitudinally measured 60 mm. In the hiatal hernia sac, there was the lesion of 3cm in diameter showing vegetative growth pattern and central ulceration (Figure 1).

Multiple biopsies were taken from these areas. The biopsy revealed LSBE with a well-differentiated adenocarcinoma.

Clinical examination and laboratory studies had unremarkable results. Computed tomography revealed gastric tumor through the hiatal hernia, as well as thickening of distal esophagus wall with prestenotic dilatation of oesophagus. Lymph node metastases were observed surrounding the stomach; however, liver metastases and peritoneal dissemination were not observed.

Following diagnosis of locally advanced resectable oesophageal cancer, subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy was performed, and reconstruction was carried out with a gastric tube conduit with esophagogastric anastomosis in the upper mediastinum (Ivor Lewis procedure). The postoperative pathological diagnosis was of well differentiated adenocarcinoma with lymph node metastasis and circumferential resection margin involvement of 0.4mm, pTNM8: T3 N1 (2/37) Mx L1 VO PN1, R1, stage IIIB. 6 cycles of postoperative ChT with a

platinum and fluoropyrimidine followed the surgery. The patient was found to be alive and recurrence-free three years after the surgery.



**Figure 1:** EGDS-verified tumor of the esophagogastric junction in a hiatal hernia

### **Discussion**

According to the Siewert classification, adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) represent a tumor with an epicenter located within 5 cm of the esophagogastric junction, which is further classified into three subtypes according to the anatomic location of the tumor center.

In our case, the patient had Siewert type I, which is adenocarcinoma of the distal esophagus that usually arises from an area with specialized intestinal metaplasia of the esophagus - Barrett esophagus (BE), and may infiltrate the esophagogastric junction from above. The vast majority of the increase in incidence of adenocarcinoma of the esophagus is due to the rise of Barrett esophagus in young, otherwise healthy men - particularly in white people in the US and Western Europe<sup>7,8</sup>.

EGD performed on our patient showed the distal hiatal hernia at the gastroesophageal junction along with the long segment BE longitudinally measured 60 mm. As studies have shown, there is strong relation between Barrett's esophagus and hiatal hernia, with hiatal hernia being present in a majority (72% to 96%) of patients with BE<sup>9-11</sup>. Moreover, it was shown that development of BE or progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma was related to the size of hiatal hernia. On the other hand, patients with hiatal hernia are significantly more likely to present with GERD symptoms than those without, and majority of patients with severe esophagitis have hiatal hernia<sup>12-16</sup>.

These above mentioned associations between hiatal hernia and reflux symptoms, reflux esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are largely due to the disruption of many of the antireflux mechanisms that leads to increased esophageal acid exposure.

## Conclusion

This case report highlights the complex interplay between gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and the development of adenocarcinoma at the esophagogastric junction. The increasing incidence of esophageal adenocarcinomas, particularly in patients with long-standing reflux conditions and hiatal hernias, underscores the importance of vigilant surveillance and early intervention in at-risk populations. Our patient's case exemplifies the critical need for thorough investigation of gastrointestinal symptoms, particularly in individuals with predisposing factors such as Barrett's esophagus. Despite the challenges presented by her diagnosis, the successful surgical intervention and subsequent management illustrate the potential for favorable outcomes in cases of locally advanced, yet resectable esophageal cancer. Ongoing research into the mechanisms underlying these associations is essential to enhance early detection and refine treatment strategies, ultimately improving patient prognosis and quality of life.

## References

1. Lagergren J. Prevalence and trends. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S4).
2. Oh DS, DeMeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. World journal of gastroenterology: WJG. 2010 Aug 14;16(30):3762.
3. Offerhaus G J A,Correa P, Van Eeden S et al. Report of an Amsterdam working group on Barrett esophagus. Virchows Arch 2003; 443(5): 602-8.
4. Triadafilopoulos G. Esophageal columnar metaplasia. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S3).
5. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249
6. Rustgi A.K, El-Serag H.B. Esophageal carcinoma. N Engl J Med. 2014; 371: 2499-2509
7. Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2009;3(2 suppl 1):S2-5
8. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst. 2008 Aug 20;100(16):1184-7.
9. Weston, AP, Badr, AS, Hassanein, RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. Am J Gastroenterol, 1999;94;3413-3419.
10. Cameron, AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. Am J Gastroenterol, 1999;94;2054-2059.
11. Zagari, RM, Fuccio, L, Wallander, MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. Gut, 2008;57;1354-1359.
12. Stal, P, Lindberg, G, Ost, A, Iwarzon, M, Seensalu, R. Gastroesophageal reflux in healthy subjects: significance of endoscopic findings, histology, age, and sex. Scand J Gastroenterol, 1999;34;121-128.
13. Petersen, H, Johannessen, T, Sandvik, AK, et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. Scand J Gastroenterol, 1991;26;921-926.
14. Zagari, RM, Fuccio, L, Wallander, MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. Gut, 2008;57;1354-1359.
15. Berstad, A, Weberg, R, Frøyshov Larsen, I, Hoel, B, Hauer-Jensen, M. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis: a prospective study of coincidence, using endoscopy. Scand J Gastroenterol, 1986;21;55-58.
16. Jones, MP, Sloan, SS, Rabine, JC, Ebert, CC, Huang, CF, Kahrilas, PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol, 2001;96;1711-1717.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Challenges in the Diagnosis and Treatment of Small Bowel Bleeding: The Role of Predictive Scores in Clinical Decision-Making

Nemanja Trifunović<sup>1\*</sup>, Nebojša Mitrović<sup>1,2</sup>, Dejan Stevanović<sup>1,2</sup>, Damir Jašarović<sup>1,2</sup>, Goran Aleksandrić<sup>1,2</sup>, Marija Nikolić<sup>1</sup>, Sara Filipović<sup>3</sup>, Jovana Trifunović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Oncology Hospital, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Nemanja Trifunović (nemanjaaaaa94@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Gastrointestinal bleeding represents a serious clinical challenge due to the complexity of diagnosis and the therapeutic options required for effective management. Small bowel bleeding, although relatively rare, poses a significant diagnostic dilemma due to the difficulty in identifying the source and the variability of causes, which differ depending on the patient's age. In the elderly population, vascular malformations are the most common causes, whereas in younger patients, the etiology can be broader, including inflammatory diseases, tumors, and congenital abnormalities. The aim of this study was to investigate the clinical characteristics and outcomes of patients with hemodynamic instability due to small bowel bleeding, with a particular focus on the application of predictive scores (GBS and CRS).

**Materials and Methods:** This retrospective observational study, conducted from January 2023 to January 2024, included 24 hemodynamically unstable patients with diagnosed small bowel bleeding. All patients were assessed using the Glasgow Blatchford Score (GBS) and Clinical Rockall Score (CRS) to evaluate risk and predict clinical outcomes. Demographic data, clinical and diagnostic information were analyzed, with comparative analyses of preoperative, intraoperative, and histopathological findings.

**Results:** The mean age of the patients was 69.8 years, and 79.2% presented with hematochezia. All patients had GBS > 15 and CRS > 6. Conservative treatment was effective in 62.5% of patients, while 37.5% required surgical intervention. The mortality rate was 12.5%. Statistically significant positive correlations were found between GBS and mortality ( $r = +0.76$ ,  $p < 0.05$ ) and between GBS and surgical intervention ( $r = +0.32$ ,  $p < 0.05$ ). The most common causes of bleeding were vascular lesions, although the source of bleeding was unidentified in 11 patients.

**Conclusion:** Small bowel bleeding remains a major challenge for clinicians, requiring a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. The use of predictive scores such as GBS and CRS aids in assessing severity, guiding decision-making, and planning further treatment.

**Keywords:** Small bowel bleeding, Glasgow Blatchford Score, Rockall Score, small bowel resection

## Izazovi u dijagnostici i lečenju krvarenja iz tankog creva: Uloga prediktivnih skorova u kliničkom odlučivanju

### Sažetak

**Uvod:** Gastrointestinalna krvarenja predstavljaju veliki izazov za kliničare zbog kompleksnosti dijagnostičkih i terapijskih procedura. Krvarenje iz tankog creva, iako relativno retko, predstavlja značajnu dijagnostičku dilemu zbog teškoća u identifikaciji izvora krvarenja kao i varijabilnosti uzroka. U starijoj populaciji, najčešći uzroci uključuju vaskularne malformacije, dok kod mlađih pacijenata etiologija može biti raznovrsnija,

obuhvatajući inflamatorne bolesti, tumore i kongenitalne abnormalnosti. Cilj studije bio je da se istraže kliničke karakteristike i ishodi pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću usled krvarenja iz tankog creva, sa posebnim fokusom na primenu prediktivnih skorova (GBS i CRS).

**Materijal i metode:** Ova retrospektivna opservaciona studija, sprovedena od januara 2023. do januara 2024. godine, obuhvatila je 24 hemodinamski nestabilna pacijenta sa dijagnostikovanim krvarenjem iz tankog creva. Svi pacijenti su ocenjeni korišćenjem Glasgow Blatchford skora (GBS) i Klinčkog Rockall skora (CRS) radi procene rizika i predviđanja kliničkog ishoda. Analizirani su demografski podaci, kliničke i dijagnostičke informacije, sa uporednim analizama preoperativnih, intraoperativnih i histopatoloških nalaza.

**Rezultati:** Prosečna starost pacijenata bila je 69,8 godina, a 79,2% pacijenata je imalo hematoheziju. Svi pacijenti su imali GBS > 15 i CRS > 6. Konzervativni tretman bio je efikasan u 62,5% pacijenata, dok je 37,5% zahtevalo hirurško lečenje. Procenat smrtnosti iznosio je 12,5%. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između GBS i stope mortaliteta ( $r = +0,76$ ,  $p < 0,05$ ) i između GBS i potrebe za hirurškom intervencijom ( $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Najčešći uzrok krvarenja bile su vaskularne lezije, dok kod 11 pacijenata poreklo krvarenja nije bilo identifikovano.

**Zaključak:** Krvarenje iz tankog creva ostaje veliki izazov za kliničare i zahteva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i lečenju. Korišćenje prediktivnih skora kao što su GBS i CRS pomaže u proceni hitnosti kao i u donošenju odluka o daljem planu lečenja.

**Ključne reči:**

**Krvarenje iz tankog creva, Glasgow Blatchford skor, Rockall skor, resekcija tankog creva**

**Uvod**

Gastrointestinalna krvarenja (GIB) predstavljaju ozbiljan klinički izazov zbog složenosti dijagnostike i različitih terapijskih pristupa. Zbog svoje incidence i pridruženih komorbiditeta u populaciji koju pogađaju, predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Incidenca gastrointestinalnih krvarenja u svetu varira u zavisnosti od specifičnosti regiona i populacije. Procene pokazuju da je incidenca između 47 i 160 osoba na 100.000 stanovnika godišnje<sup>1</sup>.

Gastrointestinalna krvarenja su klasifikovana prema lokalizaciji izvora:

1. Krvarenja iz gornjih partija digestivnog trakta (UGIB kod 50-80% slučajeva),
2. Krvarenja iz donjih partija digestivnog trakta (LGIB kod 20-40% slučajeva),
3. Krvarenja iz tankog creva koja se javljaju u oko 5-10% slučajeva.

Analizom literature, gornja gastrointestinalna krvarenja (UGIB) su značajno češći uzrok hospitalizacije (incidenca oko 100 slučajeva na 100.000 godišnje) u odnosu na donja gastrointestinalna krvarenja (incidenca oko 25 slučajeva na 100.000 godišnje) i povećavaju se sa starošću populacije. Tanko crevo je retka lokalizacija krvarenja i čini oko 5–10% svih gastrointestinalnih krvarenja, sa prevalencijom različitom u zavisnosti od tehnika dijagnostike i specifične populacije koja se proučava. Tanko crevo, koje se proteže od Treitzovog ligamenta do ileocekalog ušća, teško je dostupno kliničkom pregledu i mali broj podataka može se dobiti kliničkim pregledom i standardnim dijagnostičkim procedurama, kako zbog anatomije i položaja u abdomenu tako i zbog složene peristaltične pokretljivosti<sup>1,2</sup>.

Gastrointestinalna krvarenja (GIB) mogu se klasifikovati prema vidljivosti i karakteristikama gubitka krvi na tri glavne kategorije: očigledna krvarenja, okultna krvarenja, i nejasna krvarenja. Očigledna krvarenja se karakterišu jasno vidljivim gubicima krvi poput hematemeze, melene ili hematohezije. Ova krvarenja su relativno česta i obično zahtevaju hitnu dijagnostiku i lečenje. Okultno krvarenje podrazumeva gubitak krvi koji nije vidljiv golim okom, već se detektuje laboratorijskim testovima, poput testa na okultnu krv u stolici (FOBT) ili se manifestuje prisustvom sideropenijske anemije sa simptomima poput umora, vrtoglavice i palpitacija. Procene ukazuju da skrivena krvarenja čine značajan deo hroničnih stanja sa gubitkom krvi, a njihovo poreklo može biti iz bilo kog dela gastrointesti-

nalnog trakta. Prevalenca zavisi od populacije i korišćenih dijagnostičkih metoda. Nejasna krvarenja (Obscure GI bleeding) se definišu kao krvarenja čije poreklo nije identifikovano standardnim dijagnostičkim metodama. Može biti očigledno (s epizodama vidljivog krvarenja) ili okultno (sa simptomima kao što su anemija i pozitivni FOBT)<sup>1,3</sup>.

### **Materijali i metode**

Naše istraživanje, organizovano kao retrospektivna opservaciona studija, sprovedeno je u Službi opšte hirurgije tokom perioda od januara 2023. do januara 2024. godine. Cilj studije bio je da se istraže kliničke karakteristike i ishodi pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću usled krvarenja iz tankog creva, sa posebnim fokusom na primenu prediktivnih skorova (GBS i CRS).

U studiju su bili uključeni isključivo hemodinamski nestabilni pacijenti. Hemodinamsku nestabilnost smo definisali kao sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg ili srednji arterijski pritisak ispod 70 mmHg uz tahikardiju (puls preko 100 otkucaja u minuti). Pacijenti su bili smešteni u jedinicu intenzivne nege (JIN) zbog potrebe za intenzivnim monitoringom i tretmanom. Na temelju prethodnih studija u ovom istraživanju obuhvaćeni su hemodinamski nestabilni pacijenti stariji od 18 godina, sa krvarenjem iz tankog creva, kod kojih dostupnim endoskopskim pregledima nije verifikovan izvor krvarenja ili kojima je CT angiografija jasno ukazala na izvor krvarenja u tankom crevu ili je pak uzrok krvarenja postavljen intreoperativno.

U istraživanju je analizirano ukupno 24 pacijenta, a za sve je bio utvrđen visok GBS (>15) i CRS (>7). Demografske karakteristike, kao i kliničke manifestacije koje su prethodile hospitalizaciji, detaljno su prikupljene i analizirane. Preoperativni dijagnostički nalazi (laboratorijski, endoskopski i radiološki) upoređeni su sa intraoperativnim nalazima kao i histopatološkim nalazima kako bi se utvrdila preciznost inicijalne dijagnostike i identifikovali faktori rizika za lošiji ishod. Statistička analiza obuhvatila je deskriptivnu statistiku za demografske podatke, dok su za upoređivanje dijagnostičkih nalaza korišćene metode kao što su Chi-kvadrat test i t-test. Za ispitivanje povezanosti podatak korišćen je Pearsanov test korelacija, a p-vrednost manja od 0.05 smatrana je statistički značajnom.

### **Rezultati**

Naše istraživanje obuhvatilo je 24 pacijenta tokom perioda od godinu dana, što je rezultat uske selekcije pacijenata. Među njima, bilo je 13 muškaraca (54,2%), dok je 11 bilo ženskog pola (45,8%). Prosečna starost pacijenata iznosila je 69,8 godina, s najmlađim pacijentom od 39 godina i najstarijim od 89 godina. Svi pacijenti su imali sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg, uz tahikardiju sa frekvencijom otkucaja preko 100 u minuti.

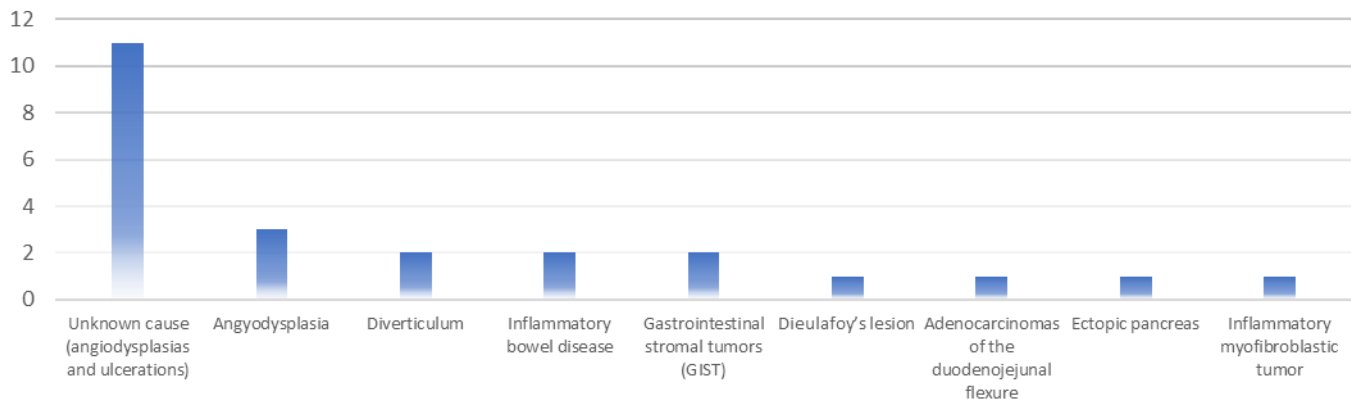
Što se tiče kliničkih manifestacija, 19 pacijenata (79,2%) manifestovalo se hematohezijom, dok je 5 pacijenata (20,8%) imalo melenu. Na našem uzorku ispitnika nije bilo pacijenata sa hematemezom. Prosečna vrednost hemoglobina iznosila je 64,26 g/L, dok je prosečna vrednost hematokrita bila 0,24. Vrednost Glasgow Blatchford skor-a (GBS) bila je veća od 15 kod svih pacijenata (prosečno 16,5), dok je Clinical Rockall score (CRS) pre endoskopije bio iznad 6 (prosečno 7), a postendoskopski je iznosio 7,4.

Kod 15 pacijenata konzervativan tretman doveo je do pozitivnog ishoda (62,5%), dok je 9 pacijenata bilo operisano (37,5%). Od operisanih, kod 6 pacijenata urađena je resekcija tankog creva sa primarnom T-T anastomozom. Kod 2 pacijenta urađena je ekscizija lezije tankog creva, dok je kod 1 pacijenta izvedena enterotomija i sutura krvarećeg krvnog suda. Ukupan broj umrlih u toku hospitalizacije bio je 3, što je činilo mortalitet od 12,5%.

Nije postojala statistički značajna povezanost između demografskih karakteristika pacijenata i metoda lečenja, kao ni između demografskih karakteristika i ishoda lečenja. Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između

vrednosti GBS i smrtnog ishoda. Pearsonov koeficijent korelacije (r): +0.76, p <0,05, kao i između GBS i metode lečenja gde su više vrednosti GBS bile udružene sa češćim operativnim lečenjem (r): +0,32, p <0,05,

Uzroci krvarenja kod naših pacijenata ostali su neprepoznati kod 11 pacijenata, koji su imali nespecifične angiodisplazije, ulceracije i divertikule. Angiodisplazija je potvrđena CT angiografijom kod 3 pacijenta, dok su divertikuli intraoperativno verifikovani kod 2 pacijenta. Inflamatorne bolesti tankog creva i gastrointestinalni stromalni tumori, potvrđeni histopatološkim pregledom, bili su uzrok krvarenja kod 2 pacijenta. Takođe, zabeleženi su pojedinačni slučajevi Dieulafoj lezije, adenokarcinoma duodenojeunalne fleksure, ektopičnog pankreasa i inflamatornog miofibroblastičnog tumora.



Slika 1. Uzroci krvarenja iz tankog creva u našem uzorku ispitanika

## Diskusija

Naša retrospektivna analiza bila je ograničena samo na hemodinamski nestabilne pacijente, što je mogao predstavljati potencijalni bias u tumačenju rezultata, jer se uglavnom radi o težim slučajevima sa većim rizikom od lošeg ishoda. Iako je broj pacijenata u istraživanju relativno mali (24 pacijenta), podaci koje smo prikupili pružaju vredan uvid u faktore rizika i prognostičke pokazatelje kod pacijenata sa krvarenjem iz tankog creva. Takođe, upotreba različitih dijagnostičkih tehnika, uključujući CT angiografiju, intraoperativnu eksploraciju i histopatološku dijagnostiku, omogućila je utvrđivanje tačnih uzroka krvarenja<sup>3-5</sup>.

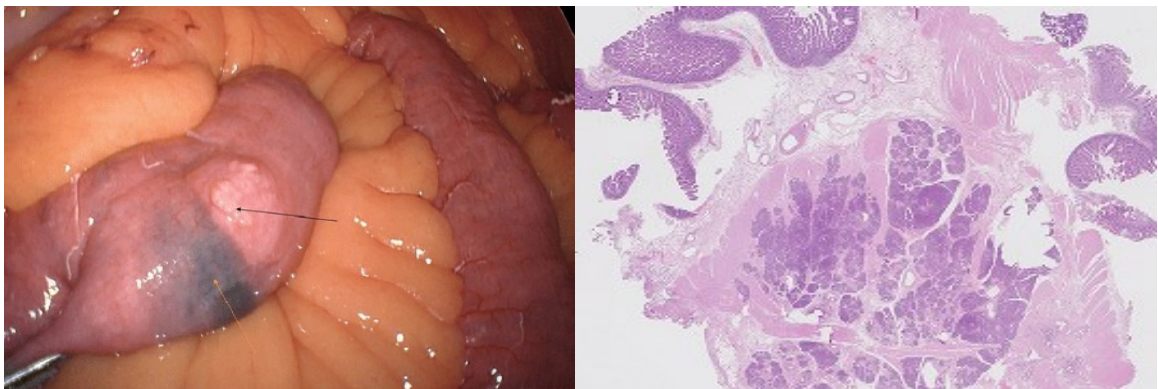
Krvarenja iz tankog creva, predstavljaju ozbiljan izazov u dijagnostici i lečenju s obzirom na anatomske karakteristike i tešku dostupnost dijagnostičkim modalitetima. Krvarenja iz tankog creva čine oko 5-10% svih gastrointestinalnih krvarenja, ali su značajna zbog nedostatka adekvatnih dijagnostičkih i terapijskih protokola, nedostupnosti sofisticiranih dijagnostičkih alata te visoke stope mortaliteta, koja u nekim studijama prelazi 10%<sup>3,5-7</sup>. Incidencu krvarenja iz tankih creva treba uzeti sa rezervom jer na osnovu sprovedene velike sistematske analize kod nejasnih krvarenja iz gastrointestinalnog trakta korišćenjem video kapsularne endoskopije, u oko 75% slučajeva izvor krvarenja je nađen u tankom crevu<sup>1,8,9</sup>.

Etiologija krvarenja iz tankog creva varira u zavisnosti od uzrasta pacijenta. Kod pacijenata mlađih od 40 godina, najčešći uzroci su Dieulefojeva lezija, Meckelov divertikulum i inflamatorne bolesti creva. Kod starijih pacijenata među najčešćim uzrocima su vaskularne malformacije, angiodisplazije, polipi i tumorske promene ili ulceracije uzrokovane upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID). Prema podacima iz literature, najznačajniji uzrok su vaskularne lezije koje su odgovorne za 30-40% svih slučajeva krvarenja iz tankog creva.

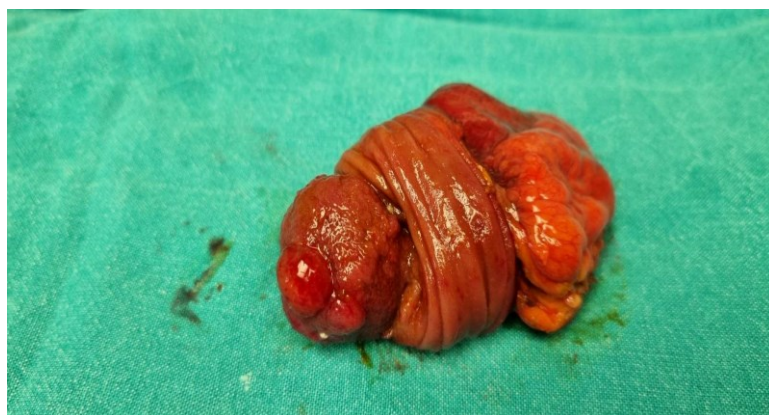
**Tabela 1. Etiološka klasifikacija krvarenja iz tankog creva (4)**

|                            |                       |  |
|----------------------------|-----------------------|--|
| Mlađi od 40 godina         | Stariji od 40 godina  | Retki uzroci                                     |
| Inflamatorne bolesti creva | Vaskularna ektazija   | Henoh-Šenlajn purpura                            |
| Dieulafojeva lezija        | Dieulafojeva lezija   | Variksi tankog creva                             |
| Polip/neoplazija           | Polip/neoplazija      | Behčetova bolest                                 |
| Meckelov divertikulum      | Ulкуси izazvani NSAIL | Intestinalna tuberkuloza                         |
|                            |                       | Nasledni polipozni sindromi (FAP, Peutz-Jeghers) |
|                            |                       | Amiloidoza                                       |
|                            |                       | Aortoenterična fistula                           |

Iako su u literaturi često citirani uzroci poput vaskularnih malformacija, polipa, tumora i inflamatornih bolesti creva, naš uzorak ukazuje na različite uzroke koji nisu preoperativno identifikovani, što ukazuje na potrebu za unapređenjem dijagnostičkih tehnika, uključujući napredne endoskopske pristupe. U našem istraživanju bila je značajna stopa nespecifičnih uzroka krvarenja, kod kojih nije bilo moguće precizno utvrditi etiologiju. Ovaj nalaz je u skladu sa istraživanjima koja ukazuju na to da mnogi slučajevi krvarenja iz tankog creva ostaju do kraja neprepoznati<sup>10,11</sup>.



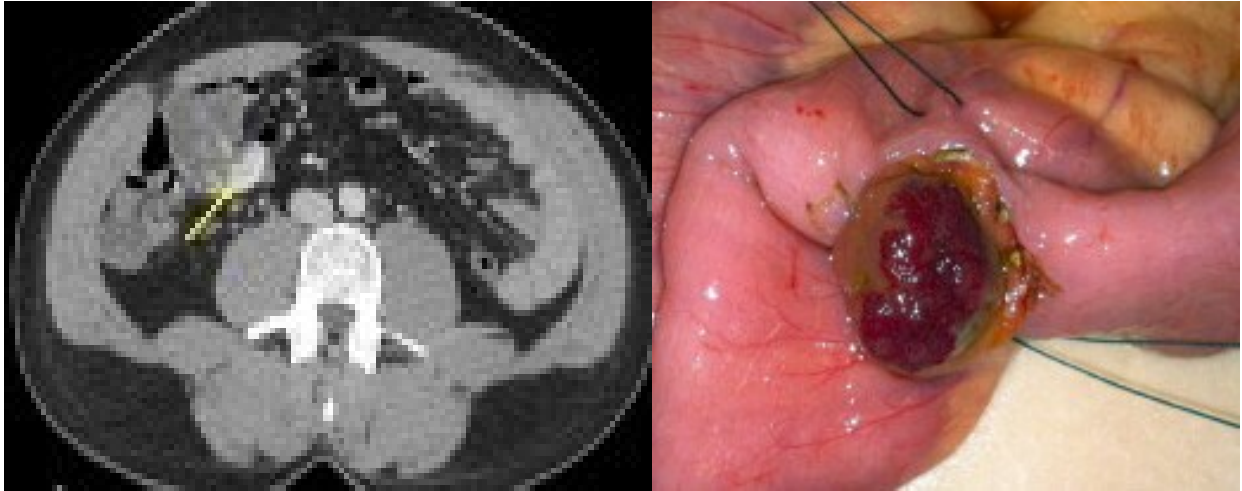
**Slike 2 i 3. Intraoperativni i PH nalaz - Pankreasna heterotopija u zidu jejunuma**



**Slika 4. Inflamatorni miofibroblastični tumor tankog creva**

Dijagnostički proces kod krvarenja iz tankog creva nakon inicijalne ciljane anamneze i kliničkog pregleda zahteva primenu naprednih dijagnostičkih tehnika. Inicijalni pristup kod hemodinamski stabilnih pacijenata podrazumeva endoskopiju (gornju i/ili donju) da bi se isključili češći uzroci krvarenja. U slučaju perzistentnog ili ponavljanoog krvarenja kod hemodinamski pozitivnih pacijenata endoskopije treba ponoviti (second look endoscopy). Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata indikovano je CT pregled (CT angiografija ili selektivna CT angiografija) radi detekcije izvora krvarenja. Napredak u savremenim tehnologijama, kao što su kapsularna endoskopija i duboka enteroskopija, omogućio je detaljniju

vizualizaciju udaljenih delova tankog creva, što značajno doprinosi identifikaciji i tretmanu lezija. Kao što su prethodne studije pokazale, VCE je visoko osetljiva metoda, ali njena specifičnost je ograničena, jer ne može pružiti histopatološke uzorke ili terapijske intervencije<sup>7,11,12</sup>. Zbog toga je u mnogim slučajevima potrebno korišćenje više dijagnostičkih metoda, kao što su CT angiografija i endoskopija, koje se mogu koristiti zajedno za precizniju lokalizaciju izvora krvarenja.



Slike 5. i 6. CT angiografija i intraoperativni nalaz - Angiodisplazija tankog creva

Osim toga, i dalje ne postoji jedna metoda koja kombinuje visoku osetljivost i specifičnost, što čini dijagnostički proces dodatno složenim i zahteva često kombinaciju više modaliteta za pouzdanu detekciju izvora krvarenja.

Glasgow-Blatchford score (GBS) i Clinical Rockall score (CRS) su klinički alati koji se često koriste za procenu rizika od rekrvaranja i potrebe za intervencijom kod pacijenata sa krvarenjem, uključujući i krvarenje iz tankog creva. GBS je jednostavan skor koji koristi nekoliko vitalnih parametara, uključujući sistolni krvni pritisak, broj eritrocita, BUN, starost pacijenta i prisustvo melene, kako bi procenio potrebu za urgentnom medicinskom intervencijom, pomaže u predviđanju rizika od daljeg pogoršanja i potrebe za urgentnim tretmanom (transfuzija ili hitna endoskopija). CRS se koristi za predviđanje rizika od rekrvaranja i mortaliteta, uzimajući u obzir slične parametre kao i GBS, ali takođe uključuje informacije o stanju pacijenta pre nego što je došlo do krvarenja, kao što su istorija bolesti, starost, prisustvo komorbiditeta i ozbiljnost početnog krvarenja. Takođe, CRS u obzir uzima i endoskopski nalaz. CRS je posebno korisno za odlučivanje o potrebnoj terapiji i daljem praćenju pacijenata<sup>13-15</sup>.

Naši rezultati, (visoke vrednosti GBS (>15) i CRS (>7) kod svih pacijenata), podržavaju nalaze drugih istraživanja koji ukazuju da ovi skorovi mogu biti korisni u brzom proceni rizika od ponovnog krvarenja ili lošeg ishoda, što omogućava bržu i precizniju selekciju pacijenata za urgentne intervencije<sup>15,16</sup>. Takođe, naša studija je pokazala značajnu korelaciju između viših vrednosti GBS i operativnog tretmana, sugerišući da je za pacijente sa višim vrednostima skorova neophodan agresivniji pristup lečenju.

Lečenje krvarenja iz tankog creva obuhvata konzervativne, radiološke, farmakološke, endoskopske i hirurške pristupe, uz izbor metode koji zavisi od specifičnih indikacija, dostupnosti i stručnosti. Okultna krvarenja se obično tretiraju ambulantno, koristeći endoskopske i radiološke metode za lokalizaciju i lečenje lezija. S druge strane, manifestna krvarenja zahtevaju hitnu hospitalizaciju, stabilizaciju pacijenta i hitnu dijagnostiku mesta krvarenja. Nakon identifikacije, enteroskopija može biti primenjena u terapijske svrhe. Farmakološka terapija, uključujući hormone (estrogen, progesteron) i oktreotid, koriste se kada lezije nisu pogodna za invazivne intervencije. Ovi lekovi deluju na smanjenje splahnhičnog protoka krvi,

poboljšanje agregacije trombocita i inhibiciju angiogeneze. Talidomid, inhibitor VEGF-a, koristi se za lečenje rezistentnih krvarenja usled angiodisplazije, smanjujući potrebu za transfuzijama.

Endoskopske i interventne radiološke tehnike primenjuju se za tretman vaskularnih lezija. Moguće terapije uključuju elektrokoagulaciju, lasersku fotokoagulaciju, APC, skleroterapiju i ligaciju. U slučaju neuspeha endoskopskih metoda, embolizacija predstavlja alternativu. Hirurške intervencije su poslednja opcija u slučaju ponovljenih krvarenja ili neuspeha prethodnih tretmana<sup>14,16</sup>.

### Zaključak

Krvarenje iz tankog creva ostaje značajan izazov za kliničare i zahteva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i lečenju. Korišćenje prediktivnih skora kao što su Glasgow Blatchford (GBS) i Klinčki Rockall (CRS) pomaže u proceni ozbiljnosti stanja, donošenju pravovremenih odluka i planiranju daljeg lečenja. Iako konzervativni tretman ima centralnu ulogu u lečenju kod većine pacijenata, hirurška intervencija ostaje rezervisana za pacijente u slučaju neuspeha drugih modaliteta lečenja.

### Literatura

1. Tanabe S. Diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Endosc.* 2016;49:539-541.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(3):471-479.
3. Mujtaba S, Chawla S, Massaad JF. Diagnosis and management of non-variceal gastrointestinal hemorrhage: A review of current guidelines and future perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(2):402.
4. Kim SE, Kim HJ, Koh M, Kim MC, Kim JS, Nam JH, Cho YK, Choe AR; The Research Group for Capsule Endoscopy and Enteroscopy of the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. A practical approach for small bowel bleeding. *Clin Endosc.* 2023;56:283-289.
5. Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Żydecka K, Elosua A, et al. Indications, detection, completion and retention rates of capsule endoscopy in two decades of use: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1105.
6. Su S, Zhang Z, Wang Y, Jin H, Sun C, Jiang K, Wang B. Clinical scoring systems in predicting the outcomes of small bowel bleeding. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(6):493-499.
7. Kharazmi AA, Aslani S, Kristiansen MF, Dahl EE, Berner-Hansen M. Indications and diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in a real-world setting. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:177.
8. Brar HS, Shah NJ. Small Bowel Bleeding. [Updated 2023 Mar 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
9. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1265-1287.
10. Yoo AY, Lee BJ, Kim WS, et al. Clinicopathological features of small bowel tumors diagnosed by video capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy: a single center experience. *Clin Endosc* 2021;54:85-91.
11. Uchida G, Hirooka Y, Nakamura M, et al. Nomogram-based prediction of rebleeding in small bowel bleeding patients: the 'PRSB' score. *Sci Rep.* 2018;8(1); *Turk J Gastroenterol.* 2019.
12. Ohmiya N, Nakamura M, Osaki H, et al. Development of a comorbidity index to identify patients With small bowel bleeding at risk for rebleeding and small bowel vascular diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):896-904.e4.
13. Li L, Chen C, Li Y, Zhang B. The role of capsule endoscopy in the diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding in older individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;28(12):1425-1430.
14. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;8(2):151-8.
15. Fok KY, Murugesan JR, Maher R, Engel A. Management of per rectal bleeding is resource intensive. *ANZ J Surg.* 2019 Apr;89(4):E113-E116.
16. Kherad O, Restellini S, Martel M, Sey M, Murphy MF, Oakland K, Barkun A, Jairath V. Outcomes following restrictive or liberal red blood cell transfusion in patients with lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Apr;49(7):919-925.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# The Importance of Intraoperative Exploration and Intensive Postoperative Monitoring in the Detection and Management of Synchronous and Metachronous Colorectal Tumors

Marija Nikolić<sup>1</sup>, Damir Jašarović<sup>1,2</sup>, Dejan Stevanović<sup>1,2</sup>, Nemanja Trifunović<sup>1\*</sup>, Jovana Trifunović<sup>3</sup>, Milica Radivojević<sup>1</sup>, Nebojša Mitrović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Oncology Hospital, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Nemanja Trifunović (nemanjaa94@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is among the most common malignancies, with a rising global incidence. Synchronous tumors refer to the presence of multiple tumors simultaneously in different segments of the colon or rectum, while metachronous tumors occur during follow-up after initial treatment. These tumors are often undetected during standard diagnostic procedures, making intraoperative exploration and postoperative monitoring crucial for timely diagnosis and successful treatment.

**Case Report:** A 63-year-old patient was admitted for sideropenic anemia and weight loss. Colonoscopy revealed a tumor in the cecum, confirmed as adenocarcinoma. During surgery, two additional tumor lesions were discovered in the ascending and transverse colon. Following an extended right hemicolectomy and adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX protocol, the patient remained disease-free until May 2023, when a metachronous tumor in the rectum was detected. The lesion was removed via transanal excision, and histopathological findings indicated intramucosal carcinoma. Continuous follow-up until November 2024 showed no disease progression.

**Conclusion:** Intraoperative exploration enabled the identification of previously undetected synchronous tumors, influencing the extent of surgery and the postoperative treatment plan. Regular monitoring, including colonoscopy and radiological methods, is essential for the early detection of metachronous tumors and achieving optimal outcomes. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach in managing patients with synchronous and metachronous CRC.

## Keywords:

synchronous tumors, metachronous tumors, colorectal cancer, intraoperative exploration, postoperative monitoring

## Značaj intraoperativne eksploracije i intenzivnog postoperativnog monitoringa u detekciji i tretmanu sinhronih i metahronih kolorektalnih tumora

### Sažetak

**Uvod:** Kolorektalni karcinom (CRC) je među najčešćim malignitetima sa sve većom globalnom incidencijom. Sinhroni tumori označavaju prisustvo više tumora istovremeno u različitim segmentima debelog creva ili rektuma, dok se metahroni tumori javljaju tokom praćenja, nakon inicijalnog lečenja. Ovi tumori često ostaju neprepoznati tokom standardnih dijagnostičkih procedura, što čini intraoperativnu eksploraciju i postoperativno praćenje ključnim za pravovremenu dijagnozu i uspešno lečenje.

**Prikaz slučaja:** Pacijent, 63 godine, primljen je zbog sideropenijske anemije i gubitka telesne mase. Kolonoskopijom je otkriven tumor cekuma, potvrđen kao adenokarcinom. Tokom operacije otkrivene su dve dodatne tumorske promene na ascendentnom i transverzalnom kolonu. Nakon proširene desne hemikolektomije i

adjuvantne hemioterapije prema FOLFOX protokolu, pacijent je bio bez znakova progresije bolesti do maja 2023. godine, kada je otkriven metahroni tumor u rektumu. Lezija je odstranjena transanalnom ekscizijom, a patohistološki nalaz ukazao je na intramukozni karcinom. Kontinuirano praćenje do novembra 2024. godine nije pokazalo progresiju bolesti.

**Zaključak:** Intraoperativna eksploracija omogućila je identifikaciju neprepoznatih sinhronih tumora, što je uticalo na opseg hirurškog zahvata i postoperativni plan lečenja. Redovno praćenje, uključujući kolonoskopiju i radiološke metode, od ključnog je značaja za ranu detekciju metahronih tumora i postizanje optimalnog ishoda. Ovaj slučaj naglašava značaj multidisciplinarnog pristupa u menadžmentu pacijenata sa sinhronim i metahronim CRC.

**Ključne reči:**

**sinhroni tumori, metahroni tumori, kolorektalni karcinom, intraoperativna eksploracija, postoperativni monitoring**

### **Uvod**

Kolorektalni karcinom (CRC) jedan je od najčešćih malignih tumora u svetu, a njegova incidenca nastavlja da raste sa procenama da se godišnje dijagnostikuje više od 1,9 miliona novih slučajeva. Sinhroni kolorektalni tumori se definišu kao dva ili više tumora koja se javljaju istovremeno u različitim segmentima debelog creva ili rektumu, dok se metahroni tumori javljaju u različitim vremenskim intervalima, obično nakon inicijalnog lečenja prvobitnog tumora. Ovi tumori mogu biti povezani sa različitim genetskim abnormalnostima, kao što su mutacije u genima APC, KRAS, i MMR (mismatch repair). Prema podacima, incidenca sinhronih tumora varira između 2% i 9%, a metahronih tumora između 0.5% i 4%, zavisno od specifičnih populacija i protokola u praćenju<sup>1</sup>.

Sinhroni i metahroni tumori neretko ostaju neprepoznati tokom standardnih dijagnostičkih procedura te je intraoperativni pregled od ključne važnosti. U toku operacije hirurg je u mogućnosti da detaljno eksploriše kompletno debelo crevo i rektum, kao i druge intraabdominalne organe što može otkriti druge lezije koje nisu identifikovane preoperativno, čime se značajno smanjuje rizik od nepotpune resekcije i ranog recidiva bolesti<sup>2-3</sup>.

Dijagnostika i redovno praćenje pacijenata sa sinhronim i metahronim tumorima od suštinskog su značaja za uspešno lečenje. Standardni protokoli uključuju redovne kolonoskopske preglede, praćenje tumorskih markera, uz radiološke vizualizacione metode, kako bi se omogućilo rano otkrivanje metastaza ili novih lezija.

Cilj ovog prikaza je da se istakne značaj intraoperativnog pregleda u otkrivanju sinhronih kolorektalnih tumora, kao i važnost kontinuiranog praćenja pacijenata kako bi se postavila pravovremena dijagnoza metahronih tumora i obezbedio optimalan ishod lečenja<sup>4</sup>.

### **Prikaz slučaja**

Pacijent, 63 godine starosti, javio se gastroenterologu početkom januara 2022. godine zbog značajnog gubitka telesne mase i laboratorijski potvrđene sideropenijske anemije srednjeg stepena. Test na okultno krvarenje u stolici (FOBT) bio je pozitivan u sva tri uzorka. U ličnoj anamnezi evidentirana je arterijska hipertenzija, emfizem pluća i hronični lihen simpleks, dok pacijent negira druge komorbiditete od značaja. Na terapiji je ACE inhibitorima.

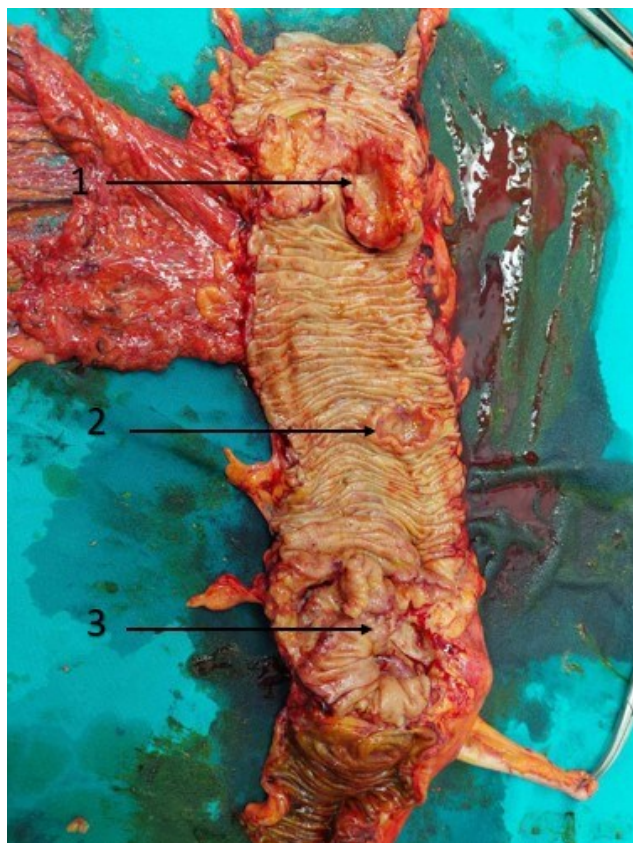
Kolonoskopski pregled pokazao je tumorsku promenu u cekumu, koja zahvata 3/4 cirkumferencije lumena. Izvedena je totalna kolonoskopija do terminalnog ileuma, pri čemu je sluznica bila uredna, bez patoloških promena ili neoformacija. Histopatološki nalaz biopsije tumora cekuma potvrdio je adenokarcinom. Analizirani standardni tumorski marker bili su u referentnom opsegu. Multislojna CT dijagnostika grudnog koša, abdomena i male karlice otkrila je zadebljanje zida cekuma, dok su na plućima viđene promene okarakterisane kao TSTC, uz nemogućnost isključivanja sekundarnih depozita. Pacijent je predstavljen

onkološkom konzilijumu za digestivne malignitete, koji je doneo odluku da se lečenje započne operativnim zahvatom.

Nakon kompletne preoperativne pripreme, pacijent je primljen na Odeljenje opšte hirurgije. Operacija je izvedena u januaru 2022. godine, otvorenim hirurškim pristupom. Tokom operacije potvrđena je tumorska promena u cekumu veličine oko 6 cm, koja probija visceralni peritoneum. Detaljnom manuelnom i vizuelnom eksploracijom celog rama kolona i kompletnog tankog creva otkrivena je još jedna tumorska promena na transverzalnom kolonu, udaljena oko 5 cm aboralno od hepatične fleksure. Na jetri, peritoneumu i drugim intraperitonealnim organima nisu viđene promene koje bi ukazivale na sekundarne depozite. Shodno intraoperativnom nalazu, izvedena je proširena desna hemikolektomija. Hirurški preparat je poslat na histopatološku analizu, koja je otkrila tri tumorske promene:

1. Ulcerovegetantni tumor uz ileocekalnu valvulu, dimenzija  $6 \times 4$  cm,
2. Tumor na ascendentnom kolonu, dimenzija  $2 \times 2,5$  cm,
3. Tumor na transverzalnom kolonu, dimenzija  $4 \times 5$  cm.

Sva tri tumora identifikovana su kao mucinozni adenokarcinomi, dobro diferencijirani (gradus G1). Tumorske mase nisu zahvatale linije resekcije, ali su potvrđene invazija visceralnog peritoneuma, kao i prisutnost limfovaskularne i perineuralne invazije. Odstranjen je ukupno 41 limfni čvor, od kojih je u jednom detektovan sekundarni depozit (1+/41).



Slika 1. Resekat desnog kolona. 1 – Tumor transverzalnog kolona; 2- Tumor ascendentnog kolona; 3. Tumor cekuma.

Prema TNM klasifikaciji, tumori su ocenjeni kao:

- Tumor cekuma: pT4 N1a Mx,
- Tumor ascendentnog kolona: pT3 N1a Mx,
- Tumor transverzalnog kolona: pT3 N1a Mx.

Postoperativni tok protekao je bez komplikacija. Pacijent je ponovo predstavljen

onkološkom konzilijumu, koji je doneo odluku o nastavku lečenja adjuvantnom hemioterapijom prema FOLFOX terapijskom protokolu. Pacijentu je sprovedeno šest ciklusa adjuvantne hemioterapije. Onkološke kontrole obavljane su na svaka tri meseca, uključujući kolonoskopiju i CT pregled. Tokom praćenja, do maja 2023. godine nije bilo znakova progresije ili diseminacije osnovne bolesti. Međutim, kolonoskopski pregled u maju 2023. godine otkrio je infiltrativnu lobuliranu promenu na širokoj osnovi, lokalizovanu u rektumu, na udaljenosti od 6–7 cm od anokutane linije. Promena je zahvatala oko trećinu cirkumferencije lumena i bila je nejasno ograničena u odnosu na okolno tkivo. Uzeti su uzorci za biopsiju. Patohistološka analiza potvrdila je prisustvo adenoma tubulo-vilosnog tipa sa znacima displazije visokog stepena (high-grade dysplasia) i promenama karakterističnim za adenokarcinom intestinalnog tipa niskog gradusa (low-grade). Tumorsko tkivo je infiltriralo laminu propriju, što je klasifikovano kao intramukozni karcinom (Haggitt level 0). Magnetna rezonanca male karlice, urađena po standardnom protokolu za rektum, otkrila je tumorsku leziju u srednjem rektumu, dužine 30 mm, sa distalnom granicom na 73 mm od anokutane linije i 31 mm od sfinkterskog kompleksa. Tumor je zahvatao mukozu i submukozu, dok je lamina muscularis ostala intaktna. TNM klasifikacija: T2 N0 Mx.

Konzilijum je odlučio da se pacijent uputi na operativno lečenje. U junu 2023. godine u opštoj endotrahealnoj anesteziji, u ginekološkom položaju urađena je transanalna ekscizija polipoidne lezije na sesilnoj osnovi, lokalizovane na 7 cm od anokutane linije, u zoni na 5 sati. Promena je bila prečnika oko 3 cm. Histopatološka analiza resekata otkrila je dobro diferentovani adenokarcinom dimenzija 32 × 22 × 20 mm. Tumor je infiltrirao isključivo laminu propriju, bez dokaza o limfovaskularnoj ili perineuralnoj invaziji. TNM klasifikacija: pTis, Nx, Mx.

Na osnovu postoperativnih nalaza, onkološki konzilijum odlučio je da nije potrebno dodatno specifično onkološko lečenje. Pacijentu je preporučeno redovno praćenje u skladu sa protokolom. Pacijent je na redovnim onkološkim procenama na 6 meseci. Na pregledima magnetnom rezonancom (MR), kompjuterizovanom tomografijom (CT) i kolonoskopijom nisu uočeni znakovi diseminacije osnovne bolesti. Poslednja onkološka procena obavljena je u novembru 2024. godine, uz procenjeni period bez progresije bolesti (PFI) od 17 meseci.

## **Diskusija**

Identifikovani su brojni faktori rizika značajni za nastanak kolorektalnog karcinoma (CRC). U većini slučajeva karcinomi kolorektuma (CRC) su sporadični i uzrokovani su faktorima sredine. Opservacione studije dosledno ukazuju na značaj potencijalno promenljivih faktora rizika kao što su gojaznost, dijabetes, pušenje, prekomerna konzumacija alkohola, preterana konzumacija mesnih pre-rađevina uz nedostatak fizičke aktivnosti. Genetski nasledni poremećaji, kao što su porodična adenomatozna polipoza (FAP), hiperplastična polipoza i nasledni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) često se identifikuju kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i naročito su povezani sa ranijim javljanjem bolesti i pojavom sinhronih i metahronih tumora. Sinhroni i metahroni kolorektalni tumori predstavljaju izazov u dijagnostici i lečenju zbog složenosti njihove identifikacije i tretmana. Iako incidenca sinhronih tumora iznosi 2–9%, a metahronih 0,5–4%, oni često ostaju neprepoznati tokom rutinskih dijagnostičkih procedura<sup>4-5</sup>.

Pacijenti sa sinhronim kolorektalnim karcinomom imaju veću učestalost mikrosatelitske nestabilnosti u poređenju sa pacijentima koji imaju pojedinačni kolorektalni karcinom. Ovi karcinomi često pokazuju različite obrasce mikrosatelitske nestabilnosti, mutacije p53 i mutacije K-ras gena. Porast broja dijagnostikovanih sinhronih karcinoma može se prvenstveno pripisati napretku dijagnostičkih tehnika, kao što su kolonoskopija i kompjuterizovana tomografija (CT). Direktna vizualizacija tokom kolonoskopije može biti otežana opstruktivnim lezijama, što

povećava rizik od previda sinhronih lezija i može zahtevati post-resekcionu kolonoskopiju, pa čak i dodatnu hiruršku intervenciju. Kao što je poentirano u našem prikazu slučaja, intraoperativni pregled omogućava detaljnu eksploraciju kompletnog debelog creva, ali i drugih intraabdominalnih organa čime se može smanjiti rizik od nepotpune resekcije i ranog recidiva bolesti. Optimalni hirurški pristup za pacijente sa sinhronim kolorektalnim karcinomom (CRC) ostaje neizvestan. Neki stručnjaci zalažu se za totalnu ili subtotalnu kolektomiju. Ovako ekstenzivna hirurgija obično je potrebna za pacijente sa sinhronim CRC-om koji imaju poznate predisponirajuće faktore, kao što su FAP, ulcerozni kolitis ili HNPCC. U drugim slučajevima, preporučeni postupak uključuje odgovarajuću hiruršku resekciju uz kolonoskopsko praćenje<sup>6-7</sup>.

Naš prikaz slučaja potvrđuje značaj intraoperativne eksploracija, jer je omogućio otkrivanje sinhronih tumora koji nisu bili viđeni preoperativno. U ovom slučaju, dva dodatna tumora su otkrivena tokom operacije, što je značajno uticalo na njenu ekstenzivnost. Ovo je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja pokazuju da intraoperativni pregled može igrati ključnu ulogu u identifikaciji neprepoznatih lezija, posebno u slučajevima sinhronih kolorektalnih tumora.

Alternativni hirurški pristup podrazumeva primenu intraoperativne kolonoskopije, metode koja je dizajnirana za preciznu lokalizaciju ranih mukoznih tumora i identifikaciju lezija u proksimalnom, neispitanom delu debelog creva, što je posebno korisno u slučajevima opstruktivnog karcinoma levog kolona. Intraoperativna kolonoskopija pruža posebne prednosti, omogućavajući neposrednu i detaljnu vizualizaciju lezije tokom same operacije. Ako je jedan od sinhronih karcinoma u ranom stadijumu, kolonoskopskom resekcijom (korišćenjem tehnika kao što su endoskopska mukozna resekcija ili endoskopska submukozna disekcija) može se postići zadovoljavajući rezultat. Međutim, ako su sinhroni karcinomi široko razdvojeni i u uznapređovalim stadijumima, može biti potrebna dvostruka resekcija debelog creva.

Osim intraoperativne evaluacije, intenzivnije praćenje pacijenata sa sinhronim i metahronim tumorima od suštinskog je značaja. Standardni protokoli koji uključuju kolonoskopiju, praćenje tumorskih markera i CT i MRI dijagnostiku, omogućavaju rano otkrivanje metastaza ili novih lezija, čime se povećavaju šanse za dugoročnu remisiju. U našem slučaju, intenzivno postoperativno praćenje i adjuvantna hemioterapija prema FOLFOX terapijskom protokolu doprineli su periodu bez evidentne bolesti u dužini od 15 meseci (PFI).

S obzirom na to da je priroda sinhronih tumora povezana sa većim rizikom od metastaza i komplikacija, preporučuje se frekventnije praćenje pacijenata, posebno onih sa poznatim predisponirajućim faktorima poput porodične istorije CRC, inflamatornih bolesti creva ili genetskih sindroma kao što je FAP ili HNPCC. Iako su naši rezultati pokazali stabilizaciju bolesti uz adjuvantnu terapiju, dugoročno intenzivno praćenje je ključno za otkrivanje potencijalnih recidiva ili metahronih lezija koje se mogu razviti u kasnijim fazama<sup>8</sup>.

Ovaj slučaj podseća na važnost multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici, lečenju i praćenju pacijenata sa sinhronim i metahronim kolorektalnim tumorima, koji zahtevaju pažljivu evaluaciju svih dostupnih dijagnostičkih alata i kontinuiranu podršku tokom terapijskog procesa.

### **Zaključak**

Sinhroni i metahroni kolorektalni tumori, iako retki, povezani su sa višim mortalitetom u odnosu na solitarne lezije. Kombinacija radioloških vizualizacionih pregleda i detaljne kolonoskopije ključna je za pravovremenu dijagnozu. Intraoperativni pregled može značajno doprineti ranom otkrivanju neprepoznatih lezija. Postoperativno praćenje, uključujući redovne kolonoskopske preglede, važno je za ranu dijagnostiku recidiva. Ovaj slučaj naglašava potrebu za multidisciplinarnim pristupom u lečenju i kontinuiranim praćenjem pacijenata kako bi se poboljšala prognoza bolesti.

## **Literatura**

1. Battah A, Farouji I, DaCosta T R, et al. (October 19, 2023) A Rare Presentation of Synchronous Colorectal Adenocarcinoma. *Cureus* 15(10): e47337. DOI 10.7759/cureus.47337
2. Agnew JL, Abbadessa B, Leitman IM: Strategies to evaluate synchronous carcinomas of the colon and rectum in patients that present for emergent surgery. *Int J Surg Oncol.* 2013, 2013:309439.
3. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E: Worldwide variations in colorectal cancer . *CA Cancer J Clin.* 2009, 59:366-78.
4. Holt PR, Kozuch P, Mewar S: Colon cancer and the elderly: from screening to treatment in management of GI disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009, 23:889-907.
5. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T: Treatment of colorectal cancer in the elderly .*World J Gastrointest Oncol.* 2015, 7:204-20.
6. Lam AK, Chan SS, Leung M: Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol.* 2014, 14:6815-20.
7. Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM, Sachar DB, Aufses AH Jr: A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg.* 1986, 203:123-
8. Lam AK, Carmichael R, Gertraud Buettner P, Gopalan V, Ho YH, Siu S: Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *Am J Surg.* 2011, 202:39-44.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Epidemiological characteristics of Covid19 positive patients in triage centre CHC Zemun

Karapandžić M<sup>1\*</sup>, Indjić Dj<sup>1</sup>, Marić N<sup>3</sup>, Kušić Miličević J<sup>1,2</sup>, Vujčić I<sup>2,4</sup>, Marjanović M<sup>1</sup>, Jemcov T<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Internal medicine Department, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Clinic of pulmonology, University clinical centre of Serbia

<sup>4</sup>Institut of epidemiology, University clinical centre of Serbia

\*Correspondence should be addressed to Marija Karapandžić ([marijakarapandzic@yahoo.com](mailto:marijakarapandzic@yahoo.com))

## Abstract

In setting of still present Covid19 infection, the aim was the analysis of epidemiological and demographical characteristics of Covid19 positive patients that were treated in our triage centre from September until December 2021. They had positive antigen or RT-PCR test on SARS-CoV2. Randomly selected patients in our triage centre were offered to fill in an anonymous questionnaire specifically designed for this study. The questionnaire examined demographic and socio-epidemiological characteristics of these patents, and the questions were of closed type. Hospitalised patients were noted.

The group of 226 patients answered questionnaire. Statistic shows 55.8% were woman. Patients older than 60 years made 53.1% of the group with average alter of 58.35 ± 16 years. Most patients were vaccinated with Sinopharm™ vaccine (66.3%). Majority of patients had Covid19 infection for the first time, used personal protection equipment, practice proper hygiene and respected epidemiological measurements. Employed and patients in pension were almost equally distributed (43.1% employed, 45.3% in pension). Among hospitalised patients (20.5%), it was statistically significant distribution of older patients mean alter 66.8 years, and non-vaccinated patients 67.5%. Statistical analysis has shown a significance regarding the previous lung diseases and hospitalisation (p-vrednost=0,008). There was no statistical significance in vaccination status in whole group.

Older people with more comorbidities are in higher risk of getting more severe form of Covid19 infection, and as such, are at a higher risk for hospitalisation. Patients that were vaccinated had a lower degree of hospitalisations, and therefore a milder form of the disease. Considering this data, we would recommend vaccination for Covid19, especially in older patients with comorbidities.

**Keywords:** covid19, triage, epidemiological characteristics

## Epidemiološke karakteristike Kovid19 pozitivnih bolesnika u trijažnoj ambulanti KBC Zemun

### Sažetak

U uslovima i dalje prisutne Kovid19 infekcije, cilj rada je analiza epidemioloških i demografskih karakteristika Kovid19 pozitivnih bolesnika koji su pregledani i lečeni u Kovid19 trijažnoj ambulanti KBC Zemun od septembra do decembra 2021. godine. Bolesnici su imali pozitivan antigenski ili RT-PCR test, uzorkovanim brisom iz bukalne i/ili nazalne sluznice. Nasumično odabranim bolesnicima je ponuđeno da popune anonimnu anketu zatvorenog tipa. Pitanja su se odnosila na demografske i socio-epidemiološke uslove, koji su doveli do Kovid19 infekcije. Bolesnici, koji su upućeni na dalje hospitalno lečenje, registrovani su radi daljeg praćenja.

Anketa je sprovedena kod 226 bolesnika. Više od polovine ispitivane populacije su bile žene (55,8%). Stariji od 60 godina su činili 53,1%, prosečne starosti 58,35±16 godina. Najveći broj bolesnika je vakcinisan Sinofarm™ vakcinom (66,3%). Većina bolesnika je u momentu pregleda prvi put obolela od Kovid19 infekcije (94,2%). Zaposlene i

osobe u penziji su bile najviše zastupljene, 43,1% i 45,3%. Skoro svi bolesnici su sproveli propisane epidemiološke i higijenske mere, što je takođe ispitano pomoću upitnika. Među hospitalizovanim bolesnicima (20,5%) predominantno su bile starije osobe prosečne starosti 66,8 godina i nevakcinisane osobe 67,5%. Analiza zastupljenosti prethodnih plućnih bolesti u odnosu na hospitalizaciju bolesnika u celokupnom posmatranom uzorku pokazala je statistički značajnu razliku ( $p$ -vrednost=0,008). Nije pokazana statistička značajnost u odnosu na vakcinalni status. U uslovima velikog broja bolesnika, anketa je imala ulogu u uzimanju detaljnije anamneze. Vakcinisani bolesnici imali blažu formu bolesti i manju učestalost hospitalizacije. Nevakcinisani i starije osobe sa prethodnim plućnim bolestima su u većem riziku od težih oblika infekcije Kovid19.

## **Ključne reči:**

**kovid19, trijaža, epidemiološke karakteristike**

## **Uvod**

Epidemija SARS-CoV-2 virusa (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) se prvo pojavila u Vuhanu u Kini decembra 2019. godine. Kovid19 infekcija sa predominantno respiratornom kliničkom slikom uzrokovala je pandemiju usled velike virulencije i kontagioznosti. Nakon 2 godine i dalje se suočavamo sa značajnim brojem Kovid19 pozitivnih bolesnika. Populacione grupe u većem riziku su starije osobe, zdravstveni radnici kao i osobe sa komorbiditetima<sup>1</sup>. Od početka pandemije, izolovano je nekoliko sojeva virusa Kovid19<sup>2</sup>. U Srbiji je prvi slučaj Kovid19 infekcije potvrđen marta 2020. godine, a delta soj je bio prisutan u našoj zemlji tokom perioda od septembra do decembra 2021. godine<sup>3</sup>. Oboljevanje nema sezonski karakter, sa novim povećanjem incidence u julu 2022. godine. Na osnovu zvaničnih podataka tokom Kovid19 pandemije u Srbiji krajem 2022. godine, infekciju je imalo 2272000 stanovnika, procenat smrtnosti je 0.73%, vakcinisano je 48% stanovništva, a umrlo je 16643 bolesnika<sup>4</sup>.

Epidemiološke studije i analize obolelih su pokazale da češće obolevaju muškarci i hronični bolesnici sa hipertenzijom, dijabetes melitusom i gojaznošću<sup>5,6</sup>. Oboljevanje u mlađoj životnoj dobi je ređe bilo zastupljeno i to najčešće kao asimptomatski oblik bolesti. Pridržavanje propisanih epidemioloških mera kao i razvoj i upotreba vakcina je doprinelo značajnom smanjenju učestalosti teških formi kovid infekcija<sup>7,8</sup>.

Kliničko bolnički centar Zemun je tokom pandemije više puta bio u kovid sistemu, što je podrazumevalo isključivo lečenje kovid pozitivnih bolesnika, sa mogućnošću multidisciplinarnog pristupa. Veliki broj kovid pozitivnih bolesnika je zahtevao angažman celokupnog osoblja i sposobnost brze trijaže radi adekvatnog zbrinjavanja bolesnika. Prehospitalna Kovid19 trijažna ambulanta Kliničko-bolničkog centra Zemun (KTA-KBCZ) je imala ulogu u pružanju ambulantnog lečenja, praćenja bolesnika koji su prethodno dijagnostikovani kao Kovid19 pozitivni, kao i u indikovanju hospitalnog lečenja.

Epidemiološki podaci koji su dobijeni anamnezom su bili bitan parametar u proceni i određivanju faktora rizika za tešku kliničku sliku i potrebe za hospitalnim lečenjem, a mogu predstavljati značajno iskustvo kod eventualnih budućih pandemija.

Cilj naše studije je da analizira anketom dobijene, epidemiološke i demografske karakteristike Kovid19 pozitivnih bolesnika lečenih u trijažnom centru KBC Zemun.

## **Materijal i metode**

Studija je sprovedena kao prospektivna opservaciona studija kod Kovid19 pozitivnih bolesnika koji su lečeni u našem trijažnom centru od septembra do decembra 2021. godine. Infekcija je dokazana pozitivnim antigenskim ili RT-PCR (real time polymerase chain reaction) testom na virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) kroz primarnu zdravstvenu zaštitu, a bolesnici su potom upućivani u KTA-KBCZ radi dalje evaluacije i lečenja.

Nasumično selektovanim bolesnicima je prilikom pregleda ponuđeno da anonimno popune anketu, sami ili uz pomoć pratnje. Upitnik se sastojao od 21 pitanja zatvorenog tipa, a uključivao je demografske podatke o polu, uzrastu, radnom statusu i mestu rada (Slika 1). Epidemiološki podaci su se odnosili na vakcinalni status, vreme poslednje vakcinacije, vrstu vakcine i podatke o prethodno preležanoj kovid infekciji, kao i o higijenskim navikama i ponašanju koji su od značaja za prenošenje kovid infekcije. Socijalni kontakt je ispitan kroz pitanja o kretanju bolesnika na mestima od povećanog rizika. Od komorbiditeta su praćena prethodna respiratorna oboljenja. Pitanja su formirana sa ciljem dobijanja preciznijih relevantnih anamnestičkih podataka o faktorima rizika koji su od značaja za širenje i oboljevanje od Kovid19 infekcije. Posebno je beležena i praćena potreba za hospitalizacijom. Svi bolesnici su bili stariji od 18 godina, a u studiju nisu bile uključene trudnice.

| Anonimna anketa COVID19   |  |
|---|--|
| 1. Pol  | 12. Da li ste u kontaktu sa srednjoškolicima i studentima u poslednje dve nedelje?                 |
| <input type="radio"/> Muški   | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Ženski  | <input type="radio"/> Ne   |
| 2. Godine starosti _____  | 13. Da li ste putovali van zemlje u poslednje dve nedelje?   |
| 3. Da li ste vakcinisani protiv COVID19?  | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Ne   |
| <input type="radio"/> Ne  | 14. Ako DA, gde? _____   |
| 4. Ako DA, da li je vakcina primljena u poslednjih 6 meseci:                                      | 15. Da li koristite masku?   |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Ne   |
| 5. Kojom vakcinom:  | 16. Da li koristite sredstva za dezinfekciju ruku kada ste van kuće?                               |
| <input type="radio"/> „Kineska“   | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> „Ruska“   | <input type="radio"/> Ne   |
| <input type="radio"/> Pfizer  | 17. Da li perete ruke kada uđete u kuću?   |
| <input type="radio"/> Astrazeneka   | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Drugo: _____  | <input type="radio"/> Ne   |
| 6. Da li ste ranije preležali koronu?   | 18. Da li ste se ranije lečili od plućnih bolesti (ranije upale pluća, astma, hronični bronhitis)? |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Ne   |
| 7. Ako DA, da li ste preležali u poslednjih 6 meseci?   | 19. Da li ste pušač?   |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Ne   |
| 8. Da li ste bili na većim skupovima (više od 15 ljudi) u poslednje dve nedelje?                  | <input type="radio"/> Bivši (prestali ste pre više od godinu dana)                                 |
| <input type="radio"/> Da  | 20. Radni status:  |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Zaposlen   |
| 9. Da li ste koristili gradski prevoz u poslednje dve nedelje?                                    | <input type="radio"/> Nezaposlen   |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Penzioner  |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Student  |
| 10. Da li ste bili u kontaktu sa osobom koja je obolela od korona virusa u poslednje dve nedelje? | 21. Ako ste zaposleni/student, da li radite/studirate od kuće poslednjih mesec dana?               |
| <input type="radio"/> Da  | <input type="radio"/> Da   |
| <input type="radio"/> Ne  | <input type="radio"/> Ne   |
| 11. Da li ste u kontaktu sa decom predškolskog i školskog uzrasta u poslednje dve nedelje?        |  |
| <input type="radio"/> Da  |  |
| <input type="radio"/> Ne  |  |

Slika 1. Prikaz ankete.

Dobijeni podaci su statistički analizirani u SPSS programu. Za realizaciju sprovedenog istraživanja korišćen je instrument upitnika. Obradeni podaci su analizirani statističkim metodama prema tipu podataka. Neparametarski testovi za analizu učestalosti, Hi-kvadrat test saglasnosti, Hi-kvadrat test kontigencije i parametarski t-test za analizu nominalnih podataka prema kriterijumima istraživanja u posmatranom uzorku.

## Rezultati

U KTA-KBCZ je u tromesečnom vremenskom periodu pregledano i lečeno ukupno 9966 Kovid19 potvrđenih bolesnika, a kod 1200 bolesnika je bila indikovana hospitalizacija (12,04%). Anonimna anketa je sprovedena kod 226 bolesnika. U ispitivanoj grupi žene su bile zastupljenije u odnosu na muškarce (55,8% vs 44,2%). Prosečna starost je bila  $58,35 \pm 16$  godina, a većinom su bili bolesnici

stariji od 60 godina (53,1%, p-vrednost <0.001). Osobe u penziji i zaposleni su bili više zastupljeni, sa 45,3% i 43,1%, u odnosu na nezaposlene i studente (Tabela 1.)

Bolesnici koji su prvi put pozitivni na Kovid19 su predstavljali većinu (94,2%) u odnosu na bolesnike sa ponovljenom infekcijom (5,8%). Analizom vakcinalnog statusa, zastupljeniji su bili nevakcinisani bolesnici (53,8%) u odnosu na vakcinisane (46,2%), ali nije nađena statistički značajna razlika. U grupi vakcinisanih, najzastupljenija je bila imunizacija Sinofarm™ vakcinom (66,3%), u odnosu na ostale tipove vakcina. Najveći procenat vakcinisanih bolesnika navodi da je poslednju vakcinu primio u okviru 6 meseci od pregleda (84,6%) (Tabela 1).

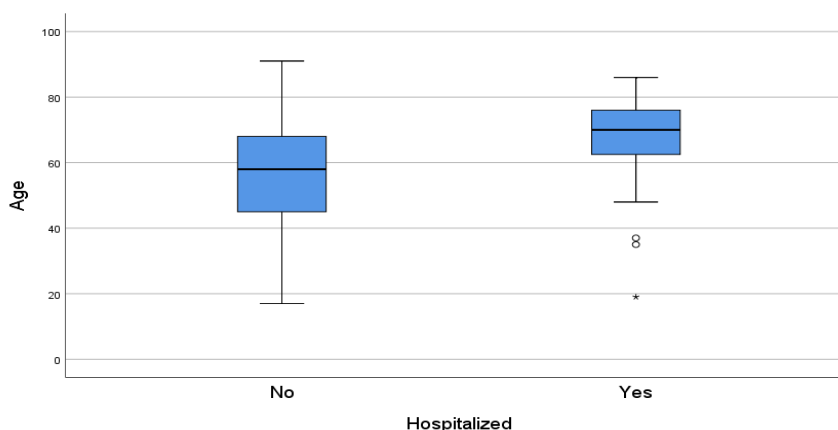
**Tabela 1. Distribucija pacijenata po polu, starosti, radnom statusu, tipu vaccine i prethodnoj Kovid 19 infekciji.**

|                       |             |             |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Pol (N, %)            | Muški       | 100 (44.2%) |
|                       | Ženski      | 126 (55.8%) |
| Starost (N, %)        | Manje od 30 | 14 (6.2%)   |
|                       | 30-50       | 54 (23.9%)  |
|                       | 50-60       | 38 (16.8%)  |
|                       | Više od 60  | 120 (53.1%) |
| Radni status (N, %)   | Zaposlen    | 97 (43.1%)  |
|                       | Nezaposlen  | 23 (10.2%)  |
|                       | Pensioner   | 102 (45.3%) |
|                       | Student     | 3 (1.3%)    |
| Tip vaccine (N, %)    | Sinopharm   | 67 (64.4%)  |
|                       | Sputnik V   | 24 (23.1%)  |
|                       | Pfizer      | 10 (9.6%)   |
|                       | Druge       | 3 (2.9%)    |
| Preležan kovid (N, %) | Da          | 13 (5.8%)   |
|                       | Ne          | 212 (94.2%) |

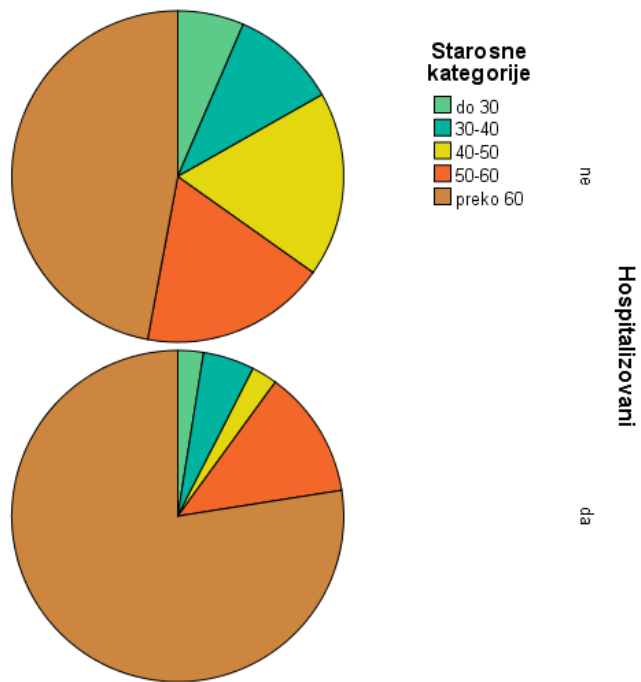
Većina bolesnika je navela da su se pridržavali propisanih epidemioloških mera: nisu upražnjavali gradski prevoz (63,1%) i putovanja (98,7%), niti posećivali skupove sa više od 15 ljudi (84%). Više od polovine ispitanika je navelo kontakt sa obolelim bolesnikom u okviru dve nedelje od pregleda (51,6%). Jedno od pitanja se ticalo prethodnog kontakta sa decom predškolskog, školskog i srednjoškolskog uzrasta, gde nije nađena statistička značajnost (pozitivan odgovor 41,8%, p-vrednost<0,05).

Od primenjivanih higijenskih mera analizirano je nošenje maske, pranje ruku i korišćenje dezinfekcionih sredstava. Najveći procenat bolesnika je odgovorio pozitivno, 97,3%, 99,6% i 89,3% redom.

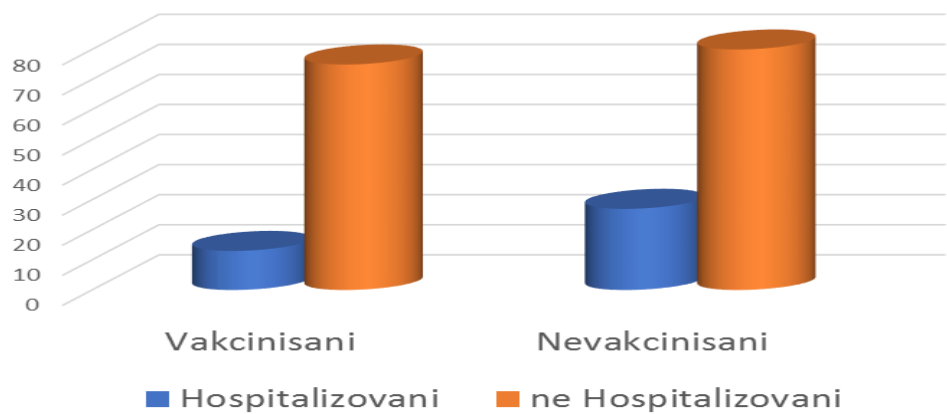
Hospitalizovano je 40 (20,5%) od ukupno ispitanih 226 bolesnika, predominantno starijih (prosečna starost 66,8 godina, p-vrednost < 0,000) i nevakcinisane osobe (67,5 %, p-vrednost < 0,05) (Slike 2, 3, i 4).



**Slika 2. Prikaz starosti bolesnika u odnosu na hospitalizaciju.**

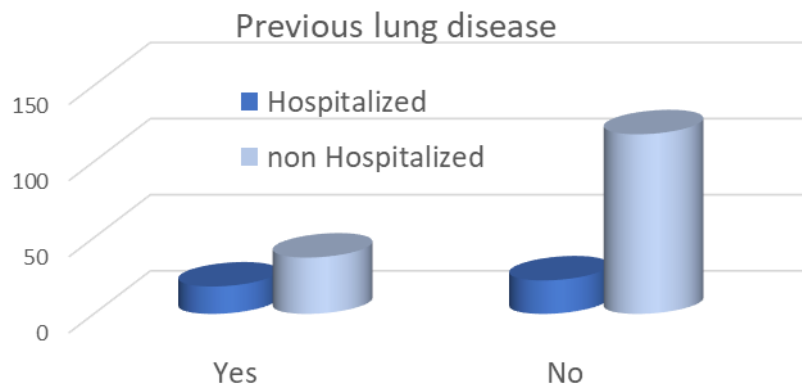


Slika 3. Prikaz starosne strukture ispitivane grupe.



Slika 4. Prikaz vakcinacije u odnosu na hospitalizaciju bolesnika.

Od komorbiditeta ispitivana je zastupljenost ranijih plućnih oboljenja (astma, ranije pneumonije, hronični bronhitis), koje su bile ukupno prisutne kod 28% ispitanika. Analizom zastupljenosti ranijih plućnih bolesti, u odnosu na hospitalizaciju pacijenata u posmatranom uzorku, dobijeno je da postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=7,010$ ,  $df=1$ ,  $p$ -vrednost=0,008) (Slika 5).



Slika 5. Prikaz prethodnih bolesti pluća u odnosu na hospitalizaciju.

U posmatranom uzorku, 68,4% pacijenata su bili nepušači u odnosu na pušače i bivše pušače, a ova razlika je bila statistički značajna ( $\chi^2=189,9$ , p-vrednost  $<0,001$ ). Nije nađena statistička značajnost u hospitalizaciji pacijenata u odnosu na zastupljenost pušača i nepušača. (p-vrednost=0,233).

## Diskusija

Pandemija Kovid 19 virusom, sa visokom kontagioznošću i mortalitetom, uticala je na intenzivnu analizu svih aspekata ove bolesti. Studije su pokazale da su osobe ženskog i muškog pola imale sličnu podložnost Kovid19 infekciji, uz veću incidencu infekcije kod starijih osoba muškog pola<sup>1,3,6,9</sup>. Takođe je zapaženo da je mortalitet bio veći kod muškaraca starije životne dobi, a povećavao se sa multiplicitetom komorbiditeta kao što su dijabetes melitus, hipertenzija, maligniteti, respiratorna oboljenja<sup>1,6,9</sup>. Manja incidenca oboljevanja od Kovid19 virusa kod osoba ženskog pola, u nekim radovima, objašnjena je ekspresijom i aktivnošću angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE2), koja je viša kod osoba muškog pola zbog uticaja polnih hormona, i može uticati na veću podložnost infekciji<sup>9</sup>. Dokazano je da Kovid19 virus, vezujući se za ACE2, dovodi do nishodne regulacije vezane za ekspresiju ovog enzima, što uzrokuje egzacerbaciju respiratorne infekcije<sup>10</sup>. U našem uzorku anketiranih bolesnika nešto je veći procenat žena, uz ograničenje studije da je rađena na manjem broju ispitanika.

Starost predstavlja faktor rizika za oboljevanje od mnogih bolesti, pa tako i Kovid19, pre svega zbog mogućeg prisustva imunodeficijencije i brojnih komorbiditeta<sup>1,3,9</sup>. Naši rezultati odgovaraju literaturnim podacima i većinu bolesnika su činile osobe starije od 60 godina, pa shodno tome najčešće se radi o osobama u statusu penzionera.

Vakcine protiv Kovid19 su u Srbiji postale dostupne januara meseca 2021. godine. Najčešće je korišćena Sinofarm vakcina, koja predstavlja ceo inaktivisan virus kovid19 (Sinopharm BBIBP vaccine) i druge kao: mRNA vakcina (Pfizer - BNT162b2 vaccine,) i adenovirus vector vakcine (Sputnik V - Gam-COVID-Vac, i AstraZeneca - ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)). U pojedinim studijama, efektivnost je merena kroz imunogenost, odnosno stimulaciju produkcije neutrališućih antitela, kao i sposobnost vakcine da indukuje T-ćelijski odgovor protiv virusnih partikula<sup>11</sup>. Studija koju su sprovedli Polack i saradnici je ukazala da Pfizer vakcina primljena u dve doze daje 95% zaštitu protiv Kovid19 infekcije<sup>12</sup>. Podaci Fioleta i saradnika o Sputnik V govore da je ova vakcina jedna od nekoliko pored Pfizer i Astrazeneca vakcine koja daje veliku efikasnost više od 90% u prevenciji razvoja simptoma bolesti, kao i da su vakcine siguran i efektivan metod u sprečavanju razvoja teških kliničkih formi i hospitalizacije<sup>7</sup>. Pokazano je da ove vakcine daju opseg zaštite od infekcije umeren do izražen. Sinofarm vakcina nakon dve doze je imala efikasnost od 79%, sa istom efikasnošću u odnosu na potrebu za hospitalizacijom<sup>13</sup>. Ispitivanja su ukazala da je protektivni efekat vakcina izražen nakon druge primljene doze, a da količina antitela opada tokom vremena od 4-6 meseci, te da je za adekvatnu zaštitu neophodna i treća buster doza. Studije govore u prilog boljeg protektivnog efekta ukoliko se primi vakcina po heterologom režimu, a najveća redukcija hospitalizacije je nakon tri doze mRNA vakcine. Takođe, Wing Ying i saradnici su istakli u svojoj studiji da je zaštita u saglasnosti sa preporučenim brojem primljenih vakcina, bilo da su homologe ili heterologe<sup>14</sup>. Pojava različitih sojeva Kovid19 virusa je dovela u pitanje efikasnost vakcina protiv novih sojeva, čija je karakteristika da se sve lakše šire, te je bilo neophodno dalje sprovođenje studija u tom smeru<sup>15</sup>. U periodu kada je sprovedeno naše ispitivanje, u Srbiji je najaktivniji bio Delta soj - B.1.617.2.

Prema našim podacima, vakcinisanih je bilo 46,2%. Najveći broj ispitanika primio je Sinofarm vakcinu, koja je ujedno bila i najčešće ordinirana vakcina u Srbiji, a i savetovana je starijim osobama i osobama sa komorbiditetima. Na anketno pitanje o vremenskom periodu od poslednje primljene vakcine 84,6% bolesnika je

odgovorilo da je istu primilo u okviru 6 meseci. Obzirom da je većina bolesnika prvi put obolela od Kovida19, moguće je slabljenje protektivnog efekta vakcine do 6 meseci od vakcinacije, prema podacima svetskih studija<sup>16,17,18</sup>. Kako je u grupi hospitalizovanih bilo više nevakcinisanih osoba, naši podaci koreliraju sa literaturnim, u smislu da su vakcine pružale zaštitu smanjenjem rizika od hospitalizacije i u oboljevanju od težih formi ove bolesti, iako je starije životno doba bilo zastupljenije među našim ispitanicima.

Uprkos velikom doprinosu imunizacije i efikasnosti primenjenih vakcina, nošenje zaštitne maske kao nefarmakološke epidemiološke mere, samoizolacija, dezinfekcija ruku, neophodne su za uspešno suzbijanje pandemije, a studije su potvrdile da ih je potrebno primeniti i pored vakcinacije. Neophodnost u korišćenju zaštitnih maski se ogleda i u činjenici da imunost nakon primene vakcina postepeno slabi tokom 4-6 meseci<sup>19</sup>, a maske u tom slučaju predstavljaju fizičku barijeru transmisiji virusnih partikula. Utvrđena je i prednost u ekonomskom smislu – “cost benefit” sa aspekta potrošnje pri korišćenju maski u odnosu na potrošnju u tretmanu obolelih od Kovida19, dok manu predstavlja povećano stvaranje medicinskog otpada, koji zahteva adekvatno zbrinjavanje. Višekratne maske od pamučnih vlakana su pokazale jednaku efikasnost, te primena ovakvih maski može donekle rešiti ekološki problem<sup>20</sup>. Mnogi autori ipak navode da u multifaktorijalnoj analizi, je bilo teško odrediti doprinos maski kada su na snazi bile i druge epidemiološke mere kao što su npr. mere izolacije. Među našim ispitanicima u velikom procentu je zastupljeno korišćenje maski, ali anketom nije obuhvaćeno precizno određivanje uslova u kojima su se maske nosile, a nedostatak kontrolne grupe otežava tumačenje ovih rezultata. Shodno tome, naša studija ukazuje da je mesto zaražavanja moglo biti u kućnim uslovima, obzirom da je 51% ispitanika naveo da je imao direktan kontakt sa osobom obolelom od kovid, često u okviru porodice. U literaturnim podacima postoje kontradiktorna mišljenja o uticaju ranijih plućnih bolesti na oboljevanje, tok bolesti i težinu kliničke slike<sup>21,22</sup>. Ranije bolesti pluća tipa čestih pneumonija, intersticijskih bolesti pluća, smanjen vitalni kapacitet pluća, tumori, predstavljaju značajan rizik za teže forme kovid infekcije kao i za mortalitet<sup>21,22</sup>.

Intersticijske bolesti pluća (IBP) predstavljaju veliku heterogenu grupu, uključujući i sarkoidozu, idiopatsku plućnu fibrozu<sup>21</sup>. Prema meta analizi Ouyanga i saradnika prevalenca intersticijskih bolesti pluća (IBP) kod umrlih bolesnika od Kovid19 infekcije je bila 2,728 puta viša u odnosu na preživjele pacijente (RR = 2.728, 95% CI 1.162–6.408, I2 = 54%, p = 0.021). U studijama koje su se bavile komparacionom analizom kliničkog ishoda Kovid19 pacijenata sa i bez IBP, rezultati su pokazali da je mortalitet bio znatno viši kod bolesnika sa IBP (RR = 2.454, 95% CI 1.111–5.421, I2 = 87%, p = 0.026). Istovremeno nije nađena signifikantna razlika u stepenu korišćenja mehaničke ventilacije kod bolesnika sa i bez IBP<sup>22</sup>.

Korišćenje kortikosteroidne i imunosupresivne terapije u lečenju ovih bolesnika je u pojedinim studijama bilo povezano sa povećanim rizikom od drugih respiratornih virusnih infekcija obzirom na njihovo imunomodulatorno dejstvo. Još uvek nema dovoljno podataka o uticaju ovih lekova na težinu kliničke slike i mortalitet od Kovida19, a ispitivanja su u toku<sup>23</sup>. Smatra se da je tretman kortikosteroidima povezan sa povećanom i produženom viremijom i povećanom dužinom hospitalizacije kod Kovid19 infekcije<sup>24</sup>. Ovi nalazi mogu upućivati na lošiji ishod lečenja kod bolesnika sa IBP.

U pojedinim studijama kao i u studiji Avejarda i saradnika nađeno je da je mali rizik od teških formi Kovid19 kod osoba sa astmom, dok su osobe sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća imale srednje povišen rizik<sup>22,25</sup>. Korišćenje inhalatornih kortikosteroida je bilo okarakterisano da može biti udruženo sa srednjim rizikom za teške forme Kovida19<sup>25</sup>.

U većini studija, korišćenje duvana predstavlja faktor rizika za težu kliničku sliku, potrebu za hospitalnim lečenjem i većim mortalitetom od Kovid 19, ali su re-

zultati pojedinih studija bili nekonkluzivni i kontraverzni. WHO poziva na oprez prilikom tumačenja nekih studija prikazanih u medijima koje ukazuju na protektivno dejstvo nikotina u infekciji, imajući u vidu da je krišćenje duvana poznat faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih, pulmonalnih i onkoloških oboljenja<sup>26</sup>. Ipak, prikazano je da postoji teorijska mogućnost za potencijalno protektivno dejstvo duvana. Hipoteza se zasniva na ukazanoj povezanosti korišćenja duvana i povećane produkcije nitritnih oksida u plućima sa posledičnom smanjenom virusnom replikacijom i otežanim ulaskom virusa u ćelije respiratornog sistema. Nikotin je takođe pokazao potencijalno protektivno dejstvo u animalnim modelima kroz inhibiciju IL-6<sup>27</sup>. Nekoliko studija je istaklo da postoji verovatnoća da se bolesnici koji su pušači, iz straha od mehaničke ventilacije i hospitalizacije izjašnjavaju kao nepušači, što može biti slučaj u našoj studiji, gde se većina bolesnika izjasnila kao nepušači.

Nedostatak naše studije je mala veličina ispitivanog uzorka. U zadatim uslovima intenziviranog rada, prilagođene organizacije i maksimalno mobilisanog osoblja, ispitivanje je sprovedeno na ograničenom ispitivanom uzorku, randomizovano, što donekle može dati uvid u epidemiološke karakteristike svih bolesnika pregledanih u našem trijažnom centru, a sa ciljem da se olakša dobijanje anamnestičkih podataka u vanrednim uslovima. Takođe, tačnost podataka u ovoj studiji se bazira na istinitosti izjave bolesnika, koje mogu biti kompromitovane strahom bolesnika od same bolesti i potrebe za hospitalizacijom.

U zaključku, možemo reći da prema analiziranim podacima naše studije, vakcinisani bolesnici su imali blažu kliničku sliku bolesti, te posledično nižu stopu hospitalizacija, što je u saglasnosti sa podacima iz svetske literature. Takođe, nevakcinisane i osobe starije od 60 godina sa ranijim plućnim bolestima su u većem riziku od razvijanja teže forme Kovid19 infekcije, što treba imati u vidu prilikom uzimanja anamneze u otežanim uslovima rada u trijažnim ambulancama.

## Literatura

1. Benítez ID, de Batlle J, Torres G, et al. Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study, *The Lancet Regional Health - Europe*, Volume 18, 2022, 100422, ISSN 2666-7762,
2. Hassine IH. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology* Volume 32, Issue 4 e2313.
3. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585-594
4. Statistički podaci o virusu Covid19 u Republici Srbiji <https://covid19.rs/>
5. Rod JE, Oviedo Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60.
6. Rachel E Jordan, Peymane Adab, K K Cheng, Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198
7. Thibault F, Kherabi Y, Conor-James MacDonald, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Febr;28(2):202-221, Epub 2021 Oct 27.
8. Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, et al. An evidence review of face masks against COVID-19, *PNAS* January 11, 2021, 118 (4) e2014564118
9. Mukherjee S, Pahan K, Is COVID-19 Gender-sensitive?. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* volume 16, pages 38–47 (2021)
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
11. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 Oct 11;12:714170, PMID: 34707602; PMCID: PMC8542872.
12. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al, C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2
13. World health organization: The Sinopharm COVID-19 vaccine: What you need to know. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
14. Wing Ying Au, Peter Pak-Hang Cheung. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: living systematic review with network meta-analysis. *BMJ* 2022;377:e069989
15. Yu Wu, Liangyu Kang, Zirui Guo, et al. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2228008.
16. Zeli Zhang, Mateus J, Coelho CH. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *La Jolla Institute for immunology*. Volume 185, Issue 14, P2434-2451.E17, July 07, 2022, Cell

17. David W. Eyre, B.M., B.Ch., D.Phil., Donald Taylor, M.Math. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med* 2022; 386:744-756
18. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *The Lancet infectious diseases*. Volume 22, issue 8, P1114-1116, august 01, 2022
19. Brussow H, Zuber S. Can a combination of vaccination and face mask wearing contain the COVID-19 pandemic? *Microbial Biotechnology* 2021. Volume 15, Issue 3 p. 721-737
20. Howard J, Huang A, Zhiyuan L, et al. An evidence review of face masks against Covid-19. *PNAS*, 2021, 118 (4) e2014564118.
21. ERS., "Interstitial lung diseases, " in *ERS European Lung Whitebook*, chapter 22, ERS, 2021. <http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>
22. Lichen Ouyanga, Jie Gongcd, Muqing Yub. Pre-existing interstitial lung disease in patients with coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *International Immunopharmacology*. Volume 100, November 2021, 108145
23. C.J. Britto, V. Brady, S. Lee, C.S. Dela Cruz, *Respiratory Viral Infections in Chronic Lung Diseases*, *Clin Chest Med* 38(1) (2017) 87-96.
24. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA et al. Corticosteroid Therapy for Critically ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome, *American journal of respiratory and critical care medicine* 197(6) (2018) 757-767
25. Aveyard P, Scade MGM, Lindson N. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 9, Issue 8, August 2021, Pages 909-923.
26. Puebla D, Wattsa NA, Seashore J, Smoking and risk of COVID-19 hospitalization, *Respiratory Medicine*, Volume 182, June 2021, 106414
27. Rohin K. Reddy, Walton N. Charles, et al. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology, J Med Virol*. 2021;93:1045–1056

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Massive Sinonasal Polyposis in an Elderly Patient: Report of a Case

Svetlana Valjarevic<sup>1,2</sup>, Sara Dragovic<sup>1</sup>, Jelena Gavric<sup>1</sup>, Djordje Nadjevic<sup>1</sup>, Milan Jovanovic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology with Maxillofacial surgery, Clinical Hospital Center "Zemun", Belgrade

<sup>2</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine

\*Correspondence should be addressed to Svetlana Valjarević (cecamilosevic@gmail.com)

## Abstract

We present the case of a 70-year-old female patient who sought consultation with an otolaryngologist due to a mass protruding from the left nasal cavity. The patient reported that she had noticed the mass for the past two months, although she had experienced nasal breathing difficulties for over ten years. Upon examination, a large pink mass was observed protruding from the left nostril. Anterior rhinoscopy revealed complete obstruction of both the left and right nasal cavities by the tumor mass. Computed tomography showed that the mass entirely filled both nasal cavities and all paranasal sinuses. Surgical treatment was performed, involving endoscopic sinus surgery, which resulted in the complete removal of the mass. Histopathological analysis confirmed that the mass was a case of massive sinonasal polyposis. At the six-month follow-up, no signs of recurrence were observed. Although sinonasal polyposis is a relatively common condition in rhinologic surgery, such pronounced polyposis with prolapse of polyps through the nostril is a rare presentation that can initially mimic benign or malignant tumors of the nasal cavities.

**Keywords:** sinonasal polyposis, nasal cavity mass, endoscopic sinus surgery

# Masivna nosna polipoza kod osobe starije životne dobi: prikaz slučaja

## Sažetak

Prikazujemo slučaj pacijentkinje starosti 70 godina koja se javila otorinolaringologu zbog mase koja je prominirala iz levog nosnog kavuma. Pacijentkinja je navela da masu primećuje unazad 2 meseca, dok tegobe sa disanjem na nos ima unazad više od 10 godina. Inspekcijom smo konstatovali veliku masu ružičaste boje koja prominira iz leve nozdrve. Prednjerinoskopski pregled ukazao je na potpunu opstrukciju levog i desnog nosnog kavuma tumorskom masom. Kompjuterizovana tomografija ukazala je na to da masa u potpunosti ispunjava oba nosna kavuma kao i sve paranasalne šupljine. Sprovedeno je hirurško lečenje- endoskopska sinus hirurgija, te je masa u potpunosti uklonjena. Histopatološkom analizom otkriveno je da se radi o masivnoj nosno-sinusnoj polipozi. Na šestomesečnoj kontroli nisu viđeni znakovi recidiva. Iako je nosno-sinusna polipoza relativno često stanje u rinohirurgiji, ovako izražena polipoza sa prolapsom polipozno izmenjenog tkiva kroz nozdrvu retko je stanje, koje klinički može inicijalno da liči i na benigne ili maligne tumore nosnih kavuma.

**Ključne reči:** nosno-sinusna polipoza, masa u nosnoj šupljini, endoskopska sinus hirurgija

## Introduction

Nasal polyps are painless, soft, benign growths that arise from the ethmoid sinuses and affect both the nasal mucosa and the paranasal sinuses. Various factors contribute to the development and progression of nasal polyps, including genetic predispositions and anatomical abnormalities<sup>1,2</sup>. However, the inflammatory process is a critical factor in the pathogenesis of nasal polyposis<sup>3</sup>. Most patients with nasal polyposis exhibit a type 2 inflammation pattern, marked by eosinophilia and elevated levels of interleukin-4, interleukin-5, and

interleukin-13<sup>4</sup>. In chronic rhinitis, a Th 2 immune response in the lamina propria triggers molecular reactions that lead to the accumulation of immune cells, antibodies, and remodeling factors, resulting in sub-epithelial edema and the eventual formation of nasal polyps<sup>1</sup>.

Nasal polyps present with nasal congestion, anosmia, nasal discharge, post-nasal drip, and, less frequently, facial pain. Small polyps might not produce symptoms but can be detected during a routine examination if they are located in front of the middle turbinate. The diagnosis is made after a rhinoscopy examination, an endoscopy if feasible, and a computerized tomography of the nose and paranasal sinuses. In most cases, an otolaryngologist can diagnose nasal polyposis based on clinical examination alone. Polyps typically present as translucent, grayish, or pink smooth masses<sup>5</sup>. The definitive diagnosis is established following histopathological examination of the removed polypoid masses. The management of sinonasal polyposis involves endoscopic sinus surgery (ESS) to excise the polyps and enable local corticosteroids to reach the sinus cavities. Additionally, allergen immunotherapy and novel biologic agents, monoclonal antibodies targeting the inflammatory pathway, may be considered as part of the treatment plan<sup>6,7</sup>.

Even though polyps do not exhibit malignant features, a key characteristic of nasal polyps is their strong tendency to recur, despite appropriate surgical treatment of the nasal cavities<sup>4</sup>.

Most patients seek help due to symptoms persisting for several months, such as reduced nasal breathing accompanied by hyposmia or anosmia, as well as headaches, while masses protruding from the nasal passages are relatively rarely observed in clinical practice.

### Case presentation

We present the case of a 70-year-old female patient who sought consultation with an otolaryngologist due to a mass protruding from the left nasal cavity. The patient reported that she had noticed the mass for the past two months, although she had experienced nasal breathing difficulties for over ten years. Additionally, she reported a complete loss of the sense of smell and a partial loss of the sense of taste. She denied experiencing any epistaxis. The patient did not report any comorbidities, allergies, or previous surgeries in the nasal-sinus region. Upon examination, a large reddish mass was observed protruding from the left nostril. Anterior rhinoscopy revealed complete obstruction of both the left and right nasal cavities by the tumor mass, while posterior rhinoscopy indicated that the mass did not obstruct the nasopharynx. Computed tomography showed that the mass entirely filled both nasal cavities and all paranasal sinuses (Figure 1). Surgical treatment was performed (Figure 2), involving endoscopic sinus surgery, which resulted in the complete removal of the mass. The surgical and postoperative trajectory was uneventful. The nasal packing was removed on the third day after the surgery, and the patient was then discharged home. Histopathological analysis confirmed that the mass was a case of massive sinonasal polyposis. Local steroid therapy was advised. At the six-month follow-up, no signs of recurrence were observed.

### Discussion

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a prevalent inflammatory condition of the upper airways, impacting around 1–4% of people globally<sup>8</sup>. Elderly patients with chronic rhinosinusitis were also found to be more likely to present with polyps. Alterations in physiological functions associated with aging, such as dysfunction of the nasal epithelial barrier, may contribute to the occurrence and varying clinical manifestations of chronic rhinosinusitis with polyps in older adults<sup>9</sup>. Since nasal polyposis is more prevalent in the elderly, it's crucial to develop a specific understanding of diagnosis and management for this age group.

Sinonasal polyposis can greatly impact quality of life and overall health, with older adults potentially being more vulnerable to these adverse effects<sup>10</sup>.

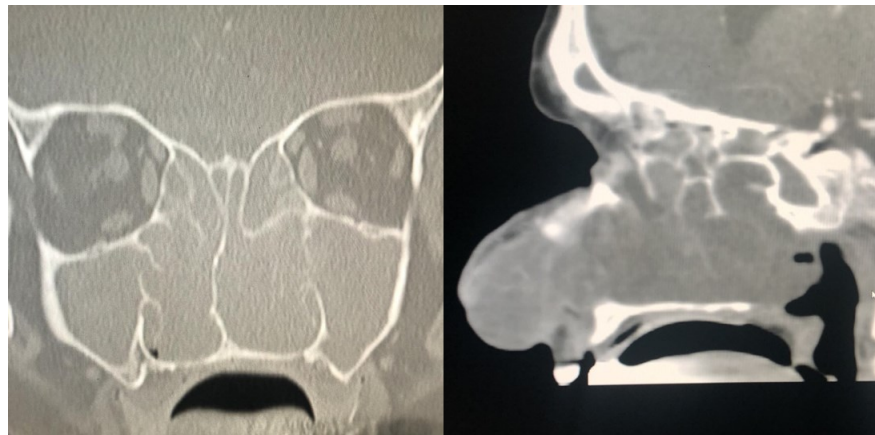


Figure 1. Contrast-enhanced computed tomography image of the nasal cavity and paranasal sinuses showing complete obliteration by polypoid masses.



Figure 2. Preoperative appearance of the patient: a reddish mass protrudes from the left nostril.

Nasal obstruction leads to mouth breathing, which results in oral dryness; dysosmia or anosmia accompanied by taste disturbances; nasal speech; headaches; decreased attention; snoring; daytime drowsiness; and obstructive sleep apnea<sup>11</sup>. Also, it was found that patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis reported more cognitive dysfunction<sup>12</sup>. Even though the patient did not report neurological symptoms, headaches, fatigue, or a feeling of weakness, it is likely that her quality of life was nonetheless significantly diminished due to the presence of a mass obstructing nasal breathing.

Although sinonasal polyposis is a relatively common condition in rhinologic surgery, such pronounced polyposis with prolapse of polyps through the nostril is a rare presentation that can initially mimic benign or malignant tumors of the nasal cavities. In our patient's case, the mass prolapsing from the left nostril did not clinically present as a polypoid mass. It was red and had an irregular mucosal surface. Although polyps are not inherently malignant, the macroscopic appearance of the mass in the left nasal cavity did not suggest nasal polyps. Conversely, the findings in the right nasal cavity were characteristic of nasal-sinus polyposis. Additionally, computerized tomography of the nose and paranasal sinuses did not indicate a malignant nature of the disease. It is important to emphasize that, while the classic presentation of nasal polyps on exam is pale grayish smooth masses in the nasal cavity, in elderly patients they may appear yellowish, translucent, or even erythematous, as shown in the presented case<sup>10</sup>.

Treatment of nasal-sinus polyposis can begin with medication, including oral and topical corticosteroid therapy<sup>1</sup>. However, due to the extensive nature of the clinical findings, we opted for surgical removal of the nasal masses. Surgical

indications for the elderly are the same as for the general population, with consistently positive outcomes. Endoscopic sinus surgery (ESS) can be beneficial for older adults and may even show greater effectiveness in this age group<sup>13</sup>. Elderly patients often have more medical comorbidities, which could increase their surgical risk, but it is shown that they have experienced less blood loss compared to younger individuals. Research indicates that aging is associated with decreased blood flow to the nasal mucosa and lower levels of pro-inflammatory cytokines and chemokines in the nasal epithelium and submucosa. Additionally, reduced small vessel blood flow in older adults leads to less effective nasal heating and humidification. These factors likely contribute to lower blood loss<sup>14</sup>. As always, the potential risks of surgery should be weighed against the possible benefits for each individual patient.

Nasal polyposis notably affects the elderly, and its impact will become more pronounced as the proportion of people over 65 years increases. This patient group presents distinct challenges that need to be addressed when developing treatment strategies.

## References

1. Goulioumis AK, Kourelis K, Gkorpa M, Danielides V. Pathogenesis of Nasal Polyposis: Current Trends. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):733-741. doi:10.1007/s12070-022-03247-2
2. Djorić I, Trivić A, Barna M, Milić I, Marković B, Valjarević S, Marinković S. Multidetector CT of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses Variations in 73 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):4653-4665. doi:10.1007/s12070-021-02940-y
3. Chiarella E, Lombardo N, Lobello N, Aloisio A, Aragona T, Pelaia C, Scicchitano S, Bond HM, Mesuraca M. Nasal Polyposis: Insights in Epithelial-Mesenchymal Transition and Differentiation of Polyp Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6878. doi: 10.3390/ijms21186878. PMID: 32961745
4. Rizzi A, Gammeri L, Cordiano R, Valentini M, Centrone M, Marrone S. et al. Therapeutic Strategies to Prevent the Recurrence of Nasal Polyps after Surgical Treatment: An Update and In Vitro Study on Growth Inhibition of Fibroblasts. *J Clin Med.* 2023;12(8):2841. doi:10.3390/jcm12082841
5. Jankowski R, Rumeau C, Gallet P, Nguyen DT. Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(3):191-196. doi:10.1016/j.anorl.2018.03.004
6. Bolk KG, Wise SK. Biologic Therapies across Nasal Polyp Subtypes. *J Pers Med.* 2024;14(4):432. doi:10.3390/jpm14040432
7. Alotaibi N.H., Aljasser L.A., Arnaout R.K., Alsomaili S. A case report of allergic fungal rhinosinusitis managed with Dupilumab. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2021;88:106479. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106479
8. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(2):179-182. doi:10.1080/00016480252814199
9. Song WJ, Lee JH, Won HK, Bachert C. Chronic rhinosinusitis with Nasal polyps in older adults: clinical presentation, pathophysiology, and comorbidity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(10):46. doi:10.1007/s11882-019-0880-4
10. Merrill T, Kanaan A. Managing Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the Elderly: Challenges and Solutions. *Clin Interv Aging.* 2022;17:685-698. Published 2022 May 2. doi:10.2147/CIA.S279765
11. Naito K, Horibe S, Tanabe Y, Kato H, Yoshioka S, Tateya I. Objective assessment of nasal obstruction. *Fujita Med J.* 2023;9(2):53-64. doi:10.20407/fmj.2021-029.
12. Soler ZM, Eckert MA, Storck K, Schlosser RJ. Cognitive function in chronic rhinosinusitis: a controlled clinical study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(11):1010-1017. doi:10.1002/alr.21581
13. Helman SN, Carlton D, Deutsch B, Choake R, Patel V, Govindaraj S. et al. Geriatric Sinus Surgery: A Review of Demographic Variables, Surgical Success and Complications in Elderly Surgical Patients. *Allergy Rhinol (Providence).* 2021;12:21526567211010736. doi:10.1177/21526567211010736
14. Gardner JR, Campbell JB, Daigle O, King D, Kanaan A. Operative and postoperative outcomes in elderly patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(5):1471-1476. doi:10.1007/s00405-020-06453-2

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Severe Dyspnea Caused by a Massive Neck Mass - Report of a Case

Svetlana Valjarevic<sup>1,2</sup>, Milan B. Jovanovic<sup>1,2</sup>, Jelena Gavric<sup>1</sup>, Sara Dragovic<sup>1</sup>, Teodora Tadic<sup>1</sup>, Djordje Nadjevic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Svetlana Valjarevic (cecamilosevic@gmail.com)

## Abstract

This case report describes a 61-year-old female patient who presented to the emergency room of our hospital with severe dyspnea. The patient reported experiencing breathing difficulties for the past 2 weeks, with daily worsening, as well as swallowing problems persisting for about a year. She denied any comorbidities or history of neck-related injuries or surgeries. Physical examination revealed significant swelling on both sides of her neck. Computed tomography was performed to further investigate her condition. The neck CT showed a massive tumor that completely replaces both lobes of the thyroid gland and extends into the mediastinum. Urgent endotracheal intubation was carried out, followed by angiography to assess the tumor mass's vascularization. The patient was then tracheotomized, and a biopsy of the tumor mass was performed. Histopathological examination revealed insular carcinoma of the thyroid gland. The hospital stay was complicated by respiratory failure and paratracheal tumor bleeding, leading to a fatal outcome.

**Keywords:** dyspnea, neck mass, thyroid cancer

## Teška dispnea izazvana masivnim izraštajem na vratu - prikaz slučaja

### Sažetak

Prikazujemo slučaj 61-nogodišnje pacijentkinje koja je dovezena u hitnu prijemnu ambulantu naše bolnice sa izraženim dispnoičnim tegobama. Pacijentkinja je navela da otežano diše unazad 2 nedelje i da se tegobe svakodnevno pogoršavaju. Navela je i postojanje disfagičnih tegoba u trajanju od godinu dana. Negirala je postojanje komorbiditeta, kao i povreda ili operacija u regiji vrata. Kliničkim pregledom konstatovan je masivni izraštaj u vratu. Učinjena je kompjuterizovana tomografija u cilju dalje dijagnostike. CT vrata je otkrio tumor štitne žlezde koji se širi u medijastinum. Učinjena je hitna endotrahealna intubacija, nakon čega je urađena angiografija kako bi se procenila vaskularizacija tumorske mase. Pacijentkinji je zatim učinjena traheotomija i biopsija tumorskog tkiva. Histopatološka analiza tkiva ukazala je na insularni karcinom štitne žlezde. U daljem toku lečenja dolazi do komplikacija u vidu respiratorne insuficijencije i krvarenja iz tumorske mase paratrahealno, te do letalnog ishoda.

**Ključne reči:** dispnea, izraštaj na vratu, karcinom štitne žlezde

### Introduction

Neck masses can arise from a variety of conditions, and their presence can lead to significant respiratory issues, including severe dyspnea<sup>1</sup>. In the majority of cases, patients presenting to the otolaryngology emergency department with dyspneic symptoms have advanced-stage laryngeal or pharyngeal tumors. Other possible causes include infections of the soft tissues of the neck, such as abscesses or phlegmons, or Ludwig's angina. Massive neck tumors frequently lead to compression or infiltration of the larynx and/or trachea, making airway management of paramount importance in the emergency care of such patients. In a certain number of cases, neck masses causing breathing difficulties originate

from the thyroid gland<sup>2</sup>. Understanding the different types of neck masses that can cause breathing difficulties is crucial for proper diagnosis and management<sup>3</sup>.

### Case presentation

A 61-year-old female patient was brought to the emergency room of our hospital by an ambulance due to severe difficulty in breathing. She was conscious, agitated, with oxygen saturation at 92%, acyanotic and cachectic. The patient stated that she has been experiencing difficulties with breathing for the past 2 weeks, and they have been worsening daily, while she has been having difficulties with swallowing for approximately a year. The patient denied having any comorbidities, as well as injuries or surgeries in the neck region. Upon inspection, a massive swelling was noted on both sides of her neck with hyperextension of the neck. An urgent examination was conducted using computed tomography. The neck CT revealed a massive tumor measuring 150 x 120 x 110 mm that completely replaces both lobes of the thyroid gland, compressing trachea and extends into the mediastinum (Figure 1).



**Figure 1.** Contrast-enhanced computed tomography image of the neck showing a massive tumor that completely replaces both lobes of the thyroid gland and extends into the mediastinum.

Following the radiological diagnostics, oxygen saturation continued to decline, falling below 90%. The patient developed stridorous breathing with the use of accessory muscles of ventilation. Consequently, urgent endotracheal intubation was performed, followed by angiography to assess the vascularization of the tumor mass. CT angiography did not indicate any pathological vascularization of the tumor (Figure 2).

The patient was then tracheotomized, and a biopsy of the tumor mass was taken. Histopathological examination revealed an insular carcinoma of the thyroid gland. The hospital stay was complicated by respiratory failure, complete atelectasis of the left lung due to a rapidly growing tumor mass, and paratracheal tumor bleeding (Figure 3). Sadly, the patient passed away after 2 months of treatment in the intensive care unit.

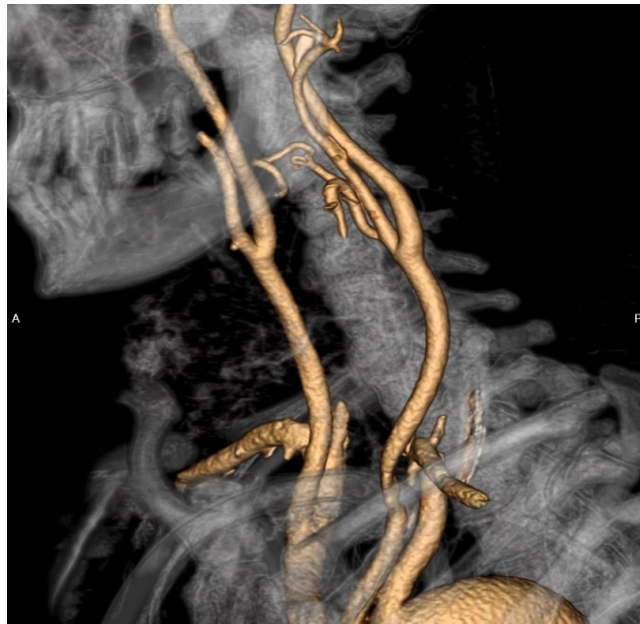


Figure 2. Computed tomography angiography of the neck depicting the absence of abnormal tumor vascularization.

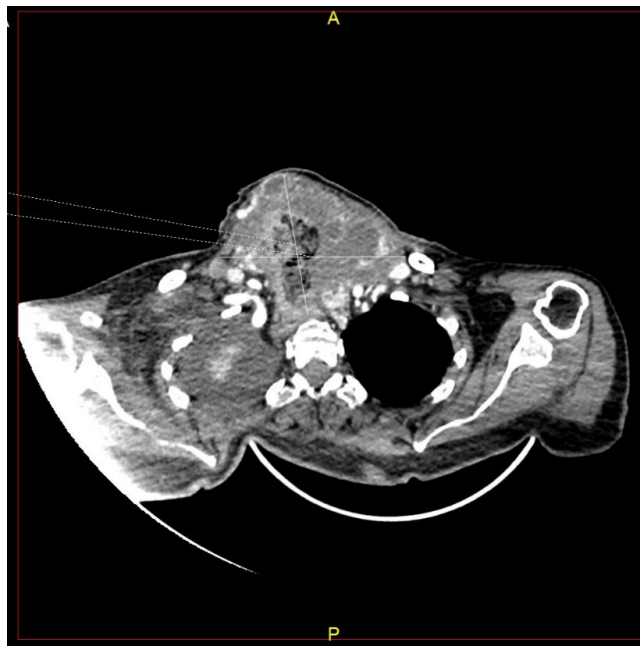


Figure 3. Contrast-enhanced computed tomography image of the neck and thorax revealing a necrotic tumor mass in the neck and atelectasis of the left lung.

### Discussion

The differential diagnosis for an enlarging thyroid mass encompasses goiter, abscess, infection, hemorrhage into a benign nodule, thyroiditis, anaplastic carcinoma, metastatic cancer, or thyroid lymphoma<sup>4</sup>. Insular thyroid carcinoma is an uncommon variant of papillary carcinoma, a subset within the spectrum of cancers originating from thyroid follicular epithelial cells. It has both morphological and biological characteristics that position it intermediate between well-differentiated thyroid carcinomas (such as papillary and follicular) and anaplastic thyroid carcinomas<sup>5</sup>. This tumor concerns predominantly women aged between 44 and 66 years. Despite its infrequent occurrence, ranging from 0.4% to 6.2% it stands out as the primary contributor to mortality among thyroid malignancies<sup>6</sup>. The growth and progression of the tumor depends on its aggressiveness, but in this case we received information from our patient that the

neck tumor mass has been present for years. During the period from when she first noticed the enlargement of the thyroid gland, the patient did not consult a general practitioner or an endocrinologist, and there was never any radiological diagnostics or thyroid hormone monitoring performed. She had no history of a prior irradiation or iodine deficiency. For the past few years, the patient has been covering the growth on her neck with a scarf or shawl, hoping that the growth would not continue to enlarge. Treatment of insular papillary carcinoma often involves thyroidectomy along with lymph node resection in most instances, emphasizing the importance of early diagnosis and intervention for improved patient outcomes<sup>7</sup>. The prognosis is notably unfavorable, particularly when distant metastases are identified at the time of diagnosis<sup>8</sup>.

Dysphagia and dyspnea are common in patients with large lesions. A history of long-standing goiter is often noted in patients with insular carcinoma. However, massive growths that acutely threaten the airway are not highly common<sup>9</sup>. These conditions require immediate airway management, sometimes even before radiological diagnosis. The size of the growth on the neck, vascularization of the thyroid gland, as well as the potential involvement of the trachea or larynx by the tumor mass, represent extremely challenging conditions for securing the airway, either through endotracheal intubation or surgical tracheotomy. As a result, cases like these, involving advanced thyroid cancer, are considered urgent situations and are exceptionally demanding to manage. An adult patient with a neck mass who experiences a delayed diagnosis of thyroid cancer may face disease progression, leading to higher mortality rates and worse functional outcomes<sup>10</sup>. It is extremely important to emphasize the necessity of promptly consulting a doctor when any minor growths appear on the neck.

## References

1. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017;157(2\_suppl):S1-S30. doi:10.1177/0194599817722550
2. Hoang TD, Snitchler AN, Shakir MKM. An enlarging neck mass with dyspnea and left finger pain in a 63-year-old woman. *Clin Case Rep*. 2021; 9:e04098. doi.org/10.1002/ccr3.4098
3. Chorath K, Prasad A, Luu N, Go B, Moreira A, Rajasekaran K. Critical review of clinical practice guidelines for evaluation of neck mass in adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(4):625-632. doi:10.1016/j.bjorl.2021.03.005
4. van la Parra RF, Kroeze J, van Die J, Mulder D, van Zanten A, Tjan DH. Progressive respiratory distress due to neck mass. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr11.2008.1193. doi:10.1136/bcr.11.2008.1193.
5. Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg*. 2000;231(3):329-338.
6. Uçmak G, Demirel B.B. The Clinical Management of a Patient with Insular Thyroid Carcinoma. In: Özüiker, T., Adaş, M., Günay, S. (eds) *Thyroid and Parathyroid Diseases*. Springer, Cham. 2019; pp 365–370.
7. Jamal Saad K, Ghassan Richa C, Mohammad Chehab R, Phillip Aftimos G, Elie Mekhael Gharios E, Tanios Merheb M Insular Type of Papillary Thyroid Carcinoma- A Case Report and Literature Review. *J Endocrinol Diab*. 2018; 5(3): 1-6.
8. Cornetta AJ, Burchard AE, Pribitkin EA, O'Reilly RC, Palazzo JP, Keane WM. Insular carcinoma of the thyroid. *Ear Nose Throat J*. 2003;82(5):384-389.
9. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(9):1156-1166.
10. Jovanovic A, Vucic S, Valjarevic S, Vidakovic M, Gavric J. Fatal dyspnea- the case report of a female patient with inoperable thyroid carcinoma. *Naučni časopis urgentne medicine HALO* 194. 2023; 29(2-3):81-84.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Case Report: Severe Upper Lip and Hard Palate Necrosis Associated With Chronic NSAID Abuse

Drago Jelovac<sup>1\*</sup>, Danilo Nikolić<sup>2</sup>, Aleksandar Oroz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, University of Belgrade

<sup>2</sup>Department of Maxillofacial Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade

\*Correspondence should be addressed to Drago Jelovac ([drago.jelovac@stomf.bg.ac.rs](mailto:drago.jelovac@stomf.bg.ac.rs))

## Abstract

A 67-year-old woman experienced extensive soft-tissue ulceration of the right upper lip and adjacent maxillary bone as a consequence of attempted abuse of aspirin (NSAID). All oral lesions healed within 28 days after local and systemic therapy. Oral ulceration has many potential causes ranging from physical trauma to malignancy. Chemicals are a less common cause of traumatic ulceration. Most chemical burns are characterized by mild to moderate tissue damage that heals spontaneously within seven to 15 days without scarring. The primary intervention involves discontinuing the aspirin use and addressing the underlying vascular compromise. Treatment may include supportive measures, wound care, and in severe cases, reconstructive surgery.

**Keywords:** Aspirin abuse, oral ulceration, chemical burn, NSAIDs, upper lip necrosis, maxillary bone

## Prikaz slučaja: Opsežna nekroza gornje usne i tvrdog nepca povezana sa hroničnom upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)

### Sažetak

Pacijentkinja starosti 67 godina imala je opsežnu ulceraciju mekih tkiva desne strane gornje usne i susedne maksilarne kosti kao posledicu pokušaja zloupotrebe aspirina (NSAIL). Sve oralne lezije su zarasle u roku od 28 dana nakon primene lokalne i sistemske terapije. Oralni ulkusi mogu imati različite uzroke, od fizičke traume do maligniteta. Hemikalije su ređi uzrok traumatskih ulceracija. Većina hemijskih opekotina karakteriše se blagim do umerenim oštećenjem tkiva koje spontano zarasta u roku od sedam do 15 dana bez formiranja ožiljka. Osnovna terapijska mera je prekid upotrebe aspirina i rešavanje osnovnog vaskularnog poremećaja. Lečenje može uključivati suportivne mere, zbrinjavanje rane, a u težim slučajevima i rekonstruktivnu hirurgiju.

**Ključne reči:** Zloupotreba aspirina, oralni ulkusi, hemijska opekotina, NSAIL, nekroza gornje usne, maksilarna kost

### Introduction

is a widely used medication with various therapeutic benefits, including anti-inflammatory and anticoagulant effects. However, like many drugs, it can have adverse effects when used improperly or in excess. Human exposure to toxic agents can be classified as unintentional (accidental), intentional (self inflicted) and others<sup>1-4</sup>. Most traumatic ulceration reflects the local physical etiologies such as a broken tooth or dental restoration, or trauma from an orthodontic or prosthodontic appliance. Chemicals are a less common cause of traumatic ulceration. Examples include local application of medications (e.g., aspirin), recreational drugs (e.g., cocaine), some materials commonly used by dentists, and non-pharmaceutical substances<sup>5-7</sup>. Although the upper lip necrosis specifically related to aspirin abuse is rare, aspirin has been associated with gastrointestinal bleeding, which can potentially affect blood supply to various tissues. In extreme cases,

severe compromise of blood flow may lead to tissue necrosis, including the upper lip.

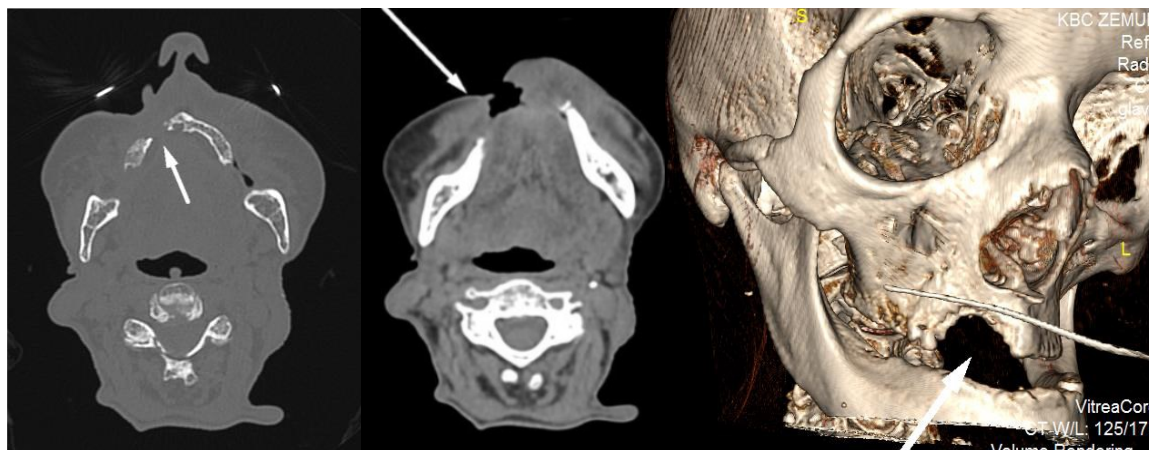
We report a case of chemical soft tissue upper lip and hard palate tissue ulceration and necrosis as a result of an error due to patients' improper prolonged and continuous application of NSAID (i.e. aspirin) when applied as a tablet in the oral vestibule in an attempt to alleviate pain.

### Case report

On 04/09/2023 a 67-year-old woman accompanied by her family was admitted to the Outpatient Maxillofacial Surgery Ambulance of Clinical Medical Center in Zemun (Serbia) because of food intake problems associated with pain and swallowing, as well as significant visible facial deformation associated with a defect in the upper lip and adjacent tissue. Her family reported that she had an oral habit of applying an aspirin tablet in the upper right oral vestibule for more than 5 years. The patient confirmed that she had continuously sucked on and melted the aspirin tablet below the right side of upper lip in an attempt to alleviate pain.

Initial clinical examination revealed the tumor-like formation (total size about 3.5 x 3cm) with a soft tissue defect (about 1cm in diameter) in the region of the upper lip. Intraoral examination revealed extensive ulceration of the upper lip mucosa and adjacent musculature, with an impression of infiltration of the alveolar extension of the upper jaw on the right side.

An immediate CT scan of the facial bones demonstrated a larger osteolytic bone defect in the alveolar process of the maxilla on the right and soft-tissue ulcerative tumor lesion of the upper lip with locoregional destruction of skin and soft tissues. (Fig. 1 -3).



Figures 1-3. Patients CT scan of the facial bones showing large defect in the alveolar process of the maxilla on the right.

Following observation, on 10/04/2023 an incisional upper-lip biopsy was performed, and the conclusion was that in the obtained material there is a piece of mucosa covered with squamous keratinizing epithelium, which is ulcerated in one part. In the submucosa, in the area of ulceration, there is a granulomatous inflammation of the type around the foreign body (the foreign body is inorganic in nature and of unclear etiology). Seven days later, a re-biopsy was performed and the pathologist's conclusion was the same. Following clinical admission from 11/07/23 to 23/11/23, the soft-tissue and hard palate ulceration was initially treated with extensive surgery. Under local anesthesia and sedation, debridement and reconstruction of the upper lip defect on the right side were performed with a muscle-arterial flap (Webster) of the right buccal region (Fig. 4-9).

During hospitalization, total parenteral nutrition was administered for eight days. Systemic antibiotics (ceftriaxone, 1000 mg every twelve hours for ten days) and analgesics (sodium metamizole, 400 mg every eight hours) were provided. During early postoperative period, systemic corticosteroids (betamethasone, 4 mg once a day for three days) followed by topical corticosteroids (betamethasone, 0.5 mg in 10 mL of water as mouthwash three times daily for ten days). The early and late postoperative period was without complications. The only longstanding abnormality was some local scarring of the upper lip and cheek on the right side. Fig. 10-11).

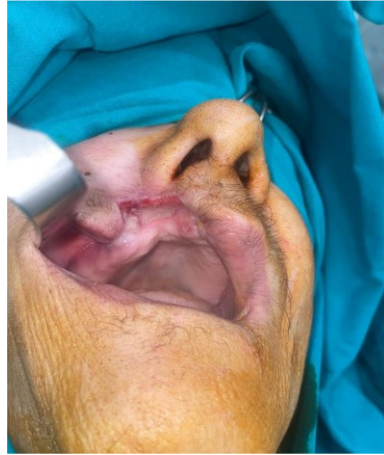


Figure 4. Intraoperative finding before planing.



Figure 5. Planing of the incision.

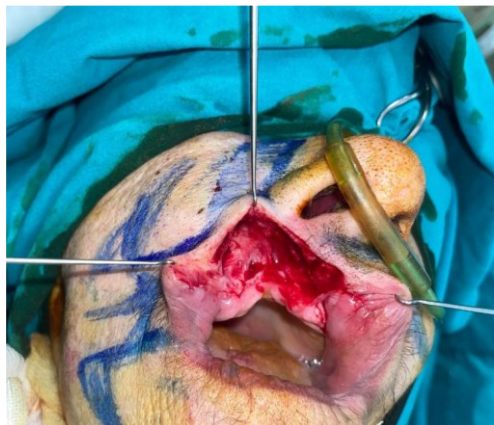


Figure 6. Intraoperative finding



Figure 7. Intraoperative finding



Figure 8. Intraoperative finding during reconstruction



Figure 9. Postoperative finding

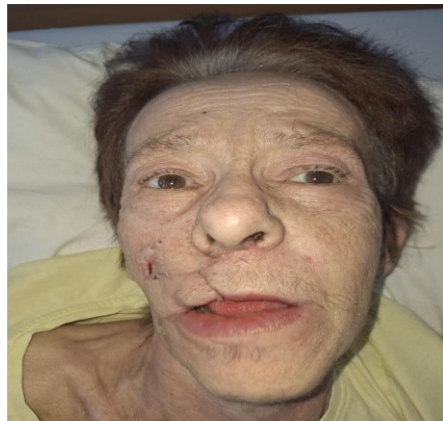


Figure 10. Postoperative finding after several days.<sup>10</sup>



Figure 11. Postoperative intraoral finding

### Discussion

Unintentional self-inflicted therapeutic error due to patients' improper application of medication (e.g. aspirin and derivatives) is quite common<sup>8-17</sup>. Most cases are caused by aspirin and derivatives when sucked on,<sup>6</sup> applied as a gel,<sup>7</sup> mouthwash,<sup>8</sup> powder<sup>9</sup> or as a tablet next to an aching tooth in an attempt to alleviate pain<sup>10-14</sup>. The low pH (3.5-5.0) of these products seems to be the origin of the mucosal damage. Chemical irritants cause oral mucosal damage via a variety of mechanisms such as direct damage via their acidic or alkaline nature. The organic and inorganic acids tend to bind with epithelium (tissue) proteins and denature the proteins of the cells leading to coagulative necrosis of the cells, with the coagulum tending to limit the penetration of the acid. Aspirin inhibits platelet function and has anticoagulant properties. Prolonged and excessive use can increase the risk of bleeding disorders and compromise blood circulation to vital organs and tissues. Necrosis occurs when blood supply is significantly impaired, leading to tissue death. Regardless of the cause, the clinical features of chemically induced traumatic ulceration are generally similar. In general, the more caustic the agent is and the longer the exposure, the greater the tissue damage. Chemically induced oral ulceration can affect any oral mucosal site but more commonly affects the labial and buccal mucosa. The severity of chemical oral burns usually ranges from mild to moderate lesions, however, sometimes they can result in life-threatening damage and residual.

Following exposure to the caustic agent there is immediate erythema and edema of the oral mucosa and gingiva, with later formation of white slough pseudo-membrane covering the underlying ulceration. The ulceration has an irregular border and bleeds easily. If there is involvement of the ductal openings of the major salivary glands a transient obstructive sialadenitis can arise<sup>18</sup>. Subsequent scarring of affected sites can cause permanent obstruction, chronic sialadenitis and require surgical excision of the gland<sup>19</sup>. The diagnosis of chemically induced oral ulceration is usually based upon clinical history and features. A history demonstrating chronological correspondence between a potential causative agent and the onset of the ulceration greatly aids diagnosis<sup>20</sup>.

Histopathological examination of lesional and perilesional tissue is rarely indicated unless it is difficult to obtain an adequate history (this may be intentionally unclear or confusing) or if there is a suspicion of malignancy or potential malignancy. The histopathology of chemically induced ulceration typically demonstrates areas of focal coagulative necrosis of the epithelium, ulceration, intra- and extra-cellular edema and a sub-epithelial acute inflammatory infiltrate.

The treatment of oral ulceration due to chemical trauma principally requires identification and removal of the toxic agents. Most chemical burns are characterized by mild to moderate tissue damage that heals spontaneously within seven to

15 days without scarring<sup>21</sup>, thus only palliative and symptomatic treatment such as gentle plaque control and rinsing with a topical anesthetic is required. In instances of more severe tissue damage, non-potent topical corticosteroids (e.g. triamcinolone) in a protective vehicle of carboxymethylcellulose may be helpful<sup>22</sup>. A bland diet may also be beneficial. Lesions occurring after extensive exposure to strong caustic agents may require local debridement and antibiotic therapy. Patients may present with symptoms such as discoloration, swelling, and pain in the upper lip area. The diagnosis involves a thorough medical history, physical examination, and, if necessary, imaging studies to assess blood flow and tissue viability. Preventing upper lip necrosis involves using aspirin according to recommended guidelines and under the supervision of healthcare professionals. Patients should be educated on the potential risks of aspirin abuse and the importance of seeking medical attention for any unusual symptoms. While upper lip necrosis specifically due to aspirin abuse is rare, it highlights the importance of responsible medication use. Healthcare providers should be vigilant in monitoring patients for potential adverse effects, and patients should adhere to prescribed dosages and seek medical advice if experiencing unusual symptoms.

## References

1. Jelovac D. Clinic for Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, University of Belgrade
2. Nikolić D. Department of Maxillofacial Surgery, Zemun Clinical Hospital Center, Belgrade
3. Oroz A. Department of Maxillofacial Surgery, Zemun Clinical Hospital Center, Belgrade
4. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:803-932.
5. Gandara-Rey JM, Diniz-Freitas M, Gandara-Vila P, Blanco-Carrion A, Garcia-Garcia A. Lesions of the oral mucosa in cocaine users who apply the drug topically. *Med Oral*. 2002;7:103-107.
6. Blanksma CJ, Brand HS. Cocaine abuse: orofacial manifestations and implications for dental treatment. *Int Dent J*. 2005;55:365-369.
7. Kapila YL, Kashani H. Cocaine-associated rapid gingival recession and dental erosion. A case report. *J Periodontol*. 1997;68:485-488.
8. Maron FS. Mucosal burn resulting from chewable aspirin: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1989;119:279-280.
9. Christensen JR. A soft tissue lesion related to salicylate treatment of juvenile rheumatoid arthritis: clinical report. *Pediatr Dent*. 1984;6:159-161.
10. Sapir S, Bimstein E. Cholinergic gel induced oral lesion: report of case. *J Clin Pediatr Dent*. 2000;24:103-106.
11. Glick GL, Chaffee RB Jr, Salkin LM, Vandersall DC. Oral mucosal chemical lesions associated with acetyl salicylic acid. Two case reports. *N Y State Dent J*. 1974;40:475-478.
12. Dellinger TM, Livingston HM. Aspirin burn of the oral cavity. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1107.
13. Kawashima Z, Flagg RH, Cox DE. Aspirin-induced oral lesion: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1975;91:130-131.
14. Scopp IW. From the casebook – aspirin burn. *N Y J Dent*. 1977;47:310.
15. Smith CJ. An approach to dealing with mucosal damage. *J Am Dent Assoc*. 1991;122:73-74.
16. Rawal SY, Claman LJ, Kalmar JR, Tatakis DN. Traumatic lesions of the gingiva: a case series. *J Periodontol*. 2004;75:762-769.
17. Buck IF, Zeff S, Kalnins L, Heiser RA, et al. The treatment of intraoral chemical burns. *J Oral Ther Pharmacol*. 1965;2:101-106.
18. Murdoch-Kinch CA, Mallatt ME, Miles DA. Oral mucosal injury caused by denture cleanser tablets: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80:756-758.
19. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. *Oral and maxillofacial pathology*. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 614-615.
20. Haring JI. Case #8. Chemical injury. *RDH*. 1996;16:12, 38.
21. Holmes RG, Chan DC, Singh BB. Chemical burn of the buccal mucosa. *Am J Dent*. 2004;17:219-220.
22. Baruchin AM, Lusting JP, Nahlieli O, et al. Burns of the oral mucosa. Report of 6 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 1991;19:94-96.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations



# Cervicogenic headache

**Vladimir Bošković<sup>1\*</sup>, Armin Korać<sup>2\*</sup>, Milija Mijajlović<sup>1,3\*</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Neurology clinic, Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

<sup>3</sup>Neurology clinic, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

\*Correspondence should be addressed to Milija Mijajlović (milijamijajlovic@yahoo.com) \*The authors have equally contributed to the work and are both considered first authors.

## Abstract

Cervicogenic headache is a type of secondary headache that affects 0.17-4% of the general population and is defined by a primary lesion in the cervical spine with a painful syndrome in the head and/or facial area. It is characterized by unilateral pain on the side of the primary lesion in the neck, with variable accompanying symptoms that may pose a differential diagnostic challenge compared to other types of headaches. The most widely accepted mechanism of this headache's onset is the propagation of pain from the neck to the structures of the head, sometimes even to the face, due to the convergence of afferent neurons originating from the C1-C3 spinal nerves and nociceptive fibers of the trigeminal nerve in the trigeminocervical complex. Since most of the clinical characteristics of this headache are nonspecific, in the absence of a clear chronological connection to a lesion in the cervical spine, imaging or targeted nerve blockade is required to establish a diagnosis. The response to pharmacotherapy is often modest, and therapeutic methods include physical therapy, periodic injections of analgesics and/or corticosteroids into the joints of the cervical vertebrae or their associated nerves, as well as neurosurgical methods such as radiofrequency ablation and nerve decompression.

**Keywords:** headache, cervical spine, referred pain, therapy

# Cervikogena glavobolja

## Sažetak

Cervikogena glavobolja predstavlja vrstu sekundarne glavobolje koja zahvata 0,17-4% opšte populacije i definiše je primarna lezija u vratnom delu kičme sa bolnim sindromom u području glave i/ili lica. Karakteriše se unilateralnim bolom na strani primarne lezije vrata uz varijabilne prateće simptome koji mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na druge vrste glavobolje. Najšire prihvaćeni mehanizam nastanka ove glavobolje je propagacija bola iz vrata na strukture glave, nekada i lica usled konvergencije aferentnih neurona porekla C1-C3 spinalnih nerava i nociceptivnih vlakana n.trigeminusa u trigeminocervikalnom kompleksu. Budući da je većina kliničkih karakteristika ove glavobolje nespecifična, u odsustvu jasne hronološke povezanosti sa lezijom cervikalnog dela kičmenog stuba, zahteva primenu imidžinga ili pak ciljane nervne blokade kako bi se postavila dijagnoza. Odgovor na farmakoterapiju je često skroman, a terapijske metode uključuju fizikalnu terapiju, periodične injekcije analgetika i/ili kortikosteroida u zglobove vratnih pršljenova ili pripadajućih nerava, kao i neurohirurške metode radiofrekventne ablacije i nervne dekompresije.

**Ključne reči:** glavobolja, vratna kičma, preneseni bol, terapija

## Uvod

Povezanost glavobolje i cervikalne kičme je odavno poznata i dokumentovana, međutim, koncept cervikogene glavobolje kao bolnog sindroma glave i lica je prepoznat poslednje četiri decenije. Cervikogena glavobolja je vrsta sekundarne glavobolje. Kao poseban entitet izdvojena je nakon Stjastadove publikacije serije pacijenata sa glavoboljom koja se pogoršava pokretima vrata<sup>1</sup>. Uz izvesne dopune

dijagnostičkih kriterijuma, 2004. godine cervikogena glavobolja je kao zaseban entitet uvrštena u drugo izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolje<sup>2</sup>. To je najčešće unilateralna, neprobadajuća glavobolja izazvana nociceptivnim uzrokom u gornjem delu vratne kičme. Ovaj, ne tako redak bolni sindrom je rekurentnog ili hroničnog karaktera, a pored provokacije bola pokretima vrata se karakteriše i smanjenim obimom pokreta vrata. Smatra se da je bol izazivan iritacijom ili oštećenjem cervikalnih struktura koje su inervisane gornjim cervikalnim nervima (C1, C2 i C3). Iako je uzrok bola u vratu, bolne regije su istostrani regioni glave i lica što se objašnjava propagacijom bola usled kovergencije nociceptivnih vlakana pomenutih cervikalnih nerava i n.trigeminusa u trigeminocervikalnom kompleksu.

Ovaj rad za cilj ima sumaciju do sada poznatih informacija o cervikogenoj glavobolji kao vrsti sekundarne glavobolje.

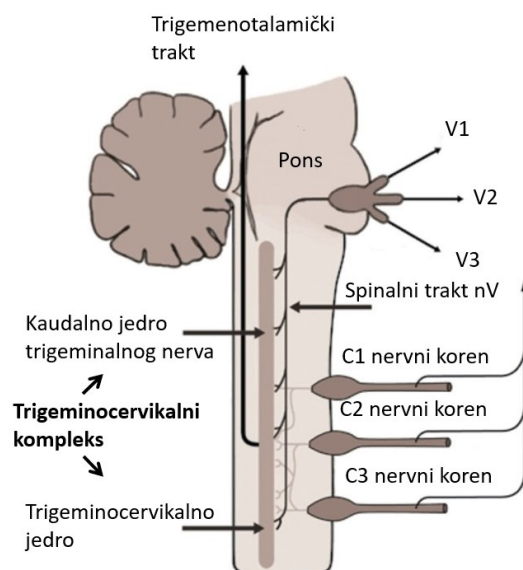
### Etiopatogeneza

Već u prvom originalnom opisu ove glavobolje O. Stjaastad je terminom „cervikogena“ naglasio sumnju da je uzrok bola u vratu, koju je klinički potvrdio olakšanjem ili prestankom bola nakon aplikovanja lokalnih anestetičkih blokova kod većine pacijenata<sup>3</sup>. CG je vrsta prenesonog bola iz cervikalnih koštanih i mekotivnih struktura koje su inervisane prvim, drugim i trećim cervikalnim spinalnim nervima (C1, C2 i C3). Različiti patološki procesi ove regiji mogu biti uzrok bola (Tabela 1).

Tabela 1. Etiologija uzroka cervikogene glavobolje prema ICHD-3<sup>2</sup>.

| U potpunosti ispunjavaju kriterijume za kauzaciju CG | Mogu ispunjavati kriterijume za kauzaciju CG |
|--|--|
| 1. Tumor   | 1. Cervikalna spondiloza                     |
| 2. Frakture  | 2. Osteohondritis                            |
| 3. Infekcije   |  |
| 4. Reumatoidni artritis sa visokocervikalnom lezijom |  |

U prenošenju nociceptivnih impulsa glavnu ulogu ima trigeminocervikalni kompleks. Danas najšire prihvaćen mehanizam nastanka ove glavobolje kojim se objašnjavam transfer visoko-cervikalnog bola na strukture glave i lica je konvergencija aferentnih vlakana porekla C1-C3 spinalnih nerava i nociceptivnih aferentnih vlakana n.trigeminusa u njegovom kaudalnom jedru formirajući neurone drugog reda<sup>4-6</sup>.



Slika 1. Mehanizam prenosa bola iz cervikalne kičme prema glavi. Prikazana su aferentna nociceptivna vlakna trigeminalnog nerva i gornja 3 cervikalna spinalna nerva i njihova konvergencija u trigeminocervikalnom jedru<sup>7</sup>.

Smatra se da spinalni nervi ispod C3 segmenta ne mogu doprineti razvoju cervikogene glavobolje<sup>6</sup>. U novijim studijama u japanskoj populaciji opisani su slučajevi u kojima bolni signali porekla nižih vratnih korenova mogu biti pretpostavljeni uzrok pojave cervikogenih glavobolja, sa mogućim varijacijama u komunikaciji spinotalamičkog i trigeminospinalnog puta<sup>8-10</sup> (Slika 1). Cervikogena glavobolja klinički može ličiti na migrenu u kojoj takođe postoji konvergencija vlakana u trigeminospinalnom kompleksu. U cervikogenoj glavobolji nisu dokazane povišene vrednosti CGRP (*Calcitonin gene-related peptide*), što ukazuje da ne deli druge patofiziološke mehanizme migrene<sup>11</sup>.

### Epidemiologija

Prevalencija cervikogenih glavobolja značajno varira u različitim studijama, u zavisnosti od korištenih kriterijuma, i varira od 0,17% do 4.1%. U studijama koje koriste IHS2 kriterijume, prevalencija u opštoj populaciji je 1%<sup>12</sup>, ali je značajno veća među pacijentima u centrima za lečenje teških oblika glavobolja i čini 17,5% glavobolja u ovoj grupi<sup>13-15</sup>. Nastanak je najčešće u četvrtoj deceniji, sa uravnoteženom pojavom među polovima.

### Klinička slika

CG se najčešće prezentuje simptomima hronične unilateralne glavobolje. Bol u vratu i potiljačnom regionu glave uglavnom prethodi širenju u istostrani čeonoslepoočni region koji je najčešća lokalizacija prenesenog bola. Nekada se bol prenosi i u orbitalni predeo. Bol u vratu je često prisutan, ali nije neophodan za dijagnozu i neki pacijenti ne prijavljuju bol ispod potiljka. CG karakteriše prezistentan, dubok, stezajući ili čupajući bol koji nema karakteristike pulsirajućeg. Provocira se pokretima i nefiziološkim položajem vrata, a tegobe olakšava mirovanje. Bol nema tendenciju da menja stranu između napada, ni tokom napada, ali se u težim formama može propagirati u okolna područja pa i na suprotnu stranu glave ili lica, kada se pažljivom anamnezom može saznati o inicijalnoj lateralizaciji bola. Iako nisu specifični za ovu vrstu glavobolje, mogući su i propratni autonomni fenomeni (crvenilo, suženje očiju i nosa), ili migreniformni fenomeni poput fotofobije, fonofobije i mučnine usled aktivacije trigeminalnog kaudalnog jedra<sup>16</sup>. Ključna karakteristika ove glavobolje je ograničenost obima pokreta vrata i postojanje protektivnog položaja sa izbegavajućim ponašanjem poput pažljivog okretanja nakon dozivanja i ovakvo ponašanje treba pobuditi pažnju ispitivača na moguć uzrok bola u vratu. Opisane restrikcije pokreta značajno koreliraju sa frekvencijom pojave glavobolje i pridruženoj onesposobljenosti<sup>17</sup>. Na početku prirodnog toka bol se javlja intermitentno, a u kasnijim fazama može biti konstantan i poprimiti karakter hronične glavobolje.

### Dijagnoza

Treće izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja kao dijagnostičke kriterijume navodi postojanje klinički i/ili neuroradiološki dokazane lezije visoke vratne kičme za koju se zna da može biti uzrok glavobolje i minimum dva pozitivna dodatna kriterijuma od sledećih: 1) pojava glavobolje je vremenski povezana sa nastankom cervikalnog poremećaja ili pojavom lezije 2) glavobolja se poboljšava ili prestaje sa poboljšanjem cervikalnog poremećaja, 3) obim pokreta u vratu je smanjen, a pogoršanje glavobolje se izaziva provokacionim manevrima i 4) glavobolja prestaje nakon dijagnostičke blokade cervikalnih struktura i nerava<sup>4</sup>. Dakle, ova klasifikacija zahteva prisustvo glavobolje, prisustvo cervikalne patologije koja za koje je poznato da može izazvati glavobolju i dokaz kauzacije. U komentarima ove klasifikacije tumori, frakture, infekcije i reumatoidni artritis gornjeg dela cervikalne kičme ne mogu se formalno smatrati uzrocima glavobolje, ali se i pored toga prihvataju u individualnim slučajevima. Cervikalna spondilozita i osteohondritis se mogu smatrati validnim uzrokom cervikogene glavobolje, takođe u individualnim slučajevima.

## Klinički pregled

Iako klinički pregled može biti od većeg značaja u ovoj vrsti glavobolje u odnosu na druge, naročito primarne, dosadašnje studije ukazuju na nisku dijagnostičku vrednost fizikalnog nalaza vrata kod pacijenata sa cervikalnom glavoboljom. Prvi dijagnostički kriterijumi Internacionalne radne grupe za cervikogenu glavobolje (Cervicogenic Headache International Study Group) bili su skoro u potpunosti zasnovani na fizikalnom nalazu, ističući sledeće karakteristike: provokaciju bola pokretom ili spoljašnjim pritiskom gornjeg cervikalnog ili okcipitalnog regiona; protektivno pozicioniranje glave sa "čudnim" položajem i restrikciju pokreta vrata za najmanje 10 stepeni na zahvaćenoj strani<sup>17</sup>. Smanjen obim pokreta, naročito u fleksionom-rotacionom testu ima kliničku važnost, i može biti od koristi u diferenciranju propratnog bola u vratu kod migrenskih glavobolja od cervikogene glavobolje. Osetljivost miofascijalnih provocirajućih tačaka biti prisutan u ipsilateralnom subokcipitalnom, cervikalnom ili regionima ramena sa mogućom provokacijom prenesenog bola u regione glave ili lica nakon fizičke stimulacije<sup>18</sup>.

## Radiološke metode

Dopunske imidžing metode poput CT ili MR pregleda cervikalne kičme mogu doprineti postavljanju dijagnoze. Ovim pregledom se može vizuelizovati hipertrofija fasetnih zglobova, degeneracija intervertebralnog diska, kompenzatorno zadebljanje ligamenata, kompresija dure ili nervnih korenova<sup>18</sup>. Iako uspešne u detekciji cervikalnih lezija identifikacija kauzalnosti između specifične lezije i bolnog sindroma ne nosi visoku specifičnost<sup>17</sup>, ali pruža značajne informacije u isključivanju alternativnih dijagnoza poput disekcije vertebralne arterije, aneurizmi i mijelopatije. Novije studije ukazuju da bi korisna imidžing metoda mogao biti SPECT-CT koji relativno uspešno identifikuje lezije zglobova koje bi mogle dovesti do cervikalne glavobolje, a pacijenti kojima je na osnovu ove metode primenjena ciljana terapijska blokada su pokazali značajnu stopu poboljšanja u odnosu na pacijente kod kojih nije rađen SPECT-CT ili kod kojih ovom metodom nije detektovana lezija<sup>19</sup>.

## Dijagnostička blokada nerva

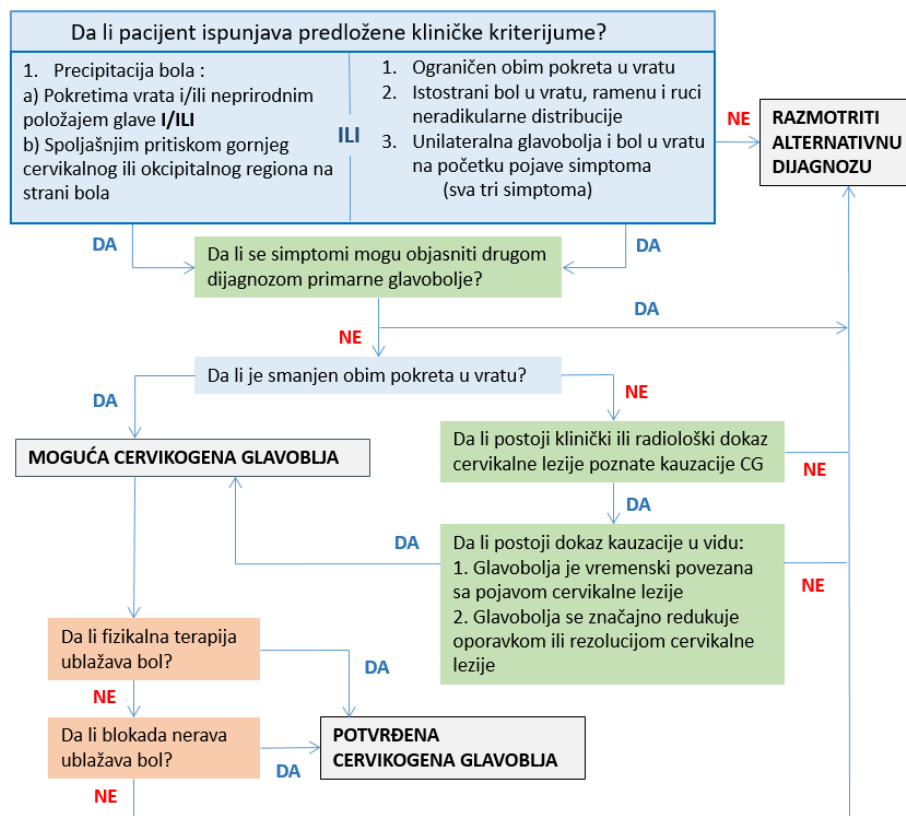
Lokalna blokada nerava anestheticima se pokazala korisnom dijagnostičko-terapijskom metodom za detekciju postojanja vratnog porekla cervikalnih glavobolja, a ima i lokalizacioni značaj. Najčešći zglob čijom blokadom dolazi do prestanka bola je C2-C3 zigapofizijalni zglob, sa pozitivnim efektom u oko 60% slučajeva, dok se blokadom lateralnog atlanto-aksijalnog i C3-C4 zigapofizijalnog zgloba dobija dijagnostički odgovor u 6-7% slučajeva. Budući da je velika učestalost bola porekla C2-C3 zigapofizijalnog zgloba, a da je procedura blokade relativno bezbedna, primena iste bi se mogla smatrati veoma korisnom u dijagnostici ovog tipa glavobolje (Slika 2)<sup>20,21</sup>.

## Terapija

Uprkos značajnim pomacima u dijagnostici i razumevanju cervikogenih glavobolja tokom poslednjih decenija, relativno mali broj terapijskih mogućnosti se pokazao efikasnim.

## Fizikalna terapija

Fizikalna terapija je široko dostupan modalitet lečenja koji u ovoj vrsti glavobolje ima značajan terapijski benefit. S obzirom na njenu neinvazivost, predstavlja metodu prvog izbora u lečenju pacijenata sa CG. Različiti modaliteti ovog terapijskog pristupa uključuju manuelne metode relaksacije mišića, specifične vežbe statičkog i dinamičkog istezanja i kineziterapiju usredsređenu na mišiće vrata i ramena<sup>22</sup>.



Slika 2: Dijagnostički algoritam za cervikogenu glavobolju koji inkorporira kliničke karakteristike (plavi kvadrati), kriterijume kauzacije (zeleni kvadrati) i dijagnostičko-terapijske metode (crveni kvadrati). Krajnje odrednice su moguća cervikogena glavobolja, potvrđena cervikogena glavobolja i alternativna dijagnoza. Potvrđena dijagnoza cervikogene glavobolje ovim algoritmom ispitivanja ispunjava ICHD-3 kriterijume<sup>18</sup>.

## Farmakoterapija

Uprkos nedostatku kliničkih studija o efikasnosti specifične medikamentozne terapije, analgetici i lekovi koji utiču na perifernu nocicepciju i neuropatski bol su pokazali kliničku efikasnost u CG. Nekoliko grupa lekova se koristi: NSAIL, miorelaksansi (tinazidin, baklofen), antidepresivi (duloksetin) i antiepileptici (pregabalin i gabapentin)<sup>23</sup>. Studija koja je ispitivala uticaj pregabalina na cervikogenu glavobolju navodi značajnu redukciju dana sa glavoboljom (sa 26 na 16 mesečno)<sup>19,24</sup>.

U slučaju neuspeha fizikalne terapije pribegava se blokadi nerava perkutanom injekcijama anestetika i kortikosteroida, ili radiofrekventnoj neurotomiji koji kod najvećeg broja težih pacijenata daju zadovoljavajući terapijski odgovor. Kao poslednja terapijska opcija, može se pribeci hirurškom lečenju, najčešće u vidu dekompresije nerava ili nervnih korenova, posle čega značajan broj pacijenata navodi poboljšanje ili potpun prekid tegoba<sup>16,22</sup>.

## Perkutane injekcije

Meta perkutanih injekcija kortikosteroida ili anestetika može biti zglob za koji je utvrđeno da je poreklo bola u sklopu cervikogenih glavobolja, što je duži niz godina razmatrano kao mogući terapijski pristup. Najnovije studije sugerišu, da ova vrsta terapije može predstavljati zadovoljavajuće terapijsko rešenje u oko polovine bolesnika sa teškim oblicima cervikogenih glavobolja<sup>25,26</sup>. Pored toga, perkutanom injekcijama se mogu targetirati i nervi, korenovi nerava, ganglioni i nervni pleksusi. Ciljana blokada n. occipitalis major-a je pokazala poboljšanje simptoma kod značajnog broja pacijenata i može predstavljati i jedinu terapiju kod pacijenata kod kojih je efikasna duži vremenski period<sup>27,28</sup>. Dijagnostička specifičnost ove procedure je niska budući da ovaj nerv senzitivno inervise po-

glavinu, a ne strukture vrata zbog čega njegova blokada ne ukazuje na cervikalno poreklo bola, pa se efikasnost ove terapije pripisuje njenom poznatom neuro-modulatornom efektu koji ostvaruje i u lečenju pacijenata sa migrenom<sup>8,22</sup>. Dodatno, jedna skorašnja studija ukazuje na mogućnost istovremene blokade dorzalnog ganglion C2 korena, trećeg okcipitalnog nerva i medijalne grane C3 korena interfascijalnim pristupom samo jednim ubodom igle. Blokada više nerava od značaja u cervikogenoj glavobolji i odsustvo neželjenih efekata, predlaže ovaj terapijski modalitet kao opciju u budućnosti<sup>29</sup>. Perkutane injekcije botulinskim toksinom se nisu pokazale efikasnim u terapiji cervikogenih glavobolja<sup>30</sup>.

### Radiofrekventna neurotomija

Radiofrekventna neurotomija predstavlja perkutanu intervenciju koagulacione degeneracije nervnih vlakana pulsevima radio talasa. Primena ove procedure predstavlja trajniju alternativu prethodno pomenutoj nervnoj blokadi u vidu jednostavne, brze i bezbedne procedure, efikasne kod preko 80% pacijenata kojima je prethodno pravilno lokalizovan uzrok bola. Za razliku od nervne blokade koju je neophodno ponoviti u intervalima od 1-3 meseca, terapijska efikasnost radiofrekventne neurotomije može trajati i više godina<sup>8,30</sup>.

### Zaključak

Cervikogena glavobolja je relativno česta glavobolja čiji je nociceptivni uzrok u vratu. Iako je koncept cervikogene glavobolje poznat već nekoliko decenija, dijagnostički kriterijumi i terapijski modaliteti se i dalje menjaju i unapređuju. Kod pacijenata sa cervikogenom glavoboljom su često potrebne dijagnostičke procedure koje nisu uobičajeni dijagnostički postupak u ostalim glavoboljama, zbog čega zahteva multidisciplinarni pristup u postavljanju dijagnoze i lečenju. U radu je prikazan sistematizovan pregled literature i sumacija najnovijih informacija o ovoj glavobolji, kao i praktičan pristup selekcije pacijenata na osnovu kliničke slike i fizikalnog nalaza koji bi mogli da se razmotre kao kandidati za interventne procedure poput lokalnih anestetičkih blokova. Uprkos tome, razuman je stepeničast terapijski pristup uključujući pre svega metode fizikalne i farmakoterapije, a u slučaju terapijskog neuspeha različite interventne procedure, nervne blokade i neurohirurške metode lečenja.

### Literatura

1. Arimura H. Correlation between molecular size and interferon-inducing activity of poly I:C. *Acta Virol.* 1975;19(6):457-66.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
3. Geigy R, Jenni L, Kauffmann M, Onyango RJ, Weiss N. Identification of T. brucei-subgroup strains isolated from game. *Acta Trop.* 1975;32(3):190-205.
4. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003; 126: 1801-13.
5. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002; 125: 1496-1509.
6. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: An assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment *Lancet Neurol.* 2009;8:959-68
7. Gondo G, Watanabe T, Kawada J, Tanaka M, Yamamoto K, Tanaka S, et al A case of cervicogenic headache caused by C5 nerve root derived schwannoma: Case report *Cephalalgia.* 2017;37:902-5
8. Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. The clinical features, risk factors, and surgical treatment of cervicogenic headache in patients with cervical spine disorders requiring surgery *Headache.* 2017;57:1109-17
9. Kawabori MH, K, Yano S, Iwasaki Y. Cervicogenic headache caused by lower cervical spondylosis *No Shinkei Geka.* 2009;37:491-5
10. Frese A, Schilgen M, Edvinsson L, Frandsen E, Evers S. Calcitonin gene-related peptide in cervicogenic headache. *Cephalalgia.* 2005 Sep;25(9):700-3.
11. Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, Breivik H, Grønbaek E. "Cervicogenic" headache. An hypothesis. *Cephalalgia.* 1983 Dec;3(4):249-56.
12. Sjaastad O. Cervicogenic headache: comparison with migraine without aura; Vågå study. *Cephalalgia.* 2008 Jul;28 Suppl 1:18-20.

## Cervicogenic headache

13. Knackstedt H, Bansevicius D, Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Cervicogenic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2010 Dec;30(12):1468-76.
14. Evers S. Comparison of cervicogenic headache with migraine. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28 Suppl 1:16-7.
15. Biondi DM. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Apr;105(4 Suppl 2):16S-22S.
16. Vavrek D, Haas M, Peterson D. Physical examination and self-reported pain outcomes from a randomized trial on chronic cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther*. 2010;33(5):338-48.
17. Cooper WM, Masih Amit K. "Chapter 16 - Cervicogenic Headache." *Headache and Migraine Biology and Management*. Elsevier 2015;203-12.
18. Cho PG, Kim TW, Ji GY, Park SH, Yun MJ, Shin DA. Diagnostic Value of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography Scans with Tc-99m HDP in Cervicogenic Headache. *J Clin Med*. 2020 Feb 2;9(2):399.
19. Govind J, Bogduk N. Sources of Cervicogenic Headache Among the Upper Cervical Synovial Joints. *Pain Med*. 2022 May 30;23(6):1059-1065.
20. Hurley RW, Adams MCB, Barad M, Bhaskar A, Bhatia A, Chadwick A, Deer TR, Hah J, Hooten WM, Kisson NR, Lee DW, McCormick Z, Moon JY, Narouze S, Provenzano DA, Schneider BJ, van Eerd M, Van Zundert J, Wallace MS, Wilson SM, Zhao Z, Cohen SP. Consensus practice guidelines on interventions for cervical spine (facet) joint pain from a multispecialty international working group. *Reg Anesth Pain Med*. 2022;47(1):3-59.
21. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. 2016;36(12):1134-1142.
22. Xiao H, Peng B, Ma K, Huang D, Liu X, Lu Y, Liu Q, Lu L, Liu J, Li Y, Song T, Tao W, Shen W, Yang X, Wang L, Zhang X, Zhuang Z, Liu H, Liu Y. The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): Expert Consensus on the Cervicogenic Headache. *Pain Res Manag*. 2019;2019:9617280.
23. Chitsantikul P, Becker WJ. Treatment of Cervicogenic Headache: New Insights on the Treatment of Pain in the Neck. *Can J Neurol Sci*. 2015;42(6):357-9.
24. Ferch RD, Zhang T, Bogduk N. Athrodesis of the lateral atlanto-axial joint for the relief of neck pain and cervicogenic headache. *Pain Med*. 2024 Mar 1;25(3):203-210.
25. Appeadu M, Miranda-Cantellops N, Mays B, Carino Mason Renee, Reynolds J, Samarakoon T, Price C, Monteith Sreen. The Effectiveness of Intraarticular Cervical Facet Steroid Injections in the Treatment of Cervicogenic Headache: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2022;25(6):459-470.
26. Austin M, Hinson MR. Occipital Nerve Block. 2023 Apr 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
27. Chowdhury D, Datta D, Mundra A. Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review. *Neurol India*. 2021 Mar-Apr;69(Supplement):S228-S256.
28. Ma D, Maimaitimin A, Wang Y. A Novel Ultrasound-Guided "Three in One" Approach Plus Interfascial Plane Blocks for the Treatment of Cervicogenic Headache. *Local Reg Anesth*. 2024;17:1-8.
29. Roland SB, Pripp AH, Msomphora MR, Kvarstein G. The efficacy of botulinum toxin A treatment for tension-type or cervicogenic headache: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Scand J Pain*. 2021;21(4):635-652.
30. Ekhtator C, Urbi A, Nduma BN, Ambe S, Fonkem E. Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation and Epidural Steroid Injection for Management of Cervicogenic Headaches and Neck Pain: Meta-Analysis and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(2):e34932.

**Publisher's Note** Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations