

DRUŠTVO LEKARA URGENTNE MEDICINE SRBIJE
SERBIAN SOCIETY OF EMERGENCY PHYSICIANS
ISSN 2466-2992 (Online)

see
journal
of emergency and disaster medicine



Background picture: www.conceptseating.com

Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine

Open Access Journal of Serbian Society of Emergency Physicians

No. 1/2024

Vlasnik i izdavač/Owner and publisher:
Društvo lekara urgentne medicine Srbije/Serbian Society of Emergency Physicians

Web: www.seejournal.rs
E-mail: seejournal.office@gmail.com

STRATEGIC PARTNER



INTERNATIONAL CENTRE FOR EXCELLENCE IN EMERGENCY MEDICINE



CENTRE FOR EXCELLENCE IN EMERGENCY MEDICINE

We are proud to introduce the International Centre for Excellence in Emergency Medicine (CEEM)! We aim to provide solutions for the more experienced healthcare practitioner in dealing with often ignored or forgotten issues pertinent to the successful rendition of high-quality care, such as patient safety issues, critical clinical thinking and Emergency Department/ Centre Management.

Go to www.ceem.info or email info@ceem.info to find out more about our incredibly beneficial opportunities.

In association with:



Universitäres
NOTFALL
ZENTRUM
Erwachsene

INTERNATIONAL CENTRE FOR
EXCELLENCE IN EMERGENCY MEDICINE



Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine
Open Access Journal of Serbian Society of Emergency Physicians
Volumen IX, ISSN 2466-2992 (Online), broj 1/2024

UREDNIŠTVO

Glavni i odgovorni urednik

Prim. dr Milan Đorđević

Pomoćnik glavnog i odgovornog urednika

Acc. spec. prim. dr Tatjana Rajković

Stalni saradnik Uredništva

Assist. Prof. Dr sci. med. Togay Evrin (Turska)

Tehnički urednik

Prim. dr Miljan Jović

UREĐIVAČKI ODBOR

Prim. dr Saša Ignjatijević

dr Milan Elenkov

dr Tatjana Mičić

dr Dušica Janković

dr Biljana Radisavljević

dr Ivana Ilić

dr Marija Živković

dr Sanela Radisavljević

NAUČNI ODBOR

Predsednik: Prof. dr Milan Pavlović

Članovi

Prof. dr Aleksandar Pavlović

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Miloje Tomašević

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Radmilo Janković

Prof. dr Željko Laušević

Prof. dr Vladimir Bašćarević

Doc. dr Snežana Manojlović

Prim. dr. sci. Vladimir Mitov

Asist. dr Milan Dobrić

Acc. spec. Prim. dr Tatjana Rajković

MEĐUNARODNI NAUČNI ODBOR

President: Prof. dr Aristomenis Exadaktylos, MD, PhD, FACEP (Switzerland)

Prof. dr Viktor Švigelj (Slovenia)

Prof. dr Zoka Milan, (United Kingdom)

Prof. dr Tyson Welzel (South Africa)

Prof. dr Costas Bachtis (Greece)

Prof. dr Heinz Kuderna (Austria)

Prof. dr Roberta Petrino, (Italy)

Prof. dr Masimiliano Sorbello (Italy)

Prof. dr Vesna Paver Eržen (Slovenia)

Prof. dr Emmanouil Pikoulis (Greece)

Katrin Hruska, MD (Sweden)

LEKTORI

Lektor za srpski jezik

Prof. Zorica Ignjatijević

Lektor za engleski jezik

Prof. Suzana Popovic Ickovski

VLASNIK I IZDAVAČ

Društvo lekara urgentne medicine Srbije

Bulevar Nemanjića 19/33,

18000 Niš

Časopis izlazi dva puta godišnje kao Open Access Journal na stranici www.seejournal.rs

Adresa uredništva

seejournal.office@gmail.com

www.seejournal.rs

Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine
OpenAccess Journal of Serbian Society of Emergency Physicians
Volume IX, ISSN 2466-2992 (Online), No. 1/2024

EDITORIAL

Editor-in-chief

Milan Đorđević, MD, Primarius

Associate Editor

Acc. spec. Tatjana Rajković, MD, Primarius

Editor Associate

Assist. Prof. Togay Evrin, MD, PhD (Turkey)

Technical Editor

Miljan Jović, MD, Primarius

EDITORIAL BOARD

Saša Ignjatijević, MD, Primarius

Milan Elenkov, MD

Tatjana Mičić, MD

Dušica Janković, MD

Biljana Radisavljević, MD

Ivana Ilić, MD

Marija Živković, MD

Sanela Radisavljević, MD

SCIENTIFIC BOARD

President: Prof. dr Milan Pavlović

Members

Prof. dr Aleksandar Pavlović

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Miloje Tomašević

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Radmilo Janković

Prof. dr Željko Laušević

Prof. dr Vladimir Bašcarević

Doc. dr Snežana Manojlović

Prim. dr. sci. Vladimir Mitov

Asist. dr Milan Dobrić

Acc. spec. Prim. dr Tatjana Rajković

INTERNATIONAL SCIENTIFIC BOARD

President: Prof. Aristomenis Exadaktylos, MD, PhD, FACEP (Switzerland)

Members

Prof. dr Viktor Švigelj (Slovenia)

Prof. dr Zoka Milan, (United Kingdom)

Prof. dr Tyson Welzel (South Africa)

Prof. dr Costas Bachtis (Greece)

Prof. dr Heinz Kuderna (Austria)

Prof. dr Roberta Petrino, (Italy)

Prof. dr Masimiliano Sorbello (Italy)

Prof. dr Vesna Paver Eržen (Slovenia)

Prof. dr Emmanouil Pikoulis (Greece)

Katrin Hruska, MD (Sweden)

PROOFREADERS

Serbian language

Prof. Zorica Ignjatijević

English language

Prof. Suzana Popovic Ickovski

OWNER AND PUBLISHER

Serbian Society of Emergency Physicians

Bulevar Nemanjića 19/33,

18000 Niš

The journal is published two times a year as an Open Access Journal on www.seejournal.rs

Editorial address

seejournal.office@gmail.com

www.seejournal.rs

seejournal.office@gmail.com

www.seejournal.rs

S A D R Ź A J / CONTENTS

PREGLEDNI RADOVI / REVIEW ARTICLES

Miloš MILOJKOVIĆ, M. Stanković, B. Ilić, A. Jovanović, N. Đorđević, S. Stevanović, S. Ignjatijević, T. Rajković, D. Milenković, M. Đorđević, D. Nastasijević, E. Videnović, M. Cekić, I. Đorđević, D. Stanojević

POSTOPERATIVNI TORAKOTOMIJSKI BOL..... 8
POSTOPERATIVE THORACOTOMY PAIN

Nevena DIMITRIJEVIĆ MILEV, Ivana Ninković

SINKOPA – URGENTNI PRISTUP DIJAGNOSTICI I TERAPIJI..... 18
SYNCOPE – EMERGENCY APPROACH TO DIAGNOSIS AND THERAPY

Milan ELENKOV, Dragana MILUTINOVIĆ, Dušica JANKOVIĆ, Vesna MARJANOVIĆ

NOVINE U PRISTUPU SEPSI U URGENTNIM CENTRIMA I PRIJEMNO TRIJAŽNIM ODELJENJIMA OPŠTIH BOLNICA..... 31
NOVELTIES IN THE APPROACH TO SEPSIS IN EMERGENCY CENTERS AND EMERGENCY DEPARTMENTS IN GENERAL HOSPITALS

PRIKAZI SLUČAJEVA / CASE REPORTS

Milan ĐORĐEVIĆ, Dušica JANKOVIĆ

NEKROTIZUJUĆI MIOZITIS - RETKO ALI PO ŽIVOT POTENCIJALNO OPASNO URGENTNO STANJE - PRIKAZ SLUČAJA..... 44
NECROTIZING MYOSITIS - A RARE BUT POTENTIALLY LIFE-THREATENING EMERGENCY - CASE REPORT

UPUTSTVO SARADNICIMA..... 54

GUIDELINES TO AUTHORS FOR MANUSCRIPT PREPARATION..... 58

UDK 617.54-089.168:616.8-009.7
COBISS.SR-ID 149159689

ISSN 2466-2992 (Online) (2024) br. 1, p. 8-17

POSTOPERATIVNI TORAKOTOMIJSKI BOL

POSTOPERATIVE THORACOTOMY PAIN

Milojković M¹, Stanković M¹, Ilić B¹, Jovanović A¹, Đorđević N¹, Stevanović S¹, Ignjatijević S², Rajković T², Milenković D², Đorđević M², Nastasijević D³, Videnović E³, Cekić M³, Đorđević I³, Stanojević D⁴

¹ UKC Niš, Klinika za Grudnu hirurgiju, ²UKC Niš, Urgentni centar,

³ UKC Niš, Klinika za pulmologiju, ⁴Specijalna bolnica Sokobanja

Sažetak: UVOD. Adekvatna kontrola bola u ranom razdoblju nakon torakotomije jedan je od najbitnijih načina sprečavanja respiratornih komplikacija i postizanja bržeg funkcionalnog oporavka nakon torakohirurških intervencija. Bol nakon torakalnih zahvata može se pojaviti u više od 70% pacijenata, kontinuirano se pogoršava disanjem.

CILJ RADA je da ukaze na potencijalne uzročnike postoperativnog torakotomijskog bola.

REZULTATI i DISKUSIJA. Postorakotomijski bol pogađa 30% – 50% torakotomisanih pacijenata. Glavni izvor bola nakon torakotomije verovatno nasataje zbog povrede interkostalnih živaca. Smatra se da modifikovane hirurške tehnike imaju za cilj smanjenje traumatske povrede interkostalnog živca uz multimodalni pristup lečenja postorakotomijskog bola. Bol nakon torakotomije proizlazi iz nociceptivnih i neuropatskih mehanizama koji potiču od somatskih i visceralnih aferenata.

Traumatični proces torakotomijskog hirurškog pristupa podrazumeva rezanje mišića, odvajanje rebara uz upotrebu retraktora tokom postupka pristupa torakalnom kavumu, a očekuje se da će se akutna bol pojaviti nakon operacije zbog oštećenja interkostalnih živaca, zbog razmicanja-uvlačenja, resekcije ili frakture rebara, iščašenja kostovertebralnih zglobova, povreda / ili iritacije pleure. Loše kontrolisana bol nakon torakotomije može dovesti do povećanja rizika od komplikacija poput kolapsa pluća i infekcija zbog promenjenih mehaničkih funkcija pluća i neusklađenosti perfuzijske ventilacije. Rizik od respiratornih komplikacija nakon torakotomije kreće se između 15% i 32,5%. Pravilno lečenje akutnog postoperativnog grudno hirurškog bola nakon torakotomije različitim tehnikama može pomoći u sprečavanju ovih komplikacija, a takođe može se smanjiti i razvoj hroničnog bola.

ZAKLJUČAK. Modifikovane hirurške tehnike uz multimodalni pristup u lečenju postorakotomijskog bola imaju za cilj smanjenje traumatske povrede interkostalnog živca a samim tim sprečavaju nastanak potencijalnih respiratornih komplikacija kod grudno hirurških bolesnika.

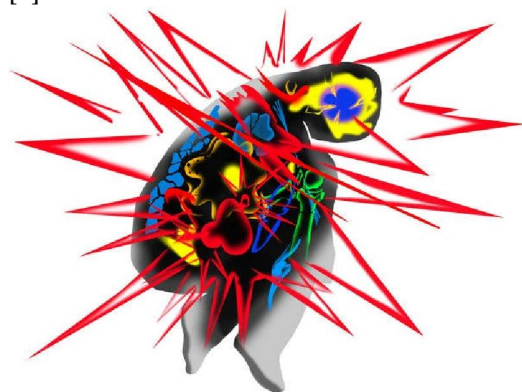
Ključne reči: torakotomija, postoperativni bol

UVOD

Bol je draž koja najavljuje da je oštećenje tkiva u toku. Ima ulogu zaštite organizma od pretećih bolesti ili lezija i na taj način omogućava organizmu da preživi. Bol je signal opomene i subjektivna kategorija.

Današnja definicija bola glasi: „Neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili opisano terminima takvog oštećenja“.

[1]



Slika 1. Bol

Bol možemo podeliti na osnovu nekoliko kriterijuma [2]:

1. Prema lokalizaciji

1.1 Površni bol (koža, sluzokoža)

1.2 Duboki bol (ligament, mišići, zglobne kapsule, tetive, periost)

2. Prema trajanju

2.1 Akutni bol

2.2 Hronični bol

3. Prema kvalitetu

3.1 Brzi bol (javlja se do 0.1 sekunde posle bolnog nadražaja)

3.2 Spori bol (javlja se nekoliko sekundi posle nadražaja)

4. Prema patogenezi

4.1 Nociceptivni

4.2 Inflamacioni

4.3 Neuropatski

4.4 Mešoviti

5. Prema etiologiji

5.1 Maligni

5.2 Nemaligni

6. Prema mehanizmu nastanka

6.1 Psihogeni

6.2 Organski



Slika 2, Gigantni tumor, UKC Niš, Milojković / Pavlović

NEUROFIZIOLOGIJA BOLA

Mehanizam formiranja osećaja bola nastaje integracijom četiri fiziološka procesa: transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije [1,3]. Svako rasprostranjeno oštećenje tkiva može sumacijom izazvati bol.

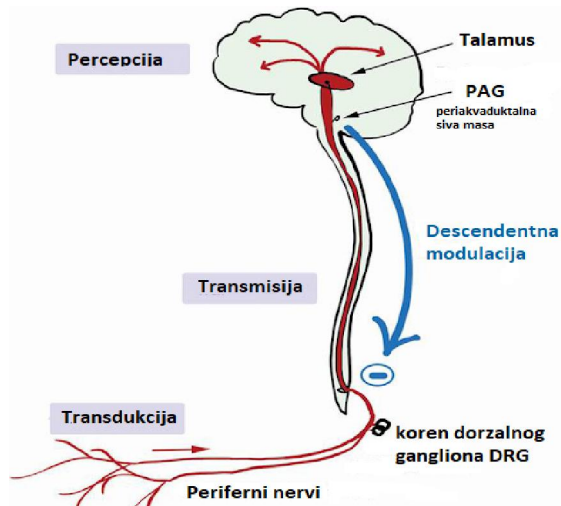
Stimulusi koji izazivaju bol mogu se klasifikovati u 3 grupe:

1. mehanički

2. toplotni

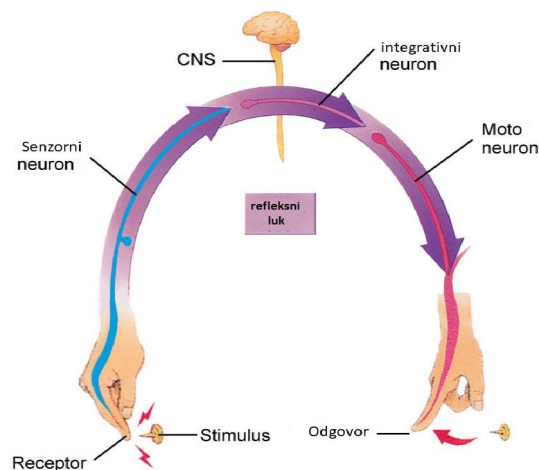
3. hemijski (npr. joni kalijuma, histamin, bradikinin, serotonin, acetilholin, proteolitički enzimi ...).

Bolni stimulusi se u perifernom nervnom sistemu prenose pomoću specijalizovanih senzornih neurona-nociceptora koji se projektuju u CNS-u (senzacija bola u višim moždanim strukturama). Signal bola prenosi se od perifernih receptora do somatosenzorne kore neuronima I, II i III reda gde se odvija proces percepcije bola [4]. Zreo anatomski supstrat osećaja bola uključuje prenos bolnog stimulusa preko senzornog neurona, spinalnim putem do talamusa, talamokortikalnu vezu i kognitivno-emotivnu obradu u korteksu mozga.



Slika 3. Neurofiziologija bola

Hemijske i strukturne promene koje se dešavaju tokom povreda i nastanka bola se kreću od fizioloških fenomena kao što je alteracija modulacije bola do senzitivacije centralnih neurona, uključenih u transmisiju nociceptivnih signala. Ove promene pojačavaju signale koji nastaju u ozleđenom tkivu i mogu povećati intenzitet bola.



Slika 4. Bolni refleksi

Nocicepcija je mehanizam kojim se štetni periferni nadražaji prenose do centralnog nervnog sistema. Nociceptori (receptori za bol) su slobodni nervni završeci, A- δ (debela mijelinizovana) i C (tanka nemijelinizovana) nervna vlakna, koja pretvaraju (vrše transdukciju) različite stimulse u nervne impulse, koje mozak interpretira da bi nastao osećaj bola [5]. Nociceptivni bol je adekvatan odgovor koji se

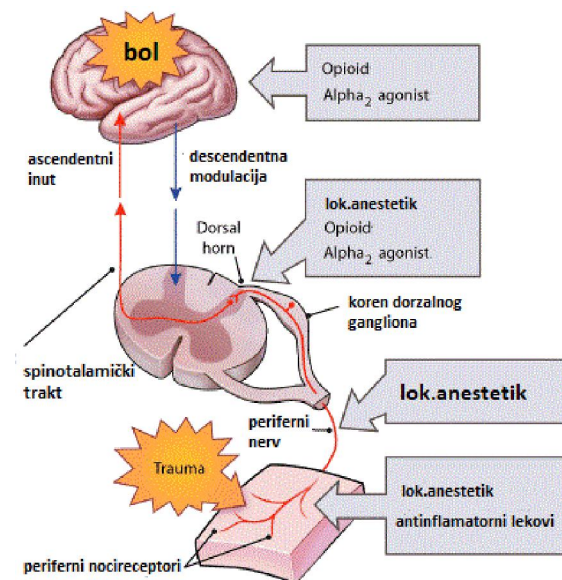
pokreće kada specifični receptori (nociceptori) reaguju na štetan stimulus mehaničke, termalne ili hemijske prirode i ima za cilj da oštećenje tkiva svede na minimum.

On je fiziološka reakcija na oštećenje tkiva, pa se naziva i inflamatornim bolom zbog perifernog zapaljenja i medijatora zapaljenja koji imaju glavnu ulogu u nastanku ove vrste bola.

Kod povreda, opekotina, fraktura, artritisa, infekcija i dr. oslobadaju se brojni hemijski medijatori poreklom iz: ćelija oštećenog tkiva (H^+ , K^+ , ATP), krvi (bradikinin), brojnih ćelija uključenih u inflamatorni proces (histamin, serotonin, eikosanoidi, citokini, faktori rasta i dr.).

Neki od ovih medijatora sposobni su da direktno aktiviraju nociceptore i tako indukuju bol (npr. H^+ , histamin, serotonin), dok drugi vrše senzitivaciju (npr. prostaglandini, nervni faktor rasta) prema dejstvu postojećih hemijskih stimulusa i stimulusa druge vrste (npr. mehaničkih, kao što je dodir, temperatura i dr.).

Generalno, intenzitet nociceptivnog bola je proporcionalan veličini oštećenja tkiva i oslobađanju medijatora zapaljenja, koji čine tzv. "inflamatornu supu".



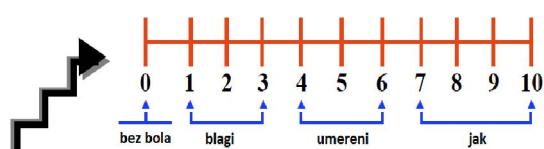
Slika 5. Putevi bola, mesta delovanja lekova [6]

Bol je povezan sa čitavim nizom funkcionalnih, anatomskih i hemijskih promena koje se dešavaju na različitim nivoima nervnog sistema. Najintrigantniji i najdramatičniji primer funkcionalnih promena je reorganizacija koja se

odvija na kortikalnom nivou, posebno posle opsežne traume nervnog sistema. Zbog širokog spektra patofizioloških procesa u nastanku bolnog stanja najbolji uspeh u tretmanu postiže se kada procena i terapija bivaju usmereni na sve te različite procese.

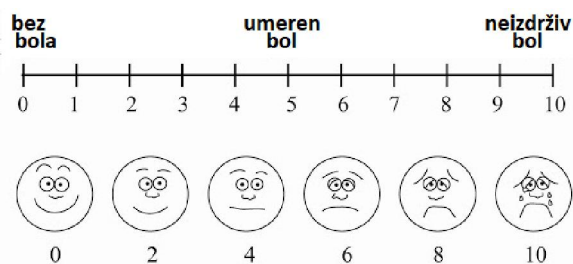
Ciljevi merenja bola su:

- utvrđivanje prisustva bola
- definisanje svih bolnih mesta
- merenje intenziteta i drugih karakteristika bola
- procena efikasnosti terapije.



Slika 6. Skala bola, numerička, NRS

Procena bola se obavlja uzimanjem anamneze bola, fizikalnim pregledom i merenjem bola korišćenjem instrumenata za procenu bola [1]. Izbor instrumenta za merenje bola zavisi od procene tipa bola, stanja i uzrasta bolesnika, vrste i stadijuma bolesti, mogućnosti za komunikaciju sa pacijentima.



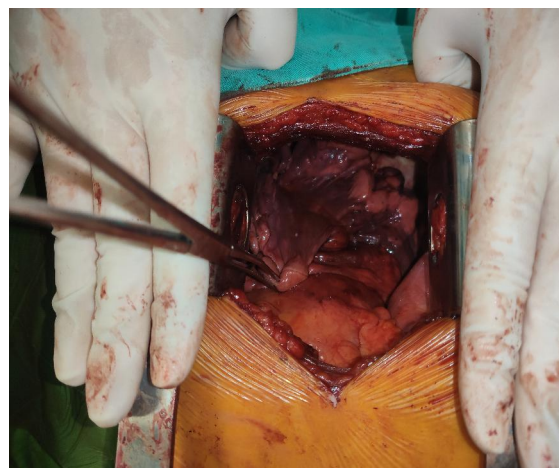
Slika 7. Vizuelno analogna skala, VAS, FACES, NRS

U cilju objektivnije procene u svakodnevnoj praksi se koriste instrumenti za merenje bola tj. skale bola [7]. Skale bola mogu biti dizajnirane za merenje samo intenziteta bola, i onda su to jednodimenzionalne skale, dok multidimenzionalne skale osim merenja jačine bola služe za procenu i drugih karakteristika bola. Jednodimenzionalnim skalama se opisuje intenzitet bola u momentu merenja ali se koriste i za opis bola u prošlosti, na primer u toku prethodna 24 sata. Multidimenzionalne skale osim jačine opisuju i druge osobine bola kao što su različiti kvaliteti bola, efekat bola na funkciju, efekat

prethodne i sadašnje analgetske terapije i slično. Ponavljanje procene bola je sastavni deo adekvatne terapije bola. Ovo se posebno odnosi na akutni bol. Periodično ponavlja se procena bola se preporučuje bolesnicima sa hroničnim bolom kako bi se procenila adekvatnost terapije.

Agencija za zdravstvenu politiku i istraživanje donela je pravilo da se bol procenjuje: [1]

- nakon 30 minuta od davanja parenteralne terapije
- jedan sat nakon davanja oralne terapije
- nakon svakog iskaza o pojavi novog bola ili bola izmenjenih osobina.



Slika 8. Otvoren pristup torakalnom kavumu, UKC Niš

Pacijent koji nije odgovorio na terapiju ili je sa kompleksnim bolom (neuropatski ili hronični bol) zahteva sveobuhvatniju ponovnu procenu bola. Bol kod stabilnih postoperativnih stanja relativno lako može da se procenjuje na osnovu numeričke skale bola.

Nagli i neočekivani bol, naročito ako je udružen sa promenom vitalnih znakova treba da inicira hitnu i brižljivu procenu postojanja potencijalnih komplikacija [8].

Za ponovnu procenu bola se po pravilu koristi ista alatka (skala) koja je korišćena za inicijalnu procenu bola. U svakodnevnoj praksi se za merenje jačine bola najčešće koriste jednodimenzionalne skale kao što su numeričke, vizuelno analogne i verbalne skale [1].

POSTOPERATIVNI TORAKOTOMIJSKI BOL

Adekvatna kontrola bola u ranom razdoblju nakon torakotomije jedan je od najbitnijih načina sprečavanja respiratornih komplikacija i postizanja bržeg funkcionalnog oporavka nakon torakohirurških intervencija.

Postorakotomijski postoperativni bol je najteži oblik bola [9]. Nakon operacije se kontinuirano pogoršava disanjem.

Bol nakon torakalnih zahvata može se pojaviti u više od 70% pacijenata i smatra se jednom od najtežih vrsta postoperativnog bola [10].



Slika 9. posterolateralna torakotomija PL, UKC Niš

Učestalost komplikacija zavisi od uspešne analgezije kojom se preveniraju potencijalne komplikacije kao što su: [11]

- hipoksija različitog stepena i učestalosti
- smanjenje zadržavanja sekreta
- atelektaza
- upala pluća
- respiratorna insuficijencija

Glavni izvor bola nakon torakotomije verovatno nasataje zbog povrede interkostalnih živaca. Smatra se da modifikovane hirurške tehnike imaju za cilj smanjenje traumatske povrede interkostalnog živca uz multimodalni pristup lečenja postorakotomijskog bola [12].

Traumatični proces torakotomijskog hirurškog pristupa podrazumeva rezanje mišića, odvajanje rebara uz upotrebu retraktora tokom postupka pristupa toraka lnom kavumu, a očekuje se da će se akutna bol pojaviti nakon operacije zbog oštećenja interkostalnih živaca, zbog razmicanja-uvlačenja, resekcije ili frakture rebara, iščašenja kostovertebralnih zglobo-

va, povreda / ili iritacije pleure [13]. Kao rezultat upotrebe retraktora blokada se može dogoditi u 50% do 100% vodljivosti signala interkostalnog živca u segmentima blizu polja reza [14]. Allodynia, hiperalgezija i prateća pospanost u celom području inervacije interkostalnog živca sugerišu na povredu interkostalnog živca.



Slika 10. Minimalno invazivni poštedni pristup, UKC Niš



Slika 11. VATS pristup grudnom košu, UKC Niš

Najteže funkcionalno oštećenje interkostalnih živaca događa se neposredno iznad i ispod reza, dok interkostalni živci koji su dosta više odnosno niže od reza takođe mogu biti blokirani. Opšte je prihvaćen stav da se koriste pristupi koji štede mišiće, gde se rez mišića zamjenjuje disekcijom i refleksijom na rebra [10]. Navedene poštedne tehnike mogu da rezultiraju problemima kao što su smanjenje vidnog polja koje dovodi do prekomernog uvlačenja rebra, preloma, iščašenja, kostovertebralnog poremećaja i oštećenja interkostalnih živaca. Sa druge strane, ovi rezovi mogu zahvatiti više dermatoma za razliku od pojedinačnog dermatoma posterolateralnog pristupa a primer je aksilarni rez koji se pruža vertikalno prema dole.

Bol se može pojaviti i zbog oštećenja plućnog parenhima i iritacije torakalnim drenovima [15].



Slika 12. Dehisencija torakotomije

Bolovi nakon torakotomije mogu biti akutni (do 30 dana) i hronični (2-6 meseci) posle operacije. Posledice neadekvatno tretiranog postorakotomijskog bola mogu trajati mnogo meseci, pa čak i godina što znatno pogoršava kvalitet života pacijenata.

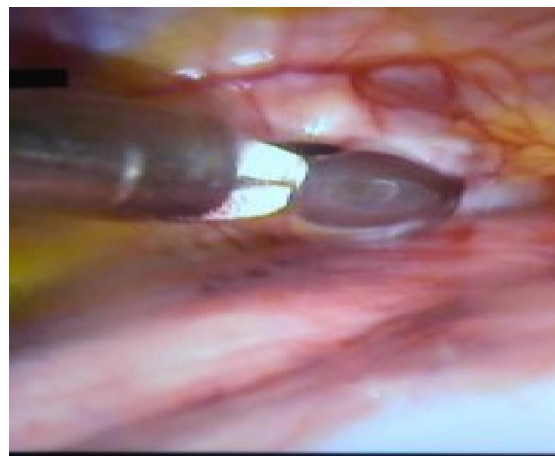
Učestalost dugotrajnih bolova nakon torakotomije je oko 80% nakon 3 meseca, 75% nakon 6 meseci i 61% godinu dana nakon operacije; učestalost jakih bolova je 3-5%, a bolovi koji ometaju normalan život prijavljuju se u oko 50% grudno hirurški operisanih pacijenata [16]. Predloženi su brojni postupci za postorakotomijsku analgeziju, uključujući upotrebu opioida i nesteroidnih lekova, epiduralnu analgeziju, blokadu interkostalnih živaca i krioanalgeziju. Definicija hroničnog bola nakon torakotomije Međunarodne asocijacije za proučavanje bola (IASP) glasi "Bol koji se ponavlja ili traje duž torakotomijskog ožiljka najmanje 2 meseca nakon hirurškog postupka."



Slika 13. VATS pristup, UKC Niš

Pokušavajući da minimalizuje učestalost hroničnog bola, značajna pažnja usmerena je na smanjenje intenziteta akutnog bola a na temelju pretpostavke da je akutni bol prediktor hroničnog bola, značajna pažnja je usmerena na smanjenje intenziteta akutnog bola. Loše kontrolisana postoperativna bol povezana je sa razvojem hroničnog bola nakon torakotomije, takođe poznate kao sindrom bola nakon torakotomije (PTPS) sa incidencom između 22-67%, a koji može biti iscrpljujući i teško se leči. Faktori rizika za razvoj hroničnog bola nakon torako hirurške intervencije su:

- starosna dob manja od 60 godina
- ženski pol
- hipertenzija
- nedostatak PCA za postoperativnu analgeziju
- produženo vreme drenaže grudnog koša putem torakalnih drenova (> 4 dana). [17,18]



Slika 14. Endoskopsko uklanjanje tumora

Iako mehanizam stvaranja PTPS-a nije u potpunosti razjašnjen, povreda interkostalnog živca, posebno tokom operacije, najčešći su uzrok nastanka PTPS-a.

Incidenca PTPS-a između je 40-80% nakon torakotomije i između 20-40% nakon VATS-a [19]. Sve je veći broj video-asistiranih torakoskopskih operacija (VATS).

Prema Richardsonu i saradnicima, 38% VATS postupaka kao posledicu ima trajnu bol 2 meseca nakon operacije a rezultat je akutnog oštećenja živca tokom hirurškog postupka [20].

Utvrđeno je da je stopa dugotrajnog trajnog bola (3–18 meseci) jednaka i nakon torakotomije i torakoskopskih zahvata.

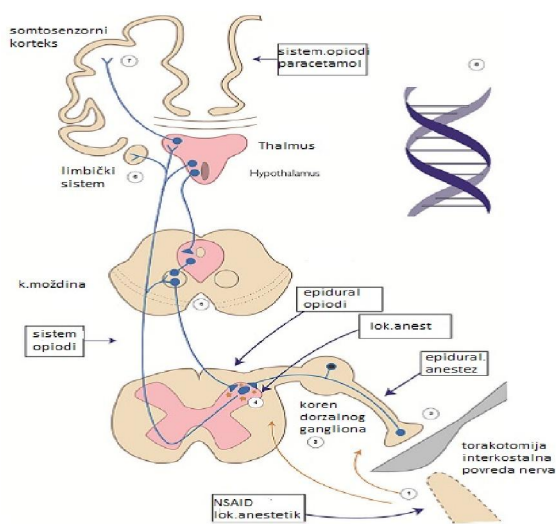
Preoperativna bol, anksioznost, starosna dob, pol, gojaznost, strah od operacije, psihološki poremećaji i vrsta hirurgije (abdominalna, ortopedska i torakalna hirurgija), dužina trajanja operativnog zahvata tj. anestezija identifikovani su kao prediktori postoperativnog bola. Njihova rana identifikacija omogućuje efikasniju intervenciju i poboljšani postoperativni tok.

NEUROFIZIOLOGIJA POSTORAKTOMIJSKOG BOLA

Patogeneza postoraktomijskog bola je složena. Brojni su mehanizmi za prenos bola nakon torakotomije na senzorijski: nadražaj se (sa-iz grudnog koša, pleure) prenosi putem interkostalnih živaca. Stimulusi iz perikarda i mediastinuma prenose se putem freničnog živca.

Bol nakon torakotomije proizlazi iz nociceptivnih i neuropatskih mehanizama koji potiču od somatskih i visceralnih aferenata [21].

Nociceptivni somatski aferentni nadražaji povezani sa operativnom traumom prenose se kroz interkostalne živce do ipsilateralnog zadnjeg roga kičmene moždine, a zatim idu u somatosenzorni i limbički sistem anterolateralnim i kontralateralnim putevima.

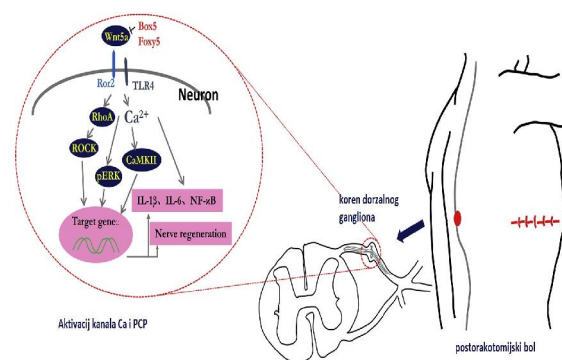


Slika 15. Torakohirurški bol i putevi, mesta delovanja lekova [21].

Nociceptivni receptori su stimulisani rezom kože, podelom i uvlačenjem mišića, uvlačenjem i ponekad lomom rebra.

Uz to, ligamenti se mogu istegnuti, kostohondralni zglobovi iščašiti i interkostalni živci povrediti, što takodje uzrokuje bol. Nociceptivni nadražaji koji dopiru do (CNS) iniciraju funkcionalne promene, a nakon tih promena CNS postaje osetljiviji na nadražaje (centralna senzitivizacija). Ozleđeno tkivo oslobađa medijatore upale, poput prostaglandina, histamina, bradikinina i kalijuma.[21]

Ti posrednici aktiviraju nociceptore, pojačavaju njihovu aktivnost i smanjuju prag bola. Ovaj pojačani odgovor na bol naziva se primarna senzitivizacija i dovodi do pojačanog bola pri disanju ili kašljanju nakon grudno hirurške operacije. Posrednici oslobođeni iz oštećenog tkiva smanjuju prag boli povećanjem aktivnosti nociceptora (primarna senzibilizacija).



Slika 16. Postoraktomijski bol, oslobađanje medijatora [22]

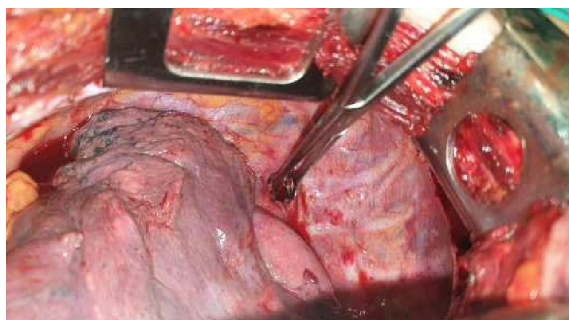
Zbog oslobađanja supstance P, peptida povezanog s genom kalcitonina i glutamata sekundarnog nastavka perioperativne nociceptivne stimulacije, NMDA receptori se aktiviraju. Kao rezultat, zadnji rog i gornji centri bolova postaju preosetljivi [23].

Pleura je često nadražena hirurškim radom, torakalnim drenovima i ostatkom pleuralne krvi. Nadražaji se prenose kroz mala mijelinizovana vlakna i nemijelinizovana C vlakna u zadnji rog duž somatskih interkostalnih živaca. Bolovi koji nastaju iz visceralne pleure prenose se duž autonomnih aferenata. Visceralni aferentni stimulansi koji se javljaju nakon povrede bronha i pleure prenose se preko nervus phrenicus i nervus vagus-a [24]

Simpatički živci mogu igrati ulogu u prenošenju bola iz pluća i medijastinuma. Uz to, vagusni živac sadrži somatska i visceralna aferentna živčana vlakna.

POSTOPERATIVNE GRUDNO HIRURŠKE KOMPLIKACIJE UZROKOVANE BOLOM

Postorakotomijski bol pogađa 30% –50% torakotomisanih pacijenata. Loše kontrolisana bol nakon torakotomije može dovesti do povećanja rizika od komplikacija poput kolapsa pluća i infekcija zbog promjenjenih mehaničkih funkcija pluća i neusklađenosti perfuzijske ventilacije. Rizik od respiratornih komplikacija nakon torakotomije kreće se između 15% i 32,5%. [25,26]



Slika 17. Mediastinitis, leva torakotomija, ispod luka aorte

Grudno hirurško lečenje je povezano sa smanjenjem 30 % FRC i oko 50 % VC a jedan od glavnih uzročnika ovakvog gubitka jeste postoperativni bol. Bol smanjuje FRC za 22% i VC za 63% [27,28].

Zbog ovoga se stvara reverzibilni restriktivni obrazac disanja sa smanjenjem VC i FRC sa plitkom, čestom inspiracijom i ugroženom gasnom razmenom. Plućne komplikacije su česte kada se FRC smanji na 60% preoperativne vrednosti, a ozbiljne su kad se FRC smanje na 40% preoperativne vrednosti. Porast VC pojačava oksigenaciju i smanjuje rizik od atelektaze [28]. Bol nakon torakohirurških intervencija dovodi do gubitka delotvornog kašlja i iskašljavanja a zbog štednje zida grudnog koša. Kao posledica javlja se nemogućnost čišćenja sekreta.



Slika 18. Per primam anterolateralna torakotomija

Ovaj proces može stvoriti ozbiljne komplikacije poput upale pluća i respiratorne insuficijencije, a takođe može dovesti do sindroma hroničnog postorakotomijskog bola.

Postavljeni torakalni drenovi u međurebarnim prostorima uzrokuju u nemalom broju slučajeva izazivaju jaku, pa čak i mučnu bol [29].

Adekvatno lečenje akutnog postoperativnog grudno hirurškog bola nakon torakotomije različitim tehnikama može pomoći u sprečavanju ovih komplikacija, a takođe može se smanjiti i razvoj hroničnog bola [30].

ZAKLJUČAK

Glavni izvor bola nakon torakotomije verovatno nasataje zbog povrede interkostalnih živaca. Modifikovane hirurške tehnike sa multimodalnim pristupom u lečenju postorakotomijskog bola imaju za cilj smanjenje traumatske povrede interkostalnog živca.

Loše kontrolisana bol nakon grudno hirurških intervencija, na prvom mestu torakotomija, dovodi do povećanja rizika od komplikacija poput kolapsa i infekcija pluća, dovodeći do promene u mehaničkim funkcijama pluća i neusklađenosti perfuzijske ventilacije.

Adekvatna kontrola bola u ranom razdoblju nakon torakotomije jedan je od najbitnijih načina sprečavanja respiratornih komplikacija i postizanja bržeg funkcionalnog oporavka nakon torakohirurških intervencija.

LITERATURA

1. Stevanović i saradnici. Medicina bola: Taksonomija-jezik bola. Beograd;2019.str 1- 4
2. Nešić D. Fiziološke osnove bola. Predavanje, med. bola. MF Beograd;2018
3. <https://www.nytimes.com/2019/03/16/opinion/sunday/pain-opioids.html>
4. Mališ M. Neuroanatomski supstrati nocicepcije, anatomija transmisije bola.//Medicina bola/ Stevanović i saradnici.Beograd:2019.Str 10-16.
5. <https://learnmuscles.com/blog/2017/10/05/drtasha-stanton-lecture-new-insights-from-pain-neuroscience/>
6. <https://www.pinterest.com/pin/292804413253450038/>
7. J Dijk. Measurement of acute postoperative pain, 2015
8. International Journal of Nursing Studies 2012; 49:65-71
9. G. Gulbahar et al.37(2010)467—472
10. G. De Cosmo. Analgesia in thoracic surgery: review. Minerva Anesthesiol 2009;75:393-400
11. Kolli S Chalam. Comparative study of ultrasound guided paravertebral block with ropivacaine versus bupivacaine for post operative pain relief in children undergoing thoracotomy for patent ductus arteriosus ligation surgery. Indian Journal of Anaesthesia | Vol. 59 | Issue 8 | Aug 2015
12. A.S.Bayram et al.39(2011)570—574
13. Daly and Myles J Vis Surg 2018;4:104
14. Current Thoracic Surgery-Volume 2 Number3 p: 103-110
15. A.Fiorelli et al.37(2010)588—593
16. O. Koop et al
17. Curr Anesthesiol Rep (2014) 4:177–187
18. Anesthesiology 2006; 104:594–600
19. Elif Yakşi. Current treatment options for post-thoracotomy pain syndrome: a review. Curr Thorac Surg 2017;2(3): 103-110.
20. J. Fibla et al. 40 (2011) 907—911
21. Kehlet,2006
22. Zhu.,Wnt5a mediates chronic post-thoracotomy pain by regulating non-canonical pathways, nerve regeneration, and inflammation in rats, Cellular Signalling, Volume 44, 2018,Pages 51-61,
23. A Mesbah. Pain after thoracotomy. BJA Education, 16 (1): 1–7 (2016)
24. Daly and Myles, Paravertebral blocks for thoracic surgery
25. Saad, et al.: SAPB vs. TPVB in thoracotomy
26. Journal of Pain Research 2019;12 953–960).
27. Curr Opin Anaesthesiol 22:38–43 | 2009
28. MINERVA ANESTESIOLOGICA Vol. 75 - No. 6
29. Michael Semyonov. Ultrasound-guided serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery. Journal of Pain Research 2019;12 953–960
30. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD009121

POSTOPERATIVE THORACOTOMY PAIN

Milojković M1, Stanković M1, Ilić B1, Jovanović A1, Đorđević N1, Stevanović S1, Ignjatijević S2, Rajković T2, Milenković D2, Đorđević M2, Nastasijević D3, Videnović E3, Cekić M3, Đorđević I3, Stanojević D4

¹ University Clinical center of Niš, Clinic for Thoracic Surgery,

²University Clinical center of Niš, Emergency Center, ³University Clinical center of Niš, Clinic for Pulmology, ⁴Special Hospital Sokobanja

Summary: INTRODUCTION: Adequate pain control in the early period after thoracotomy is one of the most important ways to prevent respiratory complications and achieve faster functional recovery after thoracosurgical interventions. Pain after thoracic procedures can occur in more than 70% of patients, it continuously worsens with breathing.

THE AIM of this study is to point out the potential causes of postoperative thoracotomy pain.

RESULTS and DISCUSSION: Postoracotomy pain affects 30% – 50% of thoracotomy patients. The main source of pain after thoracotomy is probably due to injury to the intercostal nerves. Modified surgical techniques are performed to reduce traumatic injury to the intercostal nerve with a multimodal approach to the treatment of postoracotomy pain. Pain after thoracotomy arises from nociceptive and neuropathic mechanisms originating from somatic and visceral afferents. The traumatic process of thoracotomy surgical approach involves cutting the muscles, separating the ribs with the use of a retractor during the thoracic cavity access procedure, and acute pain is expected to occur after surgery due to damage to the intercostal nerves, due to displacement, resection or fracture of the ribs, dislocation of the costovertebral joints, injuries / or irritation of the pleura. Poorly controlled pain after thoracotomy can lead to an increased risk of complications such as lung collapse and infections due to altered mechanical functions of the lungs and misalignment of perfusion ventilation. The risk of respiratory complications after thoracotomy ranges between 15% and 32.5%. Proper treatment of acute postoperative thoracic surgical pain after thoracotomy with various techniques can help prevent these complications, and the development of chronic pain can also be reduced.

CONCLUSION: Modified surgical techniques with a multimodal approach in the treatment of postoracotomic pain are aimed at reducing traumatic injury to the intercostal nerve, and thus preventing the occurrence of potential respiratory complications in thoracic surgical patients.

Key words: thoracotomy, postoperative pain

Korespondencija/Correspondence

Miloš MILOJKOVIĆ

Univerzitetski klinički centar u Nišu, Srbija

Klinika za grudnu hirurgiju

E-mail: milojkoyu@gmail.com

UDK 616.8-009.83-083.98
COBISS.SR-ID 149165833

ISSN 2466-2992 (Online) (2024) br. 1, p. 18-30

SINKOPA – URGENTNI PRISTUP DIJAGNOSTICI I TERAPIJI

SYNCOPE – EMERGENCY APPROACH TO DIAGNOSIS AND THERAPY

Nevena Dimitrijević Milev¹, Ivana Ninković²¹Zdravstveni centar Zaječar, Služba za prijem i zbrinjavanje urgentnih stanja²Zdravstveni centar Zaječar, Služba neurologije

Sažetak: UVOD: sinkopa označava privremeni gubitak svesti, obično uzrokovan privremenim smanjenjem protoka krvi u mozgu

CILJ RADA: prepoznavanje i razlikovanje sinkope od nesinkopalnih stanja, kao i urgentni pristup dijagnostici i terapiji u cilju prevencije ponovljenih epizoda sinkope, telesnih povreda i produženje života i poboljšanje kvaliteta života pacijenata koji su imali krizu svesti.

METODE RADA: pregled literaturnih izvora

ZAKLJUČAK: sinkopa se često susreće u svakodnevnoj praksi, a procenjuje se da je trećina opšte populacije doživi bar jednom. Uzroci sinkope su brojni i variraju od benignih do životno opasnih stanja, samim tim potreban je poseban oprez u tretmanu pacijenata koji su doživeli sinkopu. Sinkopa predstavlja dijagnostički i terapijski izazov iz više razloga, te je odgovornost, znanje, iskustvo i posvećenost lekara da traga za uzrocima sinkope od ključnog značaja za ishod lečenja.

Ključne reči: sinkopa, urgentna dijagnostika i terapija

UVOD

U medicini, reč sinkopa označava privremeni gubitak svesti, obično uzrokovan privremenim smanjenjem protoka krvi u mozgu. Ovo stanje predstavlja čest medicinski problem sa značajnom incidencijom među populacijom, uključujući sve starosne grupe, od dece do starijih osoba.

Iako sinkopa često nije ozbiljna, ona može biti simptom ozbiljnih bolesti srca, krvnih sudova, neuroloških poremećaja ili drugih zdravstvenih problema. Zbog toga je od vitalnog značaja brzo i efikasno postavljanje dijagnoze kako bi se utvrdio uzrok sinkope i započelo odgovarajuće lečenje.

Dijagnostički postupak zahteva pažljivu anamnezu, fizički pregled i često dodatne testove kao što su elektrokardiogram (EKG), Holter monitoring, laboratorijske analize, ehokardiografija ili neurološke pretrage, u zavisnosti od sumnje na uzrok sinkope. Hitna dijagnostika omogućava razlikovanje između različitih uzroka sinkope, kao što su vazovagalna sinkopa, kardiogeni uzroci, ortostatska hipotenzija ili neurološki poremećaji, što omogućava planiranje ciljanog lečenja.

Imajući u vidu mogućnost ozbiljnih uzroka sinkope, hitno lečenje može uključivati brzu primenu intravenskog pristupa, primenu tečnosti, administraciju kardiovaskularnih lekova kao što su beta-blokatori ili antiaritmici, ili druge terapijske modalitete koji se prilagođavaju identifikovanom uzroku sinkope. S obzirom na potencijalno ozbiljnu prirodu ovog stanja, hitan pristup dijagnostici i terapiji je ključan za postizanje pozitivnih ishoda za pacijente

SINKOPA

Sinkopa je sindrom koji karakteriše prolazna samoograničena epizoda gubitka svesti koja se javlja kao rezultat kratkog prekida snabdevanja mozga kiseonikom. Ovaj prekid cerebralnog toka hranljivih materija u sinkopalnom događaju je skoro uvek posledica prolaznog prestanka krvotoka [1,2]. Prolazni reverzibilni pad sistemskog arterijskog krvnog pritiska na nivo ispod potrebnog za održavanje cerebralne

perfuzije je najčešći uzrok sinkope. Druge mogućnosti su retke i uključuju akutnu hipoksemiju (npr. dekompresija aviona) ili veliki metabolički poremećaj koji utiče na neuronske puteve.

Pošto je prolazna globalna cerebralna hipoperfuzija glavna patofiziologija sinkope, drugi uzroci gubitka svesti ne bi trebalo da se klasifikuju kao „sinkopa“. Tako su napadi, potresi mozga, hipoglikemija i drugi poremećaji koji nisu povezani sa perfuzijom zasebna dijagnostička pitanja; ovo su nesinkopalni uzroci prolaznog gubitka svesti (TLOC) [1,3].

U pravoj sinkopi, epizodu karakteriše brzi početak gubitka svesti sa ili bez simptoma upozorenja. Čak i kada su simptomi upozorenja prisutni pre sinkope, gubitak svesti se obično javlja u roku od 10-20 s od njihovog početka. Oporavak je obično brz i potpun bez potrebe za medicinskom intervencijom i bez novih rezidualnih neuroloških nalaza.

Klasifikacija sinkope

Klasifikacija sinkope se uglavnom zasniva na osnovnim mehanizmima koji dovode do konačnog događaja prolazne globalne hipoperfuzije. Dijagnostička klasifikacija uzroka sinkope modifikovana iz smernica za praksu sinkope Evropskog kardiološkog društva (ESC) [1] je sažeta u tabeli 1.

Neuralno posredovana sinkopa (neuralna refleksna sinkopa)

Ova vrsta sinkope uključuje niz stanja. Najvažnija i takođe najčešća u ovoj kategoriji je *vazovagalna sinkopa*. Druga po učestalosti je *sinkopa karotidnog sinusa* (CSS) koja se najčešće javlja kod starijih osoba i prvenstveno kod muškaraca [3–6]. Preosetljivost karotidnog sinusa (CSH) je klinički nalaz koji se javlja masiranjem karotidnog sinusa. CSH treba razlikovati od CSS jer je prvi klinički nalaz, a drugi klinička manifestacija. CSS se dijagnostikuje samo ako karotidna masaža izaziva dovoljnu bradikardiju (obično >6s) i/ili hipotenziju da izazove reprodukciju simptoma pacijenata.

Situaciona sinkopa je treća kategorija refleksne sinkope; uključuje sinkopu izazvanu bilo kojom od brojnih aktivnosti kao što su: mokrenje,

defekacija, kašalj ili gutanje. Početni događaj (npr. mokrenje) pokreće [1,3] ili usporen rad srca ili depresivni vaskularni tonus (ili oboje) što dovodi do dovoljne hipotenzije da izazove prolaznu cerebralnu hipoperfuziju i krajnju prolaznu samoograničenu epizodu gubitka

svesti. U nekim slučajevima (npr. sinkopa kašlja, sinkopa duvača trube), prolazna venska opstrukcija zbog povećanog intratorakalnog pritiska može doprineti cerebralnoj hipoperfuziji.

Refleksna (nervno posredovana) sinkopa	Ortostatska hipotenzija - sinkopa	Srčana sinkopa (kardiovaskularna)
<ul style="list-style-type: none"> - Vazovagalna sinkopa - Situaciona (kašalj, kijanje, mokrenje itd) - Sinkopa karotidnog sinusa 	<ul style="list-style-type: none"> - Gubitak tečnosti u organizmu ili neadekvatan unos - Izazvana lekovima (alkohol, diuretici, antidepresivi i dr.) - Primarni autonomni poremećaji (čista autonomna slabost, multisistemska atrofija, Parkinsonova bolest sa autonomnom disfunkcijom) - Sekundarni autonomni poremećaji (Dijabetes, amiloidoza, uremija, povrede kičmene moždine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aritmija (bradikardija, tahikardija) - Strukturalne bolesti srca

Tabela 1. Dijagnostička klasifikacija uzroka sinkope modifikovana iz smernica za praksu sinkope Evropskog kardiološkog društva.

Ortostatska hipotenzija

Ortostatska sinkopa nastaje kao rezultat nemogućnosti tela da održi krvni pritisak adekvatan za cerebralnu perfuziju kada se pojedinac pomeri u uspravno držanje [7]. Promena držanja iz ležećeg u uspravan položaj dovodi do pomeranja čak 500–1000 mL krvi od sistema venske kapacitivnosti grudnog koša ispod dijafragme; ovaj pomak zauzvrat dovodi do smanjenog venskog povratka u srce i posledičnog smanjenja srčanog pritiska punjenja i udarnog volumena što dovodi do hipotenzije i cerebralne hipoperfuzije.

Ljudsko telo ima fiziološku odbranu od ortostatskih hipotenzivnih epizoda. To uključuje refleksno povećanje srčane frekvencije, refleksnu arterijsku i vensku vazokonstrikciju i neuroendokrino prilagođavanje (aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron) [8]. Sve ove odbrane sprečavaju zdrave osobe da dožive sinkopalni događaj. Međutim, u određenim situacijama ova odbrana može biti narušena. Na primer, smanjeni volumen ili gubitak poremećenog srčanog odgovora zbog hronotrop-

ne nesposobnosti, ili poremećena refleksna vazokonstrikcija zbog autonomne disfunkcije ili lekova (npr. beta-blokatori, itd.), ili gubitak tonusa skeletnih mišića koji je uobičajen kod starijih osoba, može izazvati smanjeni venski povratak. Pojedinaac kao rezultat sinkope će pasti u gravitaciono neutralan položaj što obično rezultira brzim obnavljanjem cerebralne perfuzije. Utvrđeno je da su fizički manevri protiv pritiska, kao što su ukrštanje nogu i naprezanje mišića, korisni u povećanju venskog povratka povećanjem aktivnosti mišićne pumpe [1].

Sinkopa zbog srčanih aritmija

Cerebralna hipoperfuzija koja rezultira sinkopom može nastati zbog bradi- ili tači- aritmija. Bradikardija je češća; u ovoj kategoriji, simptomatska hipotenzija se može javiti kao rezultat sinusnih pauza, atrioventrikularnog bloka visokog stepena ili asistolije koja se javlja na prestanku atrijalne aritmije (naročito na kraju epizode atrijalne fibrilacije). Postavljanje srča-

nog pejsmejкера pomaže u sprečavanju ovih epizoda bradikardije.

I supraventrikularne i ventrikularne tahiaritmije mogu biti odgovorne za izazivanje sinkope. Neuralno posredovana hipotenzija takođe može doprineti kod ovih pacijenata. Pacijenti sa autonomnom disfunkcijom su u najvećem riziku od sinkope povezane sa aritmijom jer zaštitni refleksi koji bi trebalo da deluju da se suprotstave tahikardičnom stresu su odsutni ili su previše spori.

Pojava sinkope usled ventrikularnih tahiaritmija kod pacijenata sa lošom funkcijom leve komore ili zbog kanalopatije (tj. sindrom dugog QT intervala, kateholaminergična paroksizmalna ventrikularna tahikardija, Brugada sindrom) predviđa povećan rizik od smrtnosti usled iznenadne srčane smrti [9]. Stoga, ovi pacijenti kada se identifikuju moraju odmah biti upućeni na elektrofiziologiju srca radi dalje evaluacije; većina će opravdati postavljanje implantiranog kardioverter defibrilatora (ICD), a neki mogu biti kandidati za mapiranje i terapiju ablacije.

Sinkopa zbog strukturne srčane bolesti

Iako retko, sinkopa se može javiti kao rezultat akutnog infarkta miokarda ili plućne embolije. Smanjeni udarni volumen je osnovni mehanizam za cerebralnu hipoperfuziju u ovim slučajevima, iako faktori neuronskih refleksa mogu doprineti, posebno u slučaju akutne ishemije miokarda. Valvularna/strukturna bolest srca (npr. teška aortna stenoza, teška mitralna stenoza i veliki miksom leve pretkomore) može izazvati sinkopu. Hipoperfuzija mozga u ovim situacijama često je rezultat direktnog hemodinamskog uticaja anatomske anomalije, kao i neuralno posredovanih refleksa ili njihovog nedostatka. Kod pacijenata sa teškom stenozom aorte, neodgovarajuća vazodilatacija uz napor je prihvaćena osnova za simptomatsku hipotenziju koja dovodi do sinkope [10].

Sinkopa kao posledica cerebrovaskularnih uzroka

Mozak je dobro zaštićen sa više krvnih sudova koji hrane Vilisov krug i stoga se prava sinkopa skoro nikada ne javlja kao direktna posledica samo cerebrovaskularne bolesti. Međutim, iako retko, tranzitorni ishemijski napad u ver-

tebrobazilarnoj distribuciji može izazvati sinkopu. Prisustvo simptoma zadnje cirkulacije kao što su gubitak ravnoteže i vrtoglavica čini ove događaje drugačijim od drugih uzroka sinkope.

Sindrom krađe povezan sa stenozom subklavija je još jedno retko stanje koje može dovesti do simptoma sinkope, vrtoglavice ili nistagmusa, posebno uz energičnu upotrebu ipsilateralnih mišića ruke. Sinkopa kao usamljena manifestacija ovog stanja je izuzetno retka [11].

Epidemiologija

Sinkopa je česta u opštoj populaciji i javlja se u karakterističnom uzrastu. Oko 1% dece ima neku formu vazovagalne sinkope. Postoji visoka prevalenca pojave prve nesvestice kod pacijenata između 10 i 30 godina starosti, sa pikom oko 15 godine života kod 47% žena i 31% muškaraca. Refleksna sinkopa je daleko najčešći uzrok. Nasuprot tome, učestalost epileptičnih napada u sličnoj starosnoj grupi je značajno manja (<1%), a sinkopa kao posledica poremećaja srčanog ritma je još ređa. U jednoj kohortnoj studiji samo 5% odraslih ima prvu sinkopu nakon 40 godine života. Većina je imala refleksno posredovane epizode kao tinejdžeri ili adolescenti. Konačno, izgleda da postoji pik kod muškaraca i žena nakon 65 godine života. U Framinghajmskoj studiji incidenca sinkope naglo raste nakon 70. godine života, sa 5.7 događaja na 1000 osoba godišnje kod muškaraca starosti 60–69 godina, na 11.1 kod muškaraca starosti 70–79 godina. Međutim, kod starijih adulta i starih osoba (>60 god.) kumulativnu incidencu sinkope je sve teže odrediti zbog pristrasnosti u sećanju na epizode nesvestice koje su se dogodile decenijama ranije.

DIJAGNOSTIKA SINKOPE

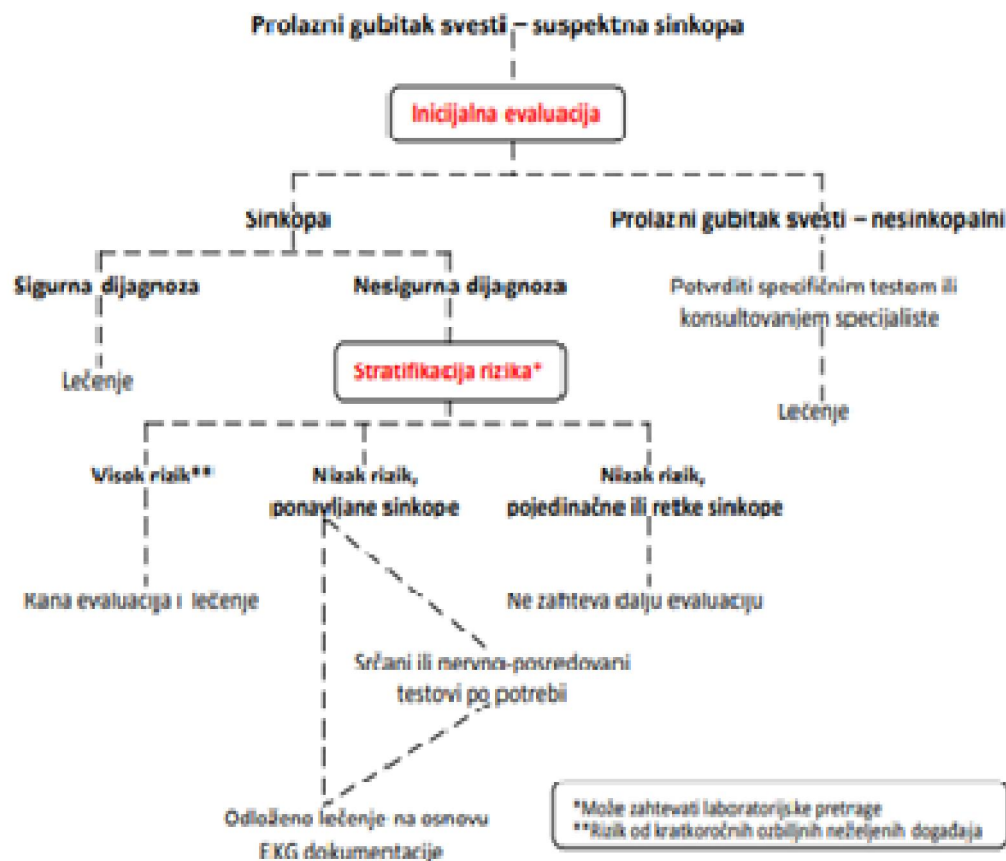
Sinkopa je jedan od oblika tranzitornog gubitka svesti (TLOC) i nastaje usled globalne cerebralne hipoperfuzije sa spontanom oporavkom. Dijagnostički algoritam uveden najnovijim ESC smernicama naglašava vrednost razlikovanja sinkope od drugih uzroka TLOC-a i

potrebu za stratifikacijom rizika. Ovaj algoritam, u veoma pojednostavljenoj verziji, predstavljen je na slici 2.

Pažljivo uzimanje anamneze i drugi delovi inicijalne evaluacije mogu pomoći da se razlikuje sinkopa od drugih uzroka TLOC-a kao što su epilepsija, metabolički poremećaji ili neurološke abnormalnosti. Treba naglasiti da je inicijalna evaluacija najvažniji deo dijagnostičkog

algoritma i obuhvata uzimanje anamneze, fizički pregled, standardni EKG i merenje krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju. Kod nekih subjekata starijih od 40 godina treba uraditi i masažu karotidnog sinusa. Nakon inicijalne procene, većina refleksnih sinkopa i ortostatske hipotenzije, kao i neki srčani uzroci, mogu se definitivno dijagnostikovati bez potrebe za daljim testiranjem.

Dijagnostički algoritam kod pacijenata sa suspektnim prolaznim gubitkom svesti



Slika 1. Dijagnostički algoritam kod pacijenata sa suspektnim prolaznim gubitkom svesti

Razlikovanje sinkope i nesinkopalnih stanja sa stvarnim ili naizgled stvarnim gubitkom svesti može se postići u većini slučajeva uzimanjem detaljne anamneze i istorije bolesti, ali u nekim slučajevima može biti i otežano. Treba odgovoriti na sledeća pitanja:

- Da li je u pitanju potpuni gubitak svesti?
- Da li je gubitak svesti bio tranzitoran sa naglim nastankom i kratkim trajanjem?
- Da li se pacijent oporavio spontano, potpuno i bez sekvela?
- Da li je pacijent izgubio posturalni tonus?

<p>Pitanja o okolnostima koje su prethodile napadu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Položaj (ležeći, sedeći ili stojeći) • Aktivnost (mirovanje, promena položaja, tokom ili posle vežbanja, tokom ili odmah nakon mikcije, defekacija, kašalj ili gutanje) • Predsponirajući faktori (topla mesta sa puno ljudi, produženo stajanje, post-prandijalni period) i/ili precipitirajući događaji (strah, intenzivan bol, pokreti vrata)
<p>Pitanja o početku napada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mučnina, povraćanje, nelagodnost u stomaku, osećaj hladnoće, preznjavanje, aura, bol u vratu ili ramenima, zamagljen vid, vrtoglavica • Palpitacije
<p>Pitanja o samom napadu (očevici)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Način pada (nagli ili na kolena), boja kože (bledilo, cijanoza, crvenilo), trajanje gubitka svesti, način disanja (hrkanje), pokreti (tonički, klonički, toničko-klonički, minimalni mioklonus ili automatizam), trajanje pokreta, početak pokreta u odnosu na pad, ugriz jezika
<p>Pitanja o kraju napada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mučnina, povraćanje, preznjavanje, osećaj hladnoće, konfuzija, bolovi u mišićima, boja kože, povreda, bol u grudima, palpitacije, urinarna ili fekalna inkontinencija
<p>Pitanja o pozadini napada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porodična istorija iznenadne smrti, uržonkopalne epizode i učestalost napada

Slika 2. Važna anamnestička pitanja

STRATIFIKACIJA RIZIKA

Kada je, nakon početne procene, uzrok sinkope nejasan, potrebno je izvršiti stratifikaciju rizika kako bi se izbegli dugi i ambulantni pregledi kod pacijenata koji su u riziku od ozbiljnih komplikacija, uključujući smrt. Ovo je posebno važno jer se vrhunac kardiovaskularnih smrti

primećuje tokom prvog meseca nakon prezentacije, dok su kasni neželjeni događaji uzrokovani pridruženim kardiovaskularnim oboljenjima, a ne mehanizmima sinkope [12]. Slika 2 sumira neke rezultate stratifikacije rizika.

Studija	Faktori rizika	Skor	Ciljevi	Rezultati
S. Francisco Syncope Rule	- Abnormalan EKG - Kongestivna srčana insuficijencija - Nedostatak vazduha - Hematokrit <30 % - Sistolni pritisak <90 mmHg	Bez rizika = 0 faktora Rizik = ≥ 1 faktor	Ozbiljni neželjeni događaji u narednih 7 dana	98 % senzitivnost i 58 % specifičnost
Martin et al.	- Abnormalan EKG - Istorija komorskih aritmija - Istorija kongestivne srčane insuficijencije - Starost > 45 god.	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Opasne aritmije ili aritmijska smrt tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 5 % skor 1 16 % skor 2 27 % skor 3 ili 4
OESIL skor	- Abnormalan EKG - Kardiovaskularna bolest - Nedostatak prodroma - Starost > 65 godina	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Ukupna smrtnost tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 0.6 % skor 1 14 % skor 2 29 % skor 3 53 % skor 4
EGSYS skor	- Palpitacije pre sinkope (+4) - Abnormalan EKG i/ili srčana bolest (+3) - Sinkopa tokom napora (+3) - Sinkopa u ležećem položaju (+2) - Autonomni prodrom ^a (-1) - Predisponirajući i/ili precipitirajući faktori ^b (-1)	Zbir svih + i - poena	Ukupna smrtnost tokom 2-godišnjeg praćenja Verovatnoća kardijalne sinkope	2 % skor <3 21 % skor ≥3 2 % skor < 3 13 % skor 3 33 % skor 4 77 % skor >4

Slika 2a. Stratifikacija rizika prilikom inicijalne evaluacije u prospektivnim kohortnim studijama

OESIL [13] i EGSIS [14] rezultati služe za procenu rizika od smrti i, u slučaju EGSIS skora, takođe za predviđanje recidiva sinkope. Ovi rezultati se mogu koristiti u hitnoj pomoći,

jedinici za sinkopu, bolničkom odeljenju ili u ambulanti. Rouzov rezultat [15] i pravilo sinkope u San Francisku [16] su razvijeni za upotrebu u odeljenju hitne pomoći i pomažu u

odlučivanju da li pacijent treba da bude hospitalizovan i koji je kratkoročni rizik od ozbiljnih događaja.

Nedavno je učinak OESIL skora i pravila sinkope u San Francisku analiziran u dva sistematska pregleda [17, 18] koji su pokazali dobru osetljivost ovih pravila predviđanja (u rasponu od 86% do 95%) i relativno lošu specifičnost (u rasponu sa 31% na 52%). Iako osetljivost izgleda dobro, i dalje se stope neželjenih događaja u grupama niskog rizika kreću od 2% do 36% [17] i od 5% do 13% [18]. Čini se da je najslabija tačka procena EKG-a, posebno kada se smatra „normalnim“ kod pacijenata koji su kasnije razvili ozbiljan događaj zbog srčane aritmije (lažno negativna klasifikacija). Ovi nalazi pokazuju da su rezultati predviđanja korisni, ali da lekari ne bi trebalo da se oslanjaju samo na ova pravila i da koriste druge dostupne informacije za procenu rizika kod pojedinačnih pacijenata.

TESTOVI ZA OTKRIVANJE MEHANIZMA I UZROK SINKOPE

Test ortostaze (tilt testiranje)

Nedavno nisu objavljeni novi važni podaci o ovom testu. Od 1990-ih postoji postojani pomak od upotrebe tilt testiranja kod skoro svih sa očiglednom ili sumnjivom refleksnom sinkopom na pacijente sa problematičnom dijagnozom, starije osobe i pacijente sa kardiovaskularnim poremećajima i sinkopom. Kod pacijenata sa sumnjom na refleksnu sinkopu, podaci iz istorije i jednostavni bodovni rezultati mogu predvideti rezultate tilt testiranja, čime se otklanja potreba za izvođenjem testa [19]. Abnormalni rezultat tilt testiranja predviđa recidive sinkope kod ispitanika sa refleksnom sinkopom i bez organske bolesti srca, dok prognostička uloga testa kod pacijenata posle infarkta miokarda ili sa drugim srčanim poremećajima nije dobro utvrđena [20].

Indikacije za testiranje uključuju [21]:

1. neobjašnjivu pojedinačnu epizodu u okruženju visokog rizika;
2. ponavljajuće epizode u odsustvu organske bolesti srca; i
3. u njegovom prisustvu kada su isključeni srčani uzroci sinkope; kao i

4. kada je od kliničke važnosti da se pokaže podložnost pacijentu refleksnoj sinkopi.

Najčešći mehanizam sinkope pri pozitivnom tilt testu je mešovita vazovagalna reakcija, a zatim vazodepresivni i kardioinhibitorni mehanizam [21]. U poslednjem obliku, duboka bradikardija sa asistolom je najčešći nalaz, iako se takođe mogu javiti atrio-ventrikularni blok kao i spojni ritam [22].

Masaža karotidnog sinusa

Ovaj jednostavan test se koristi za identifikaciju sindroma karotidnog sinusa (CSS) kao uzroka kliničke sinkope ili preosetljivosti karotidnog sinusa (CSH) kada postoji asistola $\geq 3s$ ili/i pad sistolnog krvnog pritiska ≥ 50 mmHg, poželjno udruženog sa simptomima [21]. Uprkos svojoj jednostavnosti, test se u kliničkoj praksi veoma malo koristi [23]. Sa praktične tačke gledišta, vredi zapamtiti da test treba da se radi i u ležećem i u stojećem položaju (povećana osetljivost), sukcesivnom masažom desnog karotidnog sinusa 5–10s zatim levog karotidnog sinusa uz kontinuirano praćenje srčane frekvence i periodičnog merenja krvnog pritiska je potrebno kako se ne bi propustio vazodilatatorni (hipotenzivni) tip CSS.

Ortostatski stres

Test aktivnog stajanja treba da se uradi kod svih pacijenata koji imaju anamnezu sinkope nakon vraćanja u uspravan položaj. Test je dijagnostički za ortostatsku hipotenziju kada tokom prva tri minuta dođe do pada sistolnog krvnog pritiska >20 mmHg ili na <90 mm Hg, ili dijastolnog krvnog pritiska >10 mm Hg u poređenju sa osnovnim vrednostima. Ovi kriterijumi su dijagnostički kada se simptomi reprodukuju (klasa I), a treba ih smatrati dijagnostičkim kada nema pratećih simptoma (klasa IIa) [21].

EKG monitoring

Elektrokardiografski (EKG) monitoring je procedura za dijagnostikovanje intermitentnih bradiaritmija i tahiaritmija. Trenutno je dostupno više oblika ambulantnog EKG monitoringa: konvencionalni ambulantni Holter monitoring, intrahospitalni monitoring, event

recorderi, spoljašnji ili implantabilni loop recorderi i telemetrija na daljinu (od kuće).

Zlatni standard za dijagnostikovanje sinkope je registrovanje povezanosti između simptoma i dokumentovane aritmije. Prisustvo značajne asimptomatske aritmije, koju definiše prolongirana asistolija (≥ 3 s), brze supraventrikularne tahikardije (SVT) ili komorske tahikardije, razmatralo je nekoliko autora. Sa druge strane, iako se odsustvo dokumentovane aritmije tokom epizode sinkope ne može smatrati specifičnom dijagnozom, to isključuje aritmiju kao mehanizam sinkope.

Prema opštim pravilima, EKG monitoring je indikovano samo onda kada postoji velika verovatnoća za identifikaciju aritmije koja je povezana sa sinkopom. Međutim, primećeno je da je kod pacijenata starijih od 40 godina, sa rekurentnim sinkopama, bez značajne strukturne bolesti srca, i sa normalnim EKG-om, aritmija, najčešće asistolija, prisutna tokom sinkope i do 50%.

Genetska predispozicija

Neke kliničke studije sugerišu porodičnu predispoziciju za refleksnu sinkopu. Pretpostavlja se da može biti zavisna od pola i da ženski pol nezavisno od porodične istorije povećava rizik od sinkope [24].

Podaci u literaturi o genetskoj predispoziciji za sinkopu su oprečni. Neki autori su uspeali da identifikuju specifične polimorfizme gena koji predisponiraju za vazovagalnu sinkopu izazvanu nagibom [24], dok drugi nisu uspeali da dokumentuju takvu povezanost [25]. Iako je koncept genetske predispozicije za refleksnu sinkopu od potencijalnog kliničkog značaja, trenutno je preuranjeno koristiti bilo koji genetski test u svrhe skrininga. Potrebne su studije koje uključuju velike populacije i ispitivanje različitih polimorfizama da bi se potvrdila uloga genetskog skrininga za refleksnu sinkopu. Međutim, refleksna sinkopa je multifaktorska i malo je verovatno da je uzrokovana mutacijom jednog gena. Porodična anamneza sinkope ne znači nužno da postoji genetska predispozicija; to može biti i zbog visoke prevalencije samog ovog stanja ili zbog faktora životne sredine.

TERAPIJA SINKOPE

Opšti principi lečenja sinkope

Glavni ciljevi lečenja sinkope su prevencija ponovljenih epizoda sinkope, telesnih povreda i produženje života. Važnost ovih ciljeva zavisi od etiologije sinkope, na primer kod pacijenata sa kardiogenom sinkopom prioritet je smanjenje rizika od smrti, dok je kod pacijenata sa refleksnom sinkopom cilj lečenja sprečavanje ponovnih epizoda sinkope i/ili fizičke sinkope. povreda. Izbor metode lečenja zavisi od etiologije sinkope, ali je pored uzroka potrebno poznavati i mehanizam sinkope [26].

Lečenje refleksne sinkope

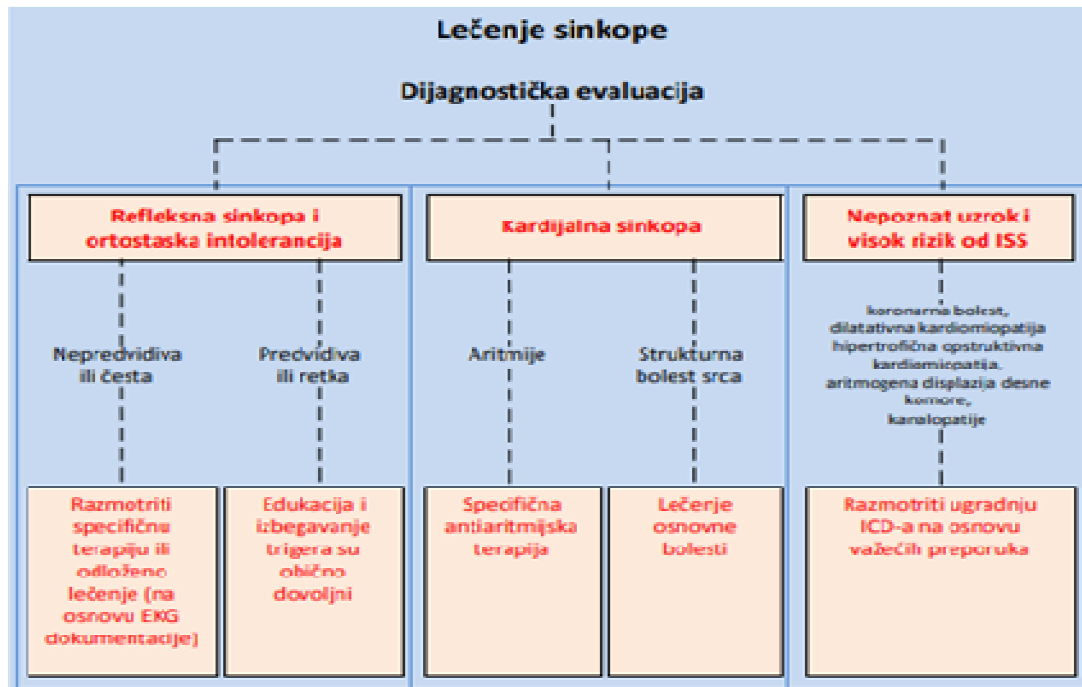
Osnova nefarmakološkog lečenja bolesnika sa refleksnom sinkopom obuhvata edukaciju, identifikaciju faktora koji promovišu sinkopu i pružanje podrške pacijentu u smislu smirivanja [27]. Pacijenta treba edukovati o faktorima koji mogu izazvati sinkopu (npr. produženo stajanje, lekovi koji izazivaju hipotenziju), prodromalnim simptomima i procedurama koje treba primeniti u slučaju sinkope. Kada se pojave prodromalni simptomi, ako je moguće, potrebno je zauzeti ležeći položaj sa podignutim nogama [28]. Takođe, fizikalne procedure protiv pritiska (npr. zatezanje šake stisnutom pesnicom, prekrštene noge), koje povećavaju vraćanje venske krvi u srce, mogu sprečiti ili barem odložiti sinkopu dovoljno dugo da pacijent zauzme ležeći položaj [29].

Česta sinkopa koja utiče na kvalitet života, rekurentna sinkopa bez prodromalnih simptoma sa rizikom od traume, sinkopa tokom aktivnosti visokog rizika (npr. upravljanje vozilom) zahtevaju dodatne terapijske procedure [26]. Tilt trening je terapijska metoda indikovana kod motivisanih mlađih pacijenata sa rekurentnom vazovagalnom sinkopom potenciranom ortostatskim stresom [30]. Obuka se zasniva na održavanju progresivno produženog uspravnog položaja, bilo u bolnici na nagibnom stolu ili kod kuće [31]. Rezultati istraživanja su različiti, ali prema nekim studijama, nakon određenog perioda treninga, kontrolni tilt test je bio negativan kod većine pacijenata i smanjena je učestalost recidivnih sin-

kopa [28]. Saradnja pacijenta je ključna za uspeh ove metode [31], ali se smanjuje sa vremenom treninga [26].

U lečenju refleksne sinkope testirani su lekovi iz različitih farmakoloških grupa. Najviše se

istražuju alfa adrenergički agonisti (midodrin), beta adrenergički antagonisti, antiholinergici, teofilin, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i dizopiramid, ali nije dokazana terapijska korist ni za jedan lek [27].



Slika 3. Algoritam lečenja sinkope

Električna stimulacija srca je indikovana kod pacijenata starijih od 40 godina sa kardioinhibitornim odgovorom (bradikardija/asistolija) u sinkopi i čestim, nepredvidivim sinkopama i kod pacijenata sa sindromom kardioinhibitornog karotidnog sinusa [26].

Lečenje ortostatske hipotenzije

Poznavanje uzroka ortostatske hipotenzije neophodno je za izbor odgovarajuće terapije [32]. Inicijalni tretman se sastoji u edukaciji pacijenta o faktorima koji mogu izazvati hipotenziju pri zauzimanju uspravnog položaja. Preporučuje se izbegavanje naglog ustajanja, dugog stajanja i naprezanja prilikom defekacije. Važno je izbegavati izlaganje visokim temperaturama (dehidracija i vazodilatacija), uzimanje velikih obroka hrane, posebno ugljenih hidrata (postprandijalna hipotenzija) ili alkoholnih pića, kao i teške fizičke napore. Takođe se preporučuje adekvatna hidratacija (2-3 L/dan) i unos soli (8 g/dan), jer to povećava

zapreminu cirkulacije i poboljšava održavanje uspravnog položaja.

Određeni lekovi koji snižavaju krvni pritisak su važan uzrok ortostatske hipotenzije i u tom slučaju je potrebno smanjiti dozu do praga tolerancije ili prestati sa upotrebom leka [33]. Ortostatsku hipotenziju udruženu sa smanjenim volumenom cirkulacije treba lečiti zameenom zapremine i izbegavanjem faktora precipitacije (npr. diuretika) [32].

Da bi se smanjilo nakupljanje venske krvi u donjim delovima tela, koriste se trbušne proteze i/ili potporne čarape [34]. Pored toga, preporučuju se vežbe mišića stomaka i nogu i spavanje sa podignutom glavom ($>10^\circ$) [33]. Midodrin i fludrokortizon su efikasni u kombinaciji sa drugim metodama lečenja kod pacijenata sa autonomnim poremećajima [26].

Lečenje srčanih aritmija

Srčane aritmije koje izazivaju sinkopu mogu se podeliti na bradiaritmije i tahiaritmije [33]. Pored srčane frekvencije, na sinkopu utiču

funkcionalno stanje leve komore i funkcija vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Sinkopa zbog srčane aritmije leči se prema uzroku. U te svrhe koriste se različite metode, a to su: elektrostimulacija srca, ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora, kateterska ablacija i terapija antiaritmičkim lekovima [26].

Električna stimulacija srca je terapija izbora za lečenje sinkope izazvane bradiaritmijom. Indikacije za ugradnju srčanog pejsmejka prikazane su najčešće bolesti sinusnog čvora i AV blokovi. Metoda nije indicovana kod pacijenata sa neobjašnjivom sinkopom bez dokazane bradikardije i sa negativnim nalazom EPS [32]. Kod pacijenata koji istovremeno imaju nisku ejakcionu frakciju leve komore, srčanu insuficijenciju i produženi QRS kompleks, treba razmotriti ugradnju biventrikularnog pejsmejka sa ili bez kardioverter defibrilatora [35].

Permanentni elektrostimulator ublažava simptome sindroma bolesnog sinusnog čvora, ali verovatno ne utiče na preživljavanje [26]. Relaps sinkope se javlja kod približno 20% pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa tokom dugotrajnog praćenja [36].

Kateterska ablacija je indicovana kod pacijenata sa korelacijom simptoma i EKG aritmije kod SVT i VT, u odsustvu strukturne bolesti srca (sa izuzetkom atrijalne fibrilacije). U ovim slučajevima, antiaritmici se koriste kao most terapija do ablacije, ili kada ablacija nije uspela. Antiaritmička terapija je indicovana kod pacijenata sa sinkopom zbog brze atrijalne fibrilacije. Kod pacijenata sa sinkopom udruženom sa atrijalnom fibrilacijom ili atipičnim flaterom leve pretkomore, odluku o ablaciji treba individualizovati [26].

Sinkopa uzrokovana ventrikularnom tahikardijom kao delom strukturne bolesti srca se u većini slučajeva leči implantacijom kardioverter defibrilatora kako bi se sprečila iznenadna srčana smrt [32]. ICD je indicovana kada je uporna monomorfna VT indukovana na EPS. ICD terapiju treba razmotriti kod pacijenata sa Brugada ili sindromom produženog QT intervala i povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti [33].

Lečenje strukturne bolesti srca

Cilj lečenja sinkope uzrokovane strukturnim oboljenjem srca je smanjenje rizika od iznenadne srčane smrti. Prisustvo srčanih oboljenja ne dokazuje da je sinkopa kardiogene etiologije. Izbor metode lečenja srčanih oboljenja zavisi od same dijagnoze. Lečenje sinkope povezane sa ishemijom miokarda uključuje farmakološku terapiju i/ili revaskularizaciju. Ako se dijagnostikuje teška aortna stenoza ili atrijalni miksom, indicovana je hirurška terapija [26].

Metodu ICD treba razmotriti kod pacijenata sa neobjašnjivom sinkopom i osnovnom strukturnom bolešću srca koja povećava rizik od iznenadne srčane smrti [32]. Lečenje ICD-om je indicovano kod pacijenata sa ishemijom/neishemijskom kardiomiopatijom i teško oštećenom ejakcionom frakcijom leve komore ili srčanom insuficijencijom [35]. Međutim, čak i uz adekvatan tretman moguća je ponovna sinkopa, s obzirom na to da se leči potencijalni uzrok iznenadne srčane smrti, ali ne i sama sinkopa [26].

ZAKLJUČAK

Sinkopa se često susreće u svakodnevnoj praksi, a procenjuje se da je trećina opšte populacije doživi bar jednom. Sinkopa predstavlja dijagnostički i terapijski izazov iz više razloga. Uzroci sinkope su brojni i variraju od benignih do životno opasnih stanja.

U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razlikovati od epilepsije i drugih uzroka privremenog gubitka svesti. Inicijalnim tretmanom moguće je utvrditi etiologiju sinkope u približno 50% slučajeva, i iz tog razloga predstavlja važan korak u proceni pacijenata sa sinkopom. Takođe, treba proceniti rizik od kardiovaskularnog događaja ili iznenadne srčane smrti kako bi se utvrdilo da li je pacijentu potrebna hitna obrada i hospitalizacija ili može biti bezbedno otpušten.

Pacijenti sa kardiogenom sinkopom imaju veći rizik od iznenadne srčane smrti i veći ukupni mortalitet od pacijenata sa drugim tipovima sinkope. Ako je indicovano, dalju dijagnostičku obradu treba individualizirati i na osnovu sumnje na etiologiju sinkope. U tu svrhu se koriste različite dijagnostičke metode.

Osnovni ciljevi lečenja su prevencija ponovljenih epizoda sinkope, telesnih povreda i produženje života, a izbor metode lečenja zavisi od etiologije sinkope. Refleksna i ortostatska sinkopa mogu se sprečiti edukativnim i nefarma-

kološkim metodama, dok lečenje kardiogene sinkope obično zahteva primenu invazivnih terapijskih metoda.

LITERATURA

- 1) Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631–71.
- 2) Blanc JJ, Benditt DG. Syncope: definition, classification and multiple potential causes. In: Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton RS, editors. *The evaluation and treatment of syncope. A handbook for clinical practice.* Elmsford, NY: Futura Blackwell; 2003. p. 3–10.
- 3) Van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Weiling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Med* 2009;5:438–48.
- 4) Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre randomized controlled trial (SAFE PACE 2). *Heart* 2010;96:347–51.
- 5) Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Heart* 2009;95:405–9.
- 6) Krediet CT, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace* 2011;13:14–22.
- 7) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni L, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69–72.
- 8) Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl. 3):iii31–41.
- 9) Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1277–82.
- 10) Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969;23:647–58.
- 11) Chan-Tack KM. Subclavian steal syndrome: a rare but important cause of syncope. *South Med J* 2001; 94:445–7
- 12) Ungar A, Del Rosso A, Giada F et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2021–2026.
- 13) Colivicchi F, Ammirati F, Melina D et al. OESIL Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J*, 2003; 24: 811–819.
- 14) Del Rosso A, Ungar A, Maggi R et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart*, 2008; 94: 1620–1626.
- 15) Reed MJ, Newby DE, Coull AJ et al. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 713–721.
- 16) Quinn J, McDermott D, Stiell I et al. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patient with serious outcomes. *Ann Emerg Med*, 2006; 47: 448–454.
- 17) Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF et al. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*, 2010; 56: 362–373.
- 18) Saccolotto RT, Nickel CH, Bucher HC et al. San Francisco Syncope Rule to predict short-term serious outcomes: a systematic review. *CMAJ*, 2011; 183: E1116–E1126.
- 19) Kułakowski P, Piotrowska D, Konofolska A. Tilt testing: is it necessary in all patients with suspected vaso-vagal syncope? *PACE*, 2005; 28: 968–974.
- 20) Wąsek W, Kułakowski P, Czepiel A et al. Susceptibility to neuromediated syncope after acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*, 2000; 30: 383–388.
- 21) Moya A, Sutton, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2631–2671.
- 22) Zyśko D, Gajek J, Agrawal AK, Rudnicki J. The relevance of junctional rhythm during neurocardiogenic reaction provoked by tilt testing. *Kardiologia Pol*, 2012; 70: 148–155.
- 23) Kulakowski P, Lelonek M, Krynski T et al. Prospective evaluation of diagnostic work-up in syncope patients: results of the PL-US registry. *Europace*, 2010; 12: 230–239.
- 24) Negrusz-Kawecka M, Bańkowski T, Tabin M et al. Familial predisposition to vasovagal syncope. *Acta Cardiol*, 2012; 67: 279–284.
- 25) Lelonek L, Zelazowska M, Pietrucha T. Genetic variation in G α protein as a new indicator in screening test for vasovagal syncope. *Circ J*, 2011; 75: 2182–2186.
- 26) Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), Eu-

- ropean Heart Rhythm Association (EHRA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2631-2671.
- 27) Kaufmann H, Freeman R. Pharmacological treatment of reflex syncope. *Clin Auton Res.* 2004;14 (Suppl 1): pp i71-i75.
- 28) Benditt D. Reflex syncope in adults: Treatment. U: UpToDate, Kowey P ur. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017 Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
- 29) Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (11):2053-2059.
- 30) Reybrouck T, Heidebuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:1441-1446.
- 31) Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, et al. Tilt Training for Recurrent Neurocardiogenic Syncope Effectiveness, Patient Compliance, and Scheduling the Frequency of Training Sessions. *Jpn Heart J.* 2004; 45(5): 833-843.
- 32) Benditt D. Management of syncope in adults. U: UpToDate, Ganz I Leonard ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
- 33) Radna skupina za aritmije i elektrostimulaciju srca Hrvatskog kardiološkog društva. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnozu i liječenje sinkope, Prilagođeno hrvatsko izdanje, 2010. Hrvatsko kardiološko društvo. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/2010/04/19/smjerniceesc/>
- 34) Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1425-1432.
- 35) Vardas PE et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2007;28:2256-2295.
- 36) Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992;15:2055-2060.

SYNCOPE – EMERGENCY APPROACH TO DIAGNOSIS AND THERAPY

Nevena Dimitrijević Milev¹, Ivana Ninković²

¹Health Centre Zaječar, Emergency Department

²Health Centre Zaječar, Department of Neurology

Sažetak: INTRODUCTION: Syncope is a sudden, temporary loss of consciousness due to not enough oxygen reaching the brain. AIM: recognizing and distinguishing syncope from non-syncopal states, as well as an urgent approach to diagnosis and therapy in order to prevent repeated episodes of syncope, physical injuries and prolong life and improve the quality of life of patients who had a crisis of consciousness. METHODS: review of literature sources. CONCLUSIONS: Syncope is often encountered in everyday practice, and it is estimated that a third of the general population experiences it at least once. The causes of syncope are numerous and vary from benign to life-threatening conditions, so special caution is required in the treatment of patients who have experienced syncope. Syncope represents a diagnostic and therapeutic challenge for several reasons, and the responsibility, knowledge, experience and commitment of the doctor to search for the causes of syncope is of key importance for the outcome of treatment

Key words: syncope, emergency diagnosis and therapy

Korespondencija/Correspondence

Nevena DIMITRIJEVIĆ MILEV

Zdravstveni centar Zaječar

Služba za prijem i zbrinjavanje urgentnih stanja

E-mail: nevenadimitrijevic93@gmail.com

UDK 616.94-085
COBISS.SR-ID 149133833

ISSN 2466-2992 (Online) (2024) br. 1, p. 31-43

NOVINE U PRISTUPU SEPSI U URGENTNIM CENTRIMA I PRIJEMNO TRIAŽNIM ODELJENJIMA OPŠTIH BOLNICA

NOVELTIES IN THE APPROACH TO SEPSIS IN EMERGENCY CENTERS AND EMERGENCY DEPARTMENTS IN GENERAL HOSPITALS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴

¹Opšta bolnica Pirot, Služba anestezije i intenzivne nege, ²Univerzitetski klinički centar u Nišu, Klinika za infektivne bolesti, ³Univerzitetski klinički centar u Nišu, Urgentni centar, ⁴Univerzitetski klinički centar u Nišu, Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju

Sažetak: UVOD. Sepsa/septički šok je stanje opasno po život koje zahteva blagovremeno lečenje kako bi celokupni tretman dao rezultat a ukupni mortalitet smanjio. Rano prepoznavanje i inicijalni tretman sepse kao urgentnog stanja je od izuzetne važnosti za tok i prognozu septičnog pacijenta. Kako pacijenti sa sumnjom na sepsu uglavnom prvo dođu u kontakt sa prijemnim odeljenjima urgentne medicine, od izuzetne je važnosti rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze, resuscitacije i otpočinjanja empirijske antibiotske terapije. Procena volumenskog statusa pacijenta, optimalna hemodinamska nadoknada i procena odgovora pacijenta je ključna uloga lekara urgentne medicine. CILJ RADA. Revijalni i sistematski prikaz pristupa pacijentu kod koga se sumnja na sepsu/septični šok u urgentnim centrima i prijemno trijažnim službama urgentne medicine. METOD RADA. PubMed, Scopus i EMBASE su pretraživani od novembra 2021. (datum objavljivanja najnovijih smernica za sepsu) – decembra 2023. Korišćeni termini za pretragu bili su „sepsa“, „septički šok“, „menadžment“, „terapija“ i „Urgentna odeljenja“ ZAKLJUČAK. Uloga lekara urgentne medicine je upravo postavljanje što ranije sumnje na ovu bolest koja neretko ima podmukli početak, vrlo često dolazi do postavljanja pogrešne dijagnoze koja odlaže početak terapije. Poslednje SSC smernice bazirane su na brojnim studijama koje su dale nove informacije o patofiziologiji i lečenju sepse.

Ključne reči: sepsa, nadoknada volumena, antibiotici, vazopresori, steroidi

DEFINICIJA SEPSE

Sepsa je zaista po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Septički šok je produbljivanje sepse, gde su cirkulatorne, ćelijske i metaboličke abnormalnosti odgovorne za povećan mortalitet [1]. Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) – telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ili $<36^{\circ}\text{C}$, broj otkucaja srca >90 otkucaja/min, brzina disanja >20 udisaja/min i broj leukocita $>12.000/\text{m}^3$ ili $>10\%$ nezrelih neutrofila – korišćen je kao deo definicija sepse decenijama. Nedavno istraživanje pokazuje da stariji i imunokompromitovani pacijenti mogu imati odsustvo temperature i umesto leukocitoze imati leukopeniju, a sama tahikardija, tahipneja i visoka telesna temperatura nisu specifični za infekciju. Iz ovih razloga, kriteriji

jumi SIRS-a su neadekvatni i nisu specifični za postavljanje dijagnoze sepse [2,3].

Nova definicija sepse prema „Third international consensus definitions for sepsis“- Sepsis-3 usmerava pažnju na disfunkciju organa i hipoperfuziju više nego na inflamaciju [4]. Radna grupa za sepsu predložila je novu definiciju sepse.

Sepsa je po život opasna disfunkcija organa, koju definiše skor sekvencijalne insuficijencije organa (SOFA) ≥ 2 (Tabela 1).

Septički šok je definisan je kada postoji potreba za vazopresorom radi održanja srednjeg arterijskog pritiska od najmanje 65 mmHg i kada je nivo laktata u serumu preko 2 mmol/L a u odsustvu hipovolemije. Ovaj visok nivo laktata može povećati stopu mortaliteta i do 40% [5]

<i>Sofa score</i>	0	1	2	3	4
Respiratorni sistem: PaO ₂ /FiO ₂ *	>400	<400	<300	<200	<100
Koagulacija: Trombociti	>150	<150	<100	<50	<20
Jetra: Bilirubin (μmol/l)	<20.5	20.5-32.5	34-100	100-203.5	>205
KVS: Hipotenzija**	ne	MAP <70	Dopamin <5	Dopamin>5 Ili NOR<0.1	Dopamin>15 ili NOR >0.1
CNS: GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renalna f-ja: kreatinin (μmol/l) ili urine output (mL/d)	<106	106-168	175-300	310-433 ili <500	>440 ili <200
**Doza kateholamina (Dopamin,NOR) : μg/kg/min					

*Odnos PaO₂/FiO₂ je odnos parcijalnog pritiska arterijskog kiseonika (PaO₂ u mmHg) i frakcionog udahnutog kiseonika (FiO₂ izražen kao frakcija, a ne procenat), takođe poznat još kao Horowitz index, normalan odnos PaO₂/FiO₂ je ~ 400-500 mmHg (npr. 100mmHg/0.21=476.1)

Međutim, za SOFA skor je potrebno nekoliko laboratorijskih rezultata koji uglavnom nisu dostupni u službama hitne medicinske pomoći. Vreme potrebno za dobijanje ovih rezultata može prouzrokovati odlaganje dijagnoze septičkog pacijenta.

Quick SOFA score (qSOFA) uvedena je u Sepsis-3 i dobar je skor za predviđanje rizika od smrti i produžene intenzivne nege pacijenata, ali

nije dizajniran da se koristi kao rani signal upozorenja na sepsu ili za identifikaciju pacijenata koji treba da nastave lečenje u Jedinicama intenzivne nege (JIL) [6,7]. Dve nedavne koherentne studije pokazuju da je validnost kriterijuma qSOFA, koja uključuje, izmenjen mentalni status (GLASGOV COMA SCALE SCORE <15), respiratorna frekvencu > 22, sistolni krvni pritisak <100 mmHg, i sa ili bez

serum laktata većim od > 2 mmol/l, dobar pokazatelj koji podjednako predviđa hospitalni mortalitet kao i SOFA score [4,8]. Nedavni sistematski pregled i podaci iz metaanalize pokazali su da je qSOFA izvan JIL-a imala malu osjetljivost (0,51) kada se koristi kao alat za skrining u urgentnim odeljenjima [9,10].

Postoji rasprava o tome da li nova definicija, koja se oslanja samo na disfunkciju organa i hipoperfuziju, može ometati rano prepoznavanje i početak lečenja septičkih pacijenata. Takođe, postoji mišljenje da qSOFA skor nije dao definiciju sepse i ne može da se koristi se za skrining sepse, bi trebalo da upozori kliničara na pacijenta kojem je potrebna dalja procena disfunkcije organa [8].

PATOFIZIOLOGIJA SEPSE

Poremećaji makrocirkulacije

Jedan od glavnih efekata neregulisanog inflamatornog odgovora kod pacijenata sa septičkim šokom, pored povećane vaskularne permeabilnosti, je narušavanje vaskularnog tonusa, što dovodi do duboke venske i arterijske vazodilatacije [11]. Takvo stanje je povezano sa statusom relativne hipovolemije. Neposrednu kliničku manifestaciju predstavlja nagli pad arterijskog krvnog pritiska, koji je očigledniji u dijastolnoj komponenti. Istovremeno, proširenje vena dovodi do značajnog smanjenja volumena krvi, čime se smanjuje i venski povratak i minutni volumen-cardiac output - (CO), uz dalje smanjenje distribucije kiseonika u tkivima [12]. Iz kliničke perspektive, usled venodilatacije i hipovolemije dolazi do drastičnog smanjenja centralnog venskog pritiska (CVP) [13], što pokreće aktivaciju različitih neurohormonskih faktora koji imaju za cilj održavanje adekvatne perfuzije organa, striktno zavisne od srednjeg arterijskog pritiska (MAP) [14]. Aktivacija simpatičkog tonusa putem stimulacije α - i β -adrenergičkih receptora povećava i srce brzinu i kontraktilnost srca. Istovremeno, vazokonstrikcija izazvana stimulacijom α -adrenergičkih receptora poboljšava tonus arterija, što na kraju dovodi do povećanja MAP. Aktivacija α -adrenergičkih receptora vena, s druge strane, povećava venski tonus. Kako je cilj da se „pritisne“ cirkula-

torni sistem, loš vaskularni odgovor na vazoaaktivnu stimulaciju kod pacijenata sa septičkim šokom zbog nadbubrežne insuficijencije i prisustvo visokog nivoa vazodilatatornih supstanca, kao što je azotni oksid [15], čini ove kompenzacione mehanizme daleko manje efikasnim nego u drugim oblicima šoka [11]. Efikasnost ovog kompenzacionog odgovora je dodatno pogoršana poremećenom kontraktilnošću obe komore, što se primećuje u oko 60% septičkih pacijenata. Takvo stanje, zvano septička kardiomiopatija, mogu biti prisutni u vreme početka sepse ili se pojaviti tokom narednih dana, a izgleda da je povezano sa oštećenjem endotela i mitohondrija, promenom β -adrenergičkih receptora i metabolizma kalcijuma u miokardu. Čak iako je kardiomiopatija reverzibilna kada se sepsa reši, to je pitanje koje lekar u urgentnom odeljenju treba pažljivo uzeti u obzir prilikom lečenja septičkih pacijenata [16].

Poremećaj mikrocirkulacije

U normalnim uslovima, isporuka kiseonika (delivery oxygen, DO₂) u tkiva je veća od onoga što je potrebno za potrošnju kiseonika (oxygen consumption, VO₂), i odnos između metaboličkih zahteva tkiva i isporuke kiseonika je predstavljena centralnim venskim zasićenjem (ScvO₂) hemoglobina [17]. U slučaju bilo kojeg povećanja kiseonične potražnje ili smanjenja isporuke, ekstrakcija kiseonika se povećava, a to se odražava smanjenjem ScvO₂. Međutim, ispod određenog nivoa DO₂, koji se naziva „critical DO₂“, ekstrakcija kiseonika se ne može dalje povećati, a ScvO₂ ne može dalje da se smanji, što onemogućava ispunjavanje metaboličkih zahteva, koji će sada striktno zavisiti od količina dostupnog kiseonika (DO₂/VO₂ dependency) [17]. Međutim, činjenica da u septičkom šoku kritični prag DO₂ je veći nego u bilo kom drugom obliku šoka, i dovodi do skoro trenutnog poremećaja ekstrakcije kiseonika iz tkiva. Stoga je vrlo važno tumačiti normalne ScvO₂ vrednosti kod takvih pacijenata [18]. Različiti mehanizmi u osnovi ovog stanja mogu dovesti do mikrovaskularnih poremećaja i ćelijske dizoksije, a kao odgovor dolazi do inhibicije aerobne glikolize, što dovodi do akumulacija laktata [19].

TERAPIJA SEPSE

Nadoknada volumena

Primena tečnosti, zajedno sa antibiotskom terapijom, je terapija prve linije za pacijente sa septičkim šokom [20]. Cilj ovog tretmana je korekcija hipovolemije povećanjem količina volumena krvi, sa posledičnim povećanjem venskog povratka i kardijalnog punjenja, sa očekivanim povećanjem MV i, na kraju, povećana isporuka kiseonika [12]. Ipak, posle početne faze resuscitacije, polovina pacijenata na kraju neće reagovati na tečnost, odnosno dolazi do stanja u kome primena bolusa tečnosti može dovesti do akumulacije tečnosti, poremećenog DO₂ i pogoršanja perfuzionog pritiska organa [12]. Tako, tokom godina razvijeni su različiti testovi za predviđanje reakcije na tečnost kod pacijenata sa septičkim šokom. Među njima, pasivni test podizanja nogu (PLR-passive leg raising test) je stekao dosta konsenzusa, jednostavan za izvođenje i posebno pogodan za ugentna odeljenja [21]. Pomeranjem pacijenta iz poluležećeg položaja, spuštanje trupa i podizanje nogu pacijenta na 45°, količina od ~ 300 mL krvi se prenosi u komore čime se povećava predopterećenje srca. Ako se CO poveća od najmanje 10% u poređenju sa početnom vrednošću, pacijent se smatra da reaguje na dato opterećenje, tako da može da očekuje povećanje CO nakon davanja tečnosti [22]. Međutim, važno je istaći da svakog septičnog pacijenta primljenog u ugentno odeljenje treba smatrati pacijentom koji reaguje na tečnosti i odmah se leči bolusom tečnosti [23]. S tim u vezi, smernice SCC (Surviving Sepsis Campaign) iz 2016, koje preporučuju da je fiksna doza od 30 mL/kg kristaloida u prva 3 h, izazvao je intenzivnu debatu među kliničarima. Sa jedne strane, vremenski okvir od 3 h pre revalorizacije pacijenta izgleda predugo za bolest zavisnu od vremena kao što je sepsa. S druge strane, preporučena količina tečnosti smatra se previše liberalnim, teško pogodnim za sve pacijente [25]. Ova zabrinutost je dodatno opravdana nedostatkom visokokvalitetnih podataka koji podržavaju ove preporuke. Ažuriranje SCC preporuka iz 2018. delimično je rešilo ovu kontroverzu prelaskom sa prethodno preporučenih 3 - 6 h na jedan sat, prepoz-

najući potrebu za neposredan tretman septičkih pacijenata [24]. U vezi sa tim, Teboul i Monnet su nedavno predložili da resuscitacija tečnostima započne sa ~10 mL/kg unutar prvih 30 do 60 minuta uz pažljivo praćenje pacijenta [25]. U slučaju pogoršanja tahipneje ili pada zasićenja kiseonikom, količinu tečnosti treba smanjiti. Nasuprot tome, povećanje brzine infuzije treba razmotriti ako se pojavi nizak arterijski pulsni pritisak, povećano vreme punjenja kapilara ili mrlje po koži koje perzistiraju uprkos početnom tretmanu tečnosti. Odluka o nastavku davanja tečnosti treba da bude zasnovana na individualizovani odnos rizika/koristi pacijenta, koristeći dinamičke testove procene preloada da bi se procenila korist od daljeg davanja tečnosti [26]. U 2018. godini, Perner et al. predložili su individualizovan tretman tečnosti zasnovan na ponovljenim bolusima od 250–500 mL IV kristaloida uz kontinuirano praćenje i rana primena vazopresora ako se cirkulacija ne poboljša [27]. Međutim, nedavne studije pokazuju da restriktivne i liberalne fluidne strategije nisu značajno uticale na 90-dnevni mortalitet pacijenata sa hipotenzijom izazvanom sepsom [28]. Najnovije SCC preporuke iz 2023 godine bacaju akcenat na disfunkciju endotela i „ispiranje“ glyco-calyx-a. U prošlosti, "idealni" tretman za pacijente sa sepsom zasnivan je na masivnim popunjavanjem volumena [29,30]. Nedavno, ovaj pristup je doveden u pitanje. I zaista perfuzija se ne mora nužno poboljšati stabilizacijom kardiovaskularnih parametara, štaviše, abnormalnosti glikokaliksa i endotelna disfunkcija mogu se čak pogoršati agresivnim tretmanom [31-34]. Endotelni glikokaliks je jako bitna struktura endotela, koja sve više dobija na značaju u zadnjim godinama. To je specijalizovani ekstracelularni matriks koji pokriva apikalnu stranu vaskularnih endotelnih ćelija, proliferišući u lumen krvnih sudova. Sastav glikokaliksa je detaljno proučavan, a poznato je da se sastoji od mešavine proteoglikana, glikozaminoglikana i glikoproteina. Iako se nekada verovalo da je ova struktura pasivna fizička barijera, sada je prepoznata kao multifunkcionalna i dinamička struktura koja učestvuje u mnogim vaskularnim procesima, uključujući vaskularnu permeabilnost, inflama-

ciju, trombozu, mehano transdukciju i signalizaciju citokina.

Izbor tečnosti

Kristaloidi su podeljeni u dve glavne kategorije (tj. rastvori bogati hloridima i izbalansirani kristaloidi) i prema prethodnim smernicama treba ih smatrati tečnostima izbora kod pacijenata sa sepsom/septičkim šokom. Administracija uravnoteženih kristaloida za fluidnu resuscitaciju septičkih pacijenata su poželjniji iz dva razloga: imaju elektrolitni sastav bliži plazmi i rastvori bogati hloridima su povezani sa visokim rizikom od hiperhloremične acidoze (naročito u velikim količinama) [35]. U prošlosti, tečnosti izbora su bili koloidi (npr. hidroksetil skrob (HES), želatine, i dekstrane), jer se smatralo da molekuli veće težine smanjuju ekstravaskularno curenje i povećavaju dugoročni intravaskularni volumen [36,37]. Međutim, budući da je integritet glikokaliksa promenjen kod septičkih pacijenata, stvarni intravaskularni volumen ovih tečnosti je očigledno manji od očekivanog [37-39]. Štaviše, nijedan podatak nije dosledno pokazao superiornost koloida nad kristaloidima u pogledu smanjenja mortaliteta od sepse [36]. Različite studije su istakle povećan rizik od tubularne nekroze i akutne bubrežne insuficijencije (AKI) nakon tretmana koloidima [40-42]. Stoga je komitet za bezbednost Evropske agencije za lekove (EMA) preporučio da dozvolu za stavljanje u promet HES rastvora treba suspendovati u Evropi. U velikoj meri se raspravljalo o upotrebi albumina u lečenju sepse [43]. Uprkos teoretskoj prednosti albumina nad kristaloidima u održavanju onkotskog pritiska, višestruke randomizovane kontrolisane studije i meta-analize su pokazale da albumini nisu poboljšali ni kratkoročni ni dugotrajni mortalitet [44-48].

Uravnoteženi kristaloidi su tečnost izbora. Pošto su klinički dokazi dvosmisleni i nema razlika u odnosu na restriktivne i liberalne fluidne strategije, smatra se da je razumno usvojiti pristup zasnovan na malim i ponovljenim bolusima (250–500 mL) kristaloida sa kontinuiranim hemodinamskim praćenjem kako bi se izbeglo preopterećenje tečnošću [49].

Antimikrobna terapija kao prva linija odbrane

Antimikrobna terapija je prva linija lečenja sepse/septičkog šoka. Primena promptne, empirijske, antimikrobne terapije u vreme identifikacije sepse (idealno u prvom satu) a nakon toga uzimanje odgovarajućih kultura je presudan korak u medikamentoznom lečenju. Mikrobiološke uzorke treba uzeti što je pre moguće po prijemu, što podrazumeva uzimanje krvi i materijala sa svih lokacija koje se smatraju potencijalnim izvorom infekcije kao i na osnovu kliničke procene (npr. urin ili cerebrospinalna tečnost). Posebno u slučajevima septičnog šoka, svaki sat kašnjenja je povezan sa značajnim povećanjem mortaliteta. Inicijalna doza antibiotika može biti najbolja strategija za brže postizanje terapijskog nivoa u krvi, uz dalje doziranje na osnovu funkcije bubrega/jetre i konsultacija sa lekarom infektologom i svakodnevna ponovna reevaluacija u cilju ispravne deeskalacije čim rezultati mikrobioloških testova budu dostupni [50-53].

Postojeće smernice predlažu davanje antimikrobnih lekova odmah, idealno u roku od 1 h, kod pacijenata za koje postoji velika sumnja na sepsu sa ili bez šoka ili kada je sepsa moguća, a šok se klinički prezentuje. U slučajevima sa niskim do umerenim rizikom od sepse bez znakova šoka, preporučuje se primena antimikrobnih sredstava u roku od 3h ako postoji zabrinutost za infekciju i nakon izvršene procene infektivnih naspram neinfektivnih uzroka [50].

Prokalcitonin (PCT), peptidni prekursor kalcitonina, se široko koristi za diferencijaciju bakterijske u odnosu na nebakterijske infekcije ili druga inflamatorna stanja. Međutim, kao što je izraženo u SSC smernicama, PCT povezan sa kliničkom evaluacijom je bio manje efikasan od same kliničke evaluacije u pogledu odlučivanja kada se početi sa antimikrobnim lekovima [50]. Presepsin (PSP), je predložen kao alternativa PCT zbog svoje veće tačnosti u identifikaciji i prognostičkom predviđanju sepse/septičkog šoka [55,56]. Međutim, zbog većih troškova i manje dostupnosti laboratorija, PSP ostaje manje testiran od PCT-a. Mnoge randomizirane kontrolisane prospektivne studije su dokazale da upravo PCT treba biti vodič za trajanje an-

tibiotske terapije [54, 55, 56]. Liu I saradnici su izvršili retrospektivnu analizu 35.000 septičnih pacijenata u 21 urgentnom odeljenju u SAD, kojima je primenjena antibiotska terapija 6 h po dolasku [57]. U svojoj analizi su pokazali da je kašnjenje u primeni antibiotika značajno povećalo bolnički mortalitet sa odds ratio (OR) od 1,09 (1,05–1,13) za svaki sat kašnjenja. Slično, na retrospektivnoj analizi od 40.696 pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Seimour I saradnici su pokazali da je produženo vreme do primene antibiotika bilo povezano sa višim bolničkim mortalitetom [OR 1,04 (1,03–1,06) na sat [58]. Lekar urgentne medicine uvek treba da ima na umu hemodinamske promene kod septičnog šoka kada se propisuje prva primena

antibiotika, pošto su preporučene doze često neadekvatne za postizanje terapeutskog cilja. Povećana propustljivost kapilara, hiperdina-mičnost stanja i velika količina primenjene tečnosti može doprineti povećanju zapremine distribucije leka, posebno hidrofилnih antibiotika (npr. b-laktama, aminoglikozidi, glikopeptidi) [59]. Slično, za visoko antimikrobna sredstva vezana za proteine, kao što su ceftriakson, ertapenem, daptomicin i teikoplanin, prisustvo hipoalbuminemije može povećati nevezanu frakciju, povećavajući zapreminu distribucije i rizika od ranog bubrežnog klirensa [60]. Iz ovih razloga, preporučuje se povećanje doze opterećenja od otprilike 1,5 puta veće od standardne doze [61, 62].

EMPIRIJSKA ANTIMIKROBNA TERAPIJA PREMA MESTU INFEKCIJE

Pulmologija [63,64]	1.izbor	2.izbor
Pneumonija stečena u zajednici (CAP)	Amoksilin/klavulonska kiselina 2.2g/8h + Azitromicin 500mg/24h Ili Klaritromicin 500mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h
Bolnička stečena pneumonija (HAP)	Piperacilin/Tazobactam 9g <i>udarna doza (LD)</i> praćena sa 18g/dnevno + Linezolid 600mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h + Linezolid 600mg/12h
Ventilatorom uzrokovana pneumonija (VAP)	Piperacilin/Tazobactam 9g + Linezolid 600mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h + Linezolid 600mg/12h
Urologija [65]	1.izbor	2.izbor
Iz zajednice	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćene sa 18g/dnevno	Ciprofloksacin 500mg/12h
Intrahospitalne infekcija	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćene sa 18g/dnevno	Meropenem 2g LD praćeno 2g/8h
Abdominalna [66,67]	1.izbor	2.izbor
Iz zajednice	Amoxicilin/Klavulonska kiselina 2.2g/8h Ili Ceftriaxon 2g/24h + Metronidazol 500mg/6h	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćeno 18g/24h
Intrahospitalne infekcija	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćeno 18g/24h	Meropenem 2g LD praćeno 2g/8h

Kožna infekcija [68,69]	1.izbor	2.izbor
Cellulitis	Amoxicillin/Klavulonska kiselina 2.2 g/8h ± Clindamycin 600 mg/6h	Ceftriaxone 2 g/dnevno
Nekrotizirajući fasciitis	Daptomycin 8–10 mg/kg/24h + Clindamycin 600 mg/8h + Piperacillin/Tazobactam 9 g LD zatim 18 g/dnevno	/

Ginekologija [70]	1.izbor	2.izbor
	Clindamycin 600 mg/6h + Gentamicin 5–7 mg/kg/24h	/

Nedefinisan izvor [71]	1.izbor	2.izbor
	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD zatim 18 g/dnevno + Daptomycin 8–10 mg/kg/24h ili Vancomycin 25–30 mg/kg LD zatim 20 mg/kg/12h ± Caspofungin 70 mg LD zatim 50 mg/24h	Daptomycin 8–10 mg/kg/24h ili Vancomycin 25–30 mg/kg LD zatim 20 mg/kg/12h + Meropenem 2 g LD zatim 2 g/8h ± Caspofungin 70 mg LD zatim 50 mg/24h

Gram Positive Cocci			Gram Negative Bacilli			Anaerobes
MRSA	MSSA	Streptococci	E.coli, Klebsiella Proteus	Pseudomonas	ESCAPP*	
		Penicillin				
		Amoxicillin				
		Flucloxacillin				
		Cephazolin				
		Clindamycin				Clindamycin
		Rifampicin/Fusidic Acid				
		Vancomycin/Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin				Metronidazole
		Trimethoprim				
		Ciprofloxacin				
		Gentamicin/Tobramycin, Aztreonam				
		Moxifloxacin				Moxifloxacin
		Cefuroxime				
		Ceftriaxone				
		Ceftazidime				
		Cefepime				
		Amoxicillin-clavulanate				Amoxicillin-clavulanate
		Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam				Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam
		Meropenem†, Imipenem†				
		Ertapenem†				Ertapenem†

Tabela: Senzitivnost bakterija na antibiotike (preuzeto sa wellingtonicu.com drug manual)

Upotreba vasopresora u septičnom šoku

Upotreba inotropnih lekova predstavlja jedan od kamena temeljaca lečenja septičkog šoka. Patogeneza ovog teškog i životno opasnog stanja usko je povezana sa gubitkom vazomotornog tonusa sa posledičnom sistemskom vazodilatacijom i hipotenzijom [72,73]. MAP (mean arterial pressure) od 60 do 65 mmHg smatra se pragom za povećan rizik od morbiditeta i smrtnosti, SSC preporučuje ciljni MAP od 65 mmHg i ukazuje da je noradrenalin (NA) lek prvog izbora [50]. Vasopresore treba primenjivati u slučajevima kada je MAP < 65 mmHg uprkos resustituciji tečnostima a NA (u dozi od 0,1-1,2 µg/kg/min) je lek izbora za septične pacijente, a njegova rana primena mogla bi sprečiti preopterećenje tečnostima, čime bi se smanjila smrtnost. Vasopresin se preporučuje kao druga linija izbora (u dozi od 0,25–0,5 µg/kg/min) u sadejstvu sa NA kada ciljni MAP nije postignut samo NA [74].

Noradrenalin je $\alpha 1/\beta 1$ adrenergički agonist koji svoje efekte pretežno manifestuje na vaskularnom nivou, povećavajući pritisak vaskularnog punjenja i redistribuirajući protok krvi preko svog venokonstriktivnog efekta [75]. Pored toga, poboljšava kontraktilnost miokarda i CO (povećanje preloada) dok ima manji uticaj na otkucaje srca [76]. Pošto β -adrenergička komponenta kardiomiocita još uvek nije promenjena u ranim stadijumima šoka, brza infuzija NA poboljšava koronarnu perfuziju povećanjem atrijalnog dijastolnog pritiska [77]. Pored toga, čini se da je rana inotropna primena uspešno popravljala mikrocirkulaciju, sa posledičnim poboljšanjem perfuzije tkiva i oksigenacije [78]. Konačno, kroz svoje vazoaktivne efekte na perifernu cirkulaciju, NA omogućava primenu manje količine kristaloida, čime se zaobilazi rizik preopterećenja tečnosti [78,79]. Vasopresin je peptidni hormon koji se proizvodi u hipotalamusu i oslobađa u cirkulaciju kao arginin vazopresin kao odgovor na visoku osmolarnost plazme. To je moćan vazokonstriktor, stimulišući adrenokortikotropni hormon oslobađa i indukuje agregaciju trombocita i oslobađanje faktora koagulacije. Vezuje se za V1a, V1b i V2 receptore. Vasopresin povećava reapsorpciju vode u

bubrežnim sabirnim kanalima - njegovo dejstvo na V2 receptore. Povećava sistemski vaskularni otpor, povećavajući arterijski i koronarni perfuzioni pritisak, preko V1a receptora. Ne povećava plućni vaskularni otpor. Vasopresin i njegovi analozi mogu potencijalno izazvati perifernu (digitalnu ishemiju pre svega) i visceralnu ishemiju. Relativni nedostatak vazopresina koji se vidi kod sepse, čini vazopresin korisnim vazopresorom kod sepse i septičkog šoka, a pre svega zbog njegove sinergije sa noradrenalinom [20,80,81]. Adrenalin treba smatrati tretmanom treće linije za septički šok, i njegova upotreba treba da bude ograničena na one slučajeve sa neadekvatnim nivoima MAP uprkos terapiji sa NA i VP [50]. Zbog svog značaja β -adrenergičkog efekta, upotreba adrenalina je indikovana u većoj meri u slučajevima srčane disfunkcije [82]. Štaviše, njegova primena može dovesti do više neželjenih efekata od onih izazvanih NE (npr. tahikardija, tahiaritmija i povećan nivo laktata u krvi [83].

Oksigenacija i ventilacija pacijenta u sepsi

Terapiju kiseonikom treba započeti sa 15 L/min preko maske sa rezervoarom i titrirati do ciljnih vrednosti SpO₂ 94–98% ili ako pacijent ima rizik od hiperkapnične respiratorne insuficijencije (npr. imaju istoriju hronične opstruktivne bolesti pluća, tešku gojaznost, ciljna SpO₂ je 88–92%, itd.). Za pacijente na NIV/MV, predložen je mali disajni volumen (6 mL/kg). HFNC (High-Flow Nasal Cannula) može se uspešno koristiti kod septičnih pacijenata sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom [74].

Uloga steroidne terapije u sepsi

Mehanizmi kardiovaskularnih efekata kortikosteroida nisu sasvim jasni. Kortikosteroidi indukuju zadržavanje natrijuma preko mineralokortikoidnih i glukokortikoidnih receptora. Na taj način će kortikosteroidi doprineti korekciji hipovolemije koja karakteriše ranu fazu sepse. Pored toga, favorizujući akumulaciju natrijuma i vode u zidu krvnih sudova, kortikosteroidi će doprineti povećanju sistemskog vaskularnog otpora. Kortikosteroidi vraćaju u

roku od nekoliko minuta do nekoliko sati preko negenomskih efekata, osetljivost krvnih sudova na alfa agoniste sa naknadnim povećanjem srednjeg arterijskog pritiska i sistemskog vaskularnog otpora [84,85]. Pojačani odgovor na kateholamine održava se danima preko kortikosteroidne transrepresije gena. Obnavljanje vaskularne reakcije na vazopresor je verovatno u korelaciji sa intenzitetom neravnoteže različitih receptorskih kompleksa. Shodno tome, započinjanje terapije kortikosteroidima je skratilo trajanje vazopresorske zavisnosti kod pacijenata sa septičkim šokom i povećalo šansu da se odviknu od kateholamina za 35% [86]. Treba napomenuti da prevremeni prekid uzimanja kortikosteroida, odnosno prekid terapije nakon 72 sata, može izazvati povratak inflamacije i pogoršanje hemodinamskog statusa. Kortikosteroidi imaju mali ili nikakav efekat na plućnu cirkulaciju ili srčani indeks [87]. Lečenje umerenim dozama hidrokortizona povećava gustinu kapilara i perfuziju kod pacijenata sa septičkim šokom [88]. Ovi povoljni efekti na mikrocirkulaciju javili su se u roku od 1 sata nakon primene hidrokortizona i verovatno mogu biti rezultat regulacije endotelne sintaze azot oksida preko mitogen aktivirane protein kinaze [89]. Konačno, kortikosteroidi mogu pogodovati obnavljanju fizioloških fluktuacija u kardiovaskularnom sistemu [90]. Pošto se smatra da proinflamatorno stanje i kaskada citokina značajno doprinose manifestaciji sepse, različite studije su predložile upotrebu steroidnih tretmana; međutim, podaci koji podržavaju upotrebu ovih lekova

ostaju neuverljivi [91–93]. Do sada je SSC predložio samo hidrokortizon (u dozi od 200 mg/dan) kod odraslih pacijenta sa septičkim šokom koji ne dostižu ciljni MAP uprkos primeni vazopresora [50,94,95]. U nedavnoj meta-analizi koja je uključivala preko 9000 ispitanika, Fong i saradnici pokazali su da su glikokortikoidi skratili vreme do razrešenja septičkog šoka i trajanje MV, a ne utiču na dužinu boravka u bolnici ili mortalitet. Posebno, kombinacija glikokortikoida i fludrokortizon poboljšao je kratkoročni i dugoročni mortalitet [96].

ZAKLJUČAK

Lečenje septičkih pacijenata jedan je od niza izazova za lekare urgentne medicine. Kako je sepsa vremenski zavisno stanje koje ugrožava život, svako odlaganje postavljanja dijagnoze ili sumnje na sepsu kao i odlaganje započinjanja terapijskih postupaka ima lošu prognozu po ovakvog pacijenta. Uloga lekara urgentne medicine je upravo postavljanje što ranije sumnje na ovu bolest koja neretko ima podmlkli početak, vrlo često dolazi do postavljanja pogrešne dijagnoze koja odlaže početak terapije. Poslednje SSC smernice bazirane su na brojnim studijama koje su dale nove informacije o patofiziologiji i lečenju sepse. Ovaj rad imao je za cilj da sažme najnovije preporuke za lečenje ove bolesti, jer upravo rani tretman ove bolesti je cilj kako bi se mogao značajno smanjiti mortalitet kod septičnih pacijenata.

LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0170152. doi:10.1371/journal.pone.0170152
3. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis Campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6):925–928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288
5. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372:1629–1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236
6. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the third international consensus definitions for sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(6):661–670. doi:10.1016/S1473-3099(17)30117-2
7. Seymour CW, Coopersmith CM, Deutschman CS, et al. Application of a framework to assess the usefulness of

- alternative sepsis criteria. *Crit Care Med.* 2016; 44(3):e122–30. doi:10.1097/CCM.0000000000001724
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):775–787. doi:10.1001/jama.2016.0289
 9. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of qSOFA and SIRS criteria as a screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(11):1730–1733. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001
 10. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit; a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018; 22(1):28. doi:10.1186/s13054-017-1926-4
 11. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019; 45:420–433. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05544-x>
 12. Monnet X, Teboul J-L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care.* 2018; 8:54. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0400-z>
 13. De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care.* 2018; 22:43. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1959-3>
 14. Augusto J-F, Teboul J-L, Radermacher P, Asfar P. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med.* 2011; 37:411–419. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2092-1>
 15. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet.* 2005; 365:63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8)
 16. Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med.* 2016; 42:2073–2076. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4503-4>
 17. Vincent J-L, De Backer D. Oxygen transport—the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1990–1996. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2384-4>
 18. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care* 2008; 12:R33. <https://doi.org/10.1186/cc6811>
 19. Sessler CN, Shepherd W. New concepts in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8:465–472. <https://doi.org/10.1097/00075198-200210000-00016>
 20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45:486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
 21. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care.* 2015; 19:18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
 22. Monnet X, Teboul J-L. Cardiac output monitoring: throw it out... or keep it? *Crit Care.* 2018; 22:35. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1957-5>
 23. Monnet X, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med.* 2020; 8:790. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-hdm-18>
 24. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018; 46:9971000. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003119>
 25. Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, Teboul J-L. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84:987–992. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12422-9>
 26. Francesco Gavelli, Luigi Mario Castello, Gian Carlo Avanzi. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Internal and Emergency Medicine.* 2021; 16:1649–1661. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02735-7>
 27. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med.* 2018; 44:791–798.
 28. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Hayden D, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 2023; 388:499–510.
 29. Edwards JD. Management of septic shock. *BMJ.* 1993; 306:1661–1664.
 30. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest.* 1992; 102:216–220.
 31. Dyson A, Cone S, Singer M, Ackland GL. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 973–978.
 32. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 384–394.
 33. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777–784.
 34. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2014; 18:538.
 35. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200:1487–1495.
 36. Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early care of adults with suspected sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med.* 2021; 78:1–19.
 37. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013; 369:1243–1251.

38. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: A systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care* 2020; 24:693.
39. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310:1809–1817.
40. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; CD007594.
41. Mårtensson J, Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney? *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21:292–301.
42. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:512–518.
43. Mayerhöfer T, Wiedermann CJ, Joannidis M. Use of albumin: State of the art. *Med Klin Intensivmed Notf.* 2021; 116:655–664.
44. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371:84.
45. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ, Rizk SI, Fukushima JT, Nakamura RE, et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2019; 47:e798–e805.
46. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, Asvadi T, Beheshtirouy S, Mohajer, A. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med.* 2017; 5:9–16.
47. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8:CD000567.
48. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019; 50:144–154.
49. Guarino M, Perna B, Eleonora Cesaro A, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023; 12(9): 3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47:1181–1247.
51. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:1589–1596.
52. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42:1749–1755.
53. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleved Clin J Med.* 2020; 87:53–64.
54. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:463–474.
55. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, von Spiegel T. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394:221–226.
56. Xu XL, Yan FD, Yu JQ, Chen QH, Lin H, Zheng RQ. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017; 97:343–346.
57. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196:856–863. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>
58. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376:2235–2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>
59. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011; 15:R206. <https://doi.org/10.1186/cc10441>
60. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52:1–8. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
61. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51:562–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.009>
62. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:108–120. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1)
63. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1482–1493.
64. Kabak E, Hudcova J, Magyarics Z, Stulik L, Goggin M, Szijártó V, et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: A single-center prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19:756.
65. Ternes B, Wagenlehner FME. Guideline-based treatment of urinary tract infections. *Urologe A.* 2020; 59:550–558. *J Clin Med.* 2023; 12:3188.
66. Tseng WP, Chen YC, Yang BJ, Chen SY, Lin JJ, Huang YH, et al. Predicting Multidrug Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated

- Infection on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38:1216–1225.
67. Augustine MR, Testerman TL, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, et al. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:266–272.
 68. Bystritsky RJ. Cellulitis. *Infect Dis Clin N Am.* 2021; 35:49–60.
 69. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:8–17.
 70. Shields A, de Assis V, Halscott T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol.* 2021; 138:289–304.
 71. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care.* 2021; 25:307.
 72. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45:486–552.
 73. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369:1726–1734.
 74. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023; 12:3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
 75. Hernández G, Teboul JL, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med.* 2019; 45:687–689.
 76. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med.* 2020; 8:794.
 77. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 2018; 120:517–524.
 78. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39:259–265.
 79. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34:344–353.
 80. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 126:85e93
 81. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 2020; 10:9.
 82. Jentzer JC, Hollenberg SM. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J Intensive Care Med.* 2021; 36:843–856.
 83. Belletti A, Nagy A, Sartorelli M, Mucchetti M, Putzu A, Sartini C, et al. Effect of Continuous Epinephrine Infusion on Survival in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2020; 48:398–405.
 84. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44(7):309–318.
 85. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Lippolis L, Autore G, Popolo A, Marzocco S, Sorrentino L, et al. Dexamethasone improves vascular hyporeactivity induced by LPS in vivo by modulating ATP-sensitive potassium channels activity. *Br J Pharmacol.* 2003; 140(1):91–96.
 86. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009; 301(22):2362–2375. doi: 10.1001/jama.2009.815.
 87. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4):512–520. doi: 10.1164/rccm.200205-446OC.
 88. Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, Vincent JL, De Backer D. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37(4):1341–1347.
 89. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, Rebsamen MC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2002; 8(5):473–479. doi: 10.1038/nm0502-473.
 90. Aboab J, Polito A, Orlikowski D, Sharshar T, Castel M, Annane D. Hydrocortisone effects on cardiovascular variability in septic shock: a spectral analysis approach. *Crit Care Med.* 2008; 36(5):1481-1486. doi: 10.1097/CCM.0b013e31816f48f2.
 91. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378:809–818.
 92. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 12:CD002243.
 93. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2019; 179:213–223.
 94. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316:1775–1785.
 95. Zhao Y, Ding C. Effects of Hydrocortisone on Regulating Inflammation, Hemodynamic Stability, and Preventing Shock in Severe Sepsis Patients. *Med Sci Monit.* 2018; 24:3612–3619.
 96. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Steroid, ascorbic acid, and thiamine in adults with sepsis and septic shock: A systematic review and component network meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11:15777.

NOVELTIES IN THE APPROACH TO SEPSIS IN EMERGENCY CENTERS AND EMERGENCY DEPARTMENTS IN GENERAL HOSPITALS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴

¹General Hospital Pirot, Department of Anesthesiology and Intensive Care, ²University Clinical Center in Niš, Clinic for infectious diseases, ³University Clinical Center in Niš, Emergency centre ⁴University Clinical Center in Niš, Clinic for Anesthesiology and Intensive Care

Abstract: INTRODUCTION.Sepsis/septic shock is a life-threatening condition that requires timely treatment in order for the entire treatment to give results and reduce overall mortality. Early recognition and initial treatment of sepsis as an emergency condition, is extremely important for the course and prognosis of the septic patient. As patients with suspected sepsis usually come first in contact with medical staff at emergency departments, early recognition and establishing diagnosis, resuscitation and initiation of empiric antibiotic therapy is of extreme importance. Assessment of the patient's volume status, optimal hemodynamic compensation, and assessment of the patient's response to therapy is a key role of the emergency medicine physician. AIM.A review and systematic review of the approach to patients with suspected sepsis/septic shock in emergency centers and emergency departments. METHODS.PubMed, Scopus, and EMBASE have been searched since November 2021 (date of publication of the latest sepsis guidelines) – December 2023. The search terms used were "sepsis", "septic shock", "management", "therapy" and "Emergency departments" CONCLUSION. The role of emergency medicine physicians is precisely to set the earliest possible suspicion of this disease, which often has an insidious onset, very often there is an incorrect diagnosis that delays the start of therapy. The latest SSC guidelines are based on a number of studies that have provided new information on the pathophysiology and treatment of sepsis.

Key words: sepsis, volume replacement, antibiotics, vasopressors, steroids

Korespondencija/Correspondence

Milan ELENKOV

Opšta bolnica Pirot,

Služba anestezije i intenzivne nege

E-mail: melenkov80@gmail.com

UDK 616.74-002.4-083.98
COBISS.SR-ID 149131017

ISSN 2466-2992 (Online) (2024) br. 1, p. 44-53

NEKROTIZUJUĆI MIOZITIS - RETKO ALI PO ŽIVOT POTENCIJALNO OPASNO URGENTNO STANJE - PRIKAZ SLUČAJA

NECROTIZING MYOSITIS - A RARE BUT POTENTIALLY LIFE- THREATENING EMERGENCY - CASE REPORT

Milan Đorđević, Dušica Janković

Univerziteti klinički centar u Nišu, Urgentni centar

Sažetak: UVOD: Nekrotizujuć (fascio) miozitis je retka, po život opasna, brzo progresivna infekcija mekog tkiva koja je polimikrobnog porekla koja se manifestuje nekrozom mišića, fascije i okolnih mekih tkiva.

CILJ RADA: da se ukaže na značaj retkog ali po život opasnog stanja sa kojima se lekari susreću u praksi kroz prikaz slučaja.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijent (muškarac, 35 god.) dovezen kolima HMP zbog napada tipa konvulzija koje traju preko pola sata. Nedostupni podaci kada je sve počelo, pre par dana nakon treninga požalio na bol u predelu leve prepone. Pacijent na prijemu budan, agitiran, ne reaguje na pozive i bolne draži, nekomunikativan, afebrilan, lako dispnoičan, marmorizovane kože celog tela, najviše abdomena. Vitalni parametri na prijemu TA 107/73mmHg, Sf 185/min, SpO2 96% bez kiseonične potpore. GA/ABS: pH 7.29; pCO2 23; pO2 79; BE -13,5; HCO3 14,3; SpO2 93,9% na 6lit O2/min. Urađena KKS, biohemija, gasne analize, skrining koagulacije - u laboratorijskim analizama SARS CoV-2 Negativan, Kreatinin 270.7 [53.0-115.0] (umol/L), CRP 447.9 [0.0-5.0] (mg/L), Kalijum 2.9 [3.5-5.5] (mmol/L), Feritin 766.6 [20.0-250.0] (ug/L), AST 128 [10-37] (U/L), ALT 76 [10-42] (U/L), LDH 1348 [220-450] (U/L), CK 1536 [0-195] (U/L) PCT (Prokalcitonin): 44.230 ng/mL, D-Dimer 8937.0 [0.0-250.0] (ng/mL). Ostali nalazi su bili u fiziološkim okvirima. Odrađen MSCT po trauma protokolu - u fiziološkim okvirima. Obavljene konsultacije nerologa, infektologa, vaskularnog hirurga i anesteziologa. U ponovljenim laboratorijskim analizama još veći porast markera inflamacije, markera nekroze organa i sistema Kreatinin 406 [53.0-115.0] (umol/L), LDH 4584 [220-450] (U/L), CK 999999 [0-195] (U/L) PCT (Prokalcitonin): 100.000 ng/mL, hsTnI 20.553 [0,00-0,04]. U daljem toku pacijent intubiran i stavljen na MV, mode BiPap FiO2 60%. Pacijent hospitalizovan na Klinici za anesteziju gde dolazi do srčanog zastoja, nakratko se uspostavlja ritam da bi nakon drugog zastoja nakon sprovedene reanimacije bio konstatovan smrtni ishod. Zatražena sudskomedicinska obdukcija koja je iz briseva sa verifikovane promene kože sa nekrozom sa unutrašnje srane butine izolovala prisustvo Beta hemolitičkog streptokoka grupe A – Streptococcus pyogenes.

ZAKLJUČAK: NFM je retka, ali potencijalno fatalna bolest - bez lečenja, smrtnost stopa dostiže 100%. Stanja imunodeficijencije, višestruki medicinski komorbiditeti i intravenska zloupotreba droga je među glavnim faktorima rizika. U početku, pacijent je dobro, klinički stanje se može brzo pogoršati razvojem sepse, multiorganske insuficijencije i smrti, tako od velikog značaja je dobro poznavanje i visok indeks sumnje na bolest kod pacijenata. Rana dijagnoza, u kombinaciji sa blagovremenim hirurškim debridmanom, odgovarajućim antibiotskim tretmanom, kontrolom postoperativnih komplikacija i multidisciplinarni timski pristup su od suštinskog značaja za uspešno lečenje.

Ključne reči: nekrotizujuć (fascio) miozitis, Streptococcus pyogenes

UVOD

Definicija

Nekrotizujući (fascio) miozitis je jedna od najozbiljnijih i najzazovnijih infekcija sa kojima se suočavaju lekari u svojoj praksi. Definiše se kao retka, po život opasna, brzo progresivna infekcija mekog tkiva koja je polimikrobnog porekla, sa dominacijom anaerobnih organizama (bakterije koje jedu meso). Bolest se manifestuje nekrozom mišića, fascije i okolnih mekih tkiva. Uprkos naprednoj medicinskoj tehnologiji i savremene intenzivne nege, ova bolest je i dalje povezana sa visokom stopom mortaliteta (25-30%) [1,2].

Istorijat

U petom veku pre nove ere, Hipokrat je opisao nekrotizirajuću infekciju mekog tkiva koja nastaje kao posledica komplikacije streptokokne infekcije – „erizipeloidi po celom telu, dok uzrok je samo beznačajan incident. Iz tela „kapaju“ kosti, meso i tetive ili nervi i daju mnogo smrtnih slučajeva“ [2,3]. Prvi opis nekrotizirajuće infekcije mekog tkiva dali su u Engleskoj hirurzi Leonard Gillespi i lekari Gilbert Blejn i Tomas Troter u 18. veku. U to vreme, nekrotizirajuća infekcija mekog tkiva bila je poznata pod različitim nazivima - širenje i uništavanje okolnog tkiva, čir, gangrenozni čir, maligni čir, gnojni čir, infekcija bakterijama koje se hrane mesom, progresivna bakterijska sinergistička gangrena i bolnička gangrena. Kasnije je termin "bolnička gangrena" počeo da se koristi češće [2,3].

Godine 1871, tokom Američkog građanskog rata, vojni hirurzi Džozef Džons prijavio je 2.642 slučaja bolničke gangrene sa stopom mortaliteta od 46% [3]. Godine 1883, dr Žan-Alfred Furnije je opisao nekrotizirajuću infekciju perineuma i skrotuma, koja se sada naziva Fournierova gangrena. Termin "nekrotizirajući fasciitis" prvi je uveo Vilson 1952. godine. Definicija je postala sveobuhvatna, uključujući ne samo fascijalnu infekciju već i druge infekcije mekog tkiva i mišića [4].

Epidemiologija

Incidencija nekrotizirajućeg fasciomiozitisa je tri na 100.000 sa 10.000 novih slučajeva godišnje u Sjedinjenim Državama [4]. Ne postoji starosna sklonost za ovu bolest. Međutim, veća je verovatnoća da će biti inficirani pacijenti srednjih i starijih godina (preko 50 godina) [5]. U Furnijevoj gangreni, prijavljeno je da je incidenca 10 puta veća kod muškaraca nego kod žena (učestalost 1,6 muškaraca na 100.000) [6]. Relativna je retkost kod dece. Takvi slučajevi su prijavljeni u siromašnim zemljama gde preovlađuje loša higijena a drugi pridruženi faktori rizika su neuhranjenost i imunosupresija [7].

Faktori rizika

Više od 70% slučajeva nekrotizirajućeg fasciomiozitisa je prijavljeno kod ljudi sa najmanje jednim od sledećih stanja: imunosupresija, dijabetes, gojaznost, neuhranjenost, alkoholizam, zloupotreba droga, pušenje, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, bolest bubrega, periferna vaskularne bolesti, hronične sistemske bolesti i povrede kože, uključujući ujede insekata, traume i hirurške rane [3]. Prijavljeno je i hematogeno širenje infekcije, na primer kod ljudi sa streptokoknim faringitisom [8]. Drugi potencijalni izvori uključuju intramuskularne injekcije, injekcije insulina, fistula koja povezuje kožu sa unutrašnjim organima tela, odontogene infekcije, lezije varicele [9,10,11]. Iz nepoznatih razloga, bolest se ponekad javlja u ljudi sa naizgled normalnim opštim stanjem [12]. Nekrotizirajući fasciomiozitis može se javiti u bilo kom deo tela, ali je češći u udovima, perineumu i genitalijama. Izolovani slučajevi se javljaju na grudima i truhu. Uobičajeni uzroci kod infekcije perineuma i genitalija (Fournier-ova gangrena) su traume, operacije, infekcije urinarnog trakta, kamenci i apscesi Bartolinijeve žlezde [3].

Klasifikacija

Postoje različite klasifikacije nekrotizirajućeg fasciomiozitisa, zasnovane prema zahvaćenom anatomskom mestu, hirurškom tretmanu i etiološkom uzročniku. Sistem klasifikacije zasnovan na uzročnicima: infekcije su podelje-

ne u četiri tipa, prvi su opisali Đulijano i njegove kolege 1977. [4, 13].

1. Najčešća (70 do 80% slučajeva) je infekcija tipa I [14]. To je polimikrobno sredstvo infekcija uzrokovana aerobnim, anaerobnim i fakultativnim anaerobnim gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama. Većina patogena potiče iz crevne flore ili predela stomaka i prepona - enterokoki, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp*, *Bacteroides*, *Clostridium* [13]. Uzrok infekcije obično nije trauma, ali postoji prethodna istorija u vidu apscesa ili perforacije creva. Klostridijska infekcija predstavlja 10% infekcije tipa I. Bakterijske vrste *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum* itd. obično izazivaju gasnu gangrenu, takođe poznatu kao mionekroza i proizvode jake toksine koji mogu dovesti do disfunkcije vitalnih organa i smrti. Klostridijska mionekroza je česta kod injekcija heroina.
2. Infekcija tipa II obuhvata uglavnom udove i čini 20 do 30% slučajeva [13, 14]. Uzročnik je obično *Streptococcus piogenes*, sam ili ko-infekcijom sa *Staphylococcus aureus* (uključujući MRSA). Pogađa češće mlade, zdrave odrasle osobe sa istorijom povreda koje su prouzrokovale oštećenje dermisa - rupturu, opekotine, nedavne operacije, porođaj, venska upotreba droga [3]. Smrtnost kod infekcija tipa 1 i tipa 2 iznosi 30-35% [15]. Procenat se povećava kada zahvati donji deo lica, područje vrata i područja u blizini medijastinuma, što može dovesti do komplikacija na plućima.
3. Infekciju tipa III izazivaju morski *Vibrio vulnificus* i *Aeromonas hydrophila* vrste. Nastanjuju slanu vodu i obično izazivaju infekciju kada je oštećen integritet kože, čak i kod jedva vidljivih promena na koži [3].
4. Infekcija tipa IV je veoma retka i izazivaju je *Candida* i *Zigomycetes* [16].

KLINIČKA SLIKA

Površna fascija je glavno mesto patološkog procesa. Bakterije inokuliraju ovo obično sterilno mesto bilo prodornom povredom ili hematogenim širenjem. Brzo se razmnožavaju, sintetišu enzime i toksine koji olakšavaju nji-

hovo dalje širenje kroz fascijalnu ravan. Brza mikrobna proliferacija dovodi do tromboze u krvnim sudovima i nekroze površne fascije. Uništavanje površnog fascijalnog sloja zajedno sa susednim krvnim sudovima dovodi do progresivne ishemije kože i na kraju do dubokog gubitka kože. Simptomi mogu uključivati groznicu (iznad 38°C), oticanje zahvaćene regije i težak lokalizovan bol, koji je nesrazmeran izgledu jer se infekcija širi potkožno duž fascijalne ravni. Početni znaci na koži su slični erizipelu, celulitu ili apscesu i komplikuje postavljanje dijagnoze u ranim fazama. Promene boje kože obično se javljaju sa bolom i otokom, ali bez određene margine ili limfangitisa [15]. Na koži i mekim tkivima javlja se induracija i edem. Normalna tkiva obično okružuju crvenilo i otok. Progresija nekrotizirajućeg fasciomiozitisa uključuje: ispupčenje, krvarenje sa kože koja nastaje pre nekroze (zbog tromboze krvnih sudova koža se menja boja od crvene do ljubičaste i crne), prisustvo gasova u tkivima (krepitacija) i smanjenje ili odsustvo senzacije na koži (zbog nekroze nerava) [3,15,16]. Sistemski nalazi kod pacijenata uključuju tahikardiju, tahipneju, nizak krvni pritisak, obilno znojenje, pa čak i izmenjen mentalni status. Brza progresija do šoka, uprkos antibiotskoj terapiji, je još jedan indikator bolesti. Međutim, kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom (malignosti, kortikosteroidi ili hemoterapije, HIV/AIDS-a ili pre transplantacije organa ili koštane srži), nema tipičnih kliničkih nalaza. Pored toga, dvostruko je veća verovatnoća da će ovi pacijenti letalno završiti, te kod ove grupe pacijenata treba obratiti veliku pažnju [3].

DIJAGNOZA

Pretežno je klinička, zasnovana na kliničkim simptomima i progresiji bolesti. Rana dijagnoza je teška jer u početku bolest često liči na običnu infekciju kože [13]. Zlatni standard za dijagnozu je hirurški pregled i visok indeks sumnje na bolest.

Studije imidžinga

Snimanje ima ograničenu ulogu u dijagnozi nekrotizirajućeg fasciomiozitisa. Uobičajena radiografija može pomoći da se identifikuje

potkožni emfizem (prisustvo gasova u potkožno tkivo), što snažno sugerise nekrotizirajuće promene, ali odsustvo gasa ne isključuje bolest. Zbog nekrotizirajućih infekcija kože uzrokovanih bakterijama koje nisu Clostridium spp. obično nema potkožnog emfizema, radiografija je nedovoljno osetljiv metod za otkrivanje svih slučajeva. CT može pokazati početno mesto infekcije, stepen bolesti, asimetrično zadebljanje fascije, akumulacija masti, prisustvo gasova duž fascijalne ravni i bule ispunjene tečnošću mogu se brzo i lako locirati [3,6]. Ultrasonografija je takođe moguća opcija, pružanje korisnih informacija o prirodi i obimu infekcije, uglavnom u slučajevima gasova gangrene i posebno kada je dijagnoza nejasna [17].

Laboratorijska dijagnoza

Predloženo je nekoliko laboratorijskih sistema bodovanja uspostavljanja rane dijagnoze nekrotizirajućeg fasciitisa [18]. Laboratorijski pokazatelji koji najviše obično sugerisu nekrotizirajući fasciitis uključuje leukocitozu, azotemiju, hiperglikemiju, abnormalni profil koagulacije, trombocitopeniju i nivoa fibrinogena. Međutim, vrednosti ovih indikatora treba tumačiti sa oprezom, kao što bi i oni biti lažno pozitivni ako su prisutna druga inflamatorna stanja [3]. Utvrđeno je da hiponatremija predviđa nekrotizirajuću infekciju.

Mikrobiološka dijagnostika

Bris rane, uzorci tkiva i krvi za hemokulturu u slučaju sumnje na prodiranje bakterija u krv se ispituju.

TERAPIJA

Sastoji se od ranog i agresivnog uklanjanja nekrotičnog tkiva, primena antibiotika širokog spektra i hemodinamska podrška [15]. Rano otkrivanje bolesti i početak blagovremenog lečenja pomažu u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Lečenje treba da obavlja multidisciplinarni tim infektologa, hirurga, anesteziologa.

Nutritivna podrška je neophodna od prvog dana prijema pacijenta u bolnicu (poželjno u jedinici intenzivne nege), za nadoknadu izgubljenih proteina i tečnosti iz velikih rana i/ili

nastali toksični šok. Empirijsku terapiju antibioticima treba započeti čim se posumnja na ovo stanje, a zatim korigovati terapiju prema antibiogramu. Koriste se intravenski antibiotici širokog spektra, koji obuhvataju gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne bakterije - Penicilin, Vankomicin, Klindamicin, Meropenem, cefalosporini treće generacije, linezolid, tetraciklini, kinoloni. Osnova lečenja nekrotizirajućeg fasciitisa - hirurški debridman je povezan sa manjim mortalitetom kada se izvrši u roku od 24 sata [20]. Sastoji se u najpotpunijem mogućem uklanjanjem nekrotičnog tkiva. U nekim slučajevima može biti potrebno više od jedne operacije ili amputacija zahvaćenog ekstremiteta da efikasno zaustavi širenje infekcije. Međutim, amputacije udova uglavnom ne utiču značajno na stopu mortaliteta [21]. Nakon operacije, zbrinjavanje je u jedinici intenzivne nege, potrebne su preporučene i adekvatne mere za zaštitu tkiva, kostiju, tetiva i hrskavice (naročito kod Furnijeove gangrene) i za brže zarastanje rana [3]. Preživeli može imati značajne kozmetičke i funkcionalne nedostatke. Hiperbarična terapija kiseonikom - Generalno se smatra važnim faktorom u lečenju klostridijalne mionekroze ili gasne gangrene. Povećan parcijalni pritisak kiseonika može pojačati antibakterijsku aktivnost leukocita, inhibiraju rast bakterija, pojačavaju efekat lečenja antibiotikom i poboljšanje funkcije tkiva. Međutim, različite studije nisu uspele da pokažu statistički značajne razlike ishoda u pogledu mortaliteta i dužine hospitalizacije [22]. Kao rezultat toga, hiperbarična terapija kiseonikom nije obavezna komponenta lečenja NFM. Terapija zatvaranjem pomoću vakuuma (VAC) - Poslednjih godina došlo je do porasta širom sveta u primeni VAC terapije za brzo i efikasno zatvaranje rane [23]. Upotreba VAC uređaja podržava nekoliko studija iz opšte hirurgije, ortopedije i ginekološke literature. Nekoliko randomiziranih studija pokazalo je poboljšano zarastanje rana i značajno smanjenje površine rane kod rana pune debljine tretiranih VAC uređajima u poređenju na konvencionalnu terapiju gazom [24,25]. Prednosti VAC terapije u zbrinjavanju rana koje čine ga obećavajućim adjuvantnom terapijom za zatvaranje rane su primetno smanjenje površi-

ne rane i formiranje granulacionog tkiva, efikasno čišćenje rane i sposobnost uklanjanja eksudata. Potporna terapija uključuje intravensku hidrataciju, negu rana, antikoagulanse za prevenciju tromboembolijske epizode, kontrola bola itd. Prema nekim studijama intravenski imunoglobulin takođe se koristi u lečenju nekrotizirajućeg fasciitisa, posebno ako je uzrokovan streptokokom grupe A. Novi modeli lečenja uključuju AB103 – Reltecimod – antagonist T ćelijski specifičnog površinskog glikoproteina CD28(TP44). Efikasnost novog tipa lečenja koji utiče na imuni odgovor, tzv. AB103 je procenjen u jednoj studiji I nije pokazala razliku u mortalitetu pri upotrebi ove terapije, ali je teško doneti konačne zaključke zbog dokaza niskog kvaliteta [26].

Prevenција

Većina ljudi je dobrog zdravlja pre nego što pokažu znake nekrotizirajućeg fasciitisa. Osnovne higijenske prakse kao što su pranje ruku, nega rana, praćenje znakova infekcije (povećan bol, otok, gnojni iscedak, groznica) smanjilo bi verovatnoću razvoja NFM.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent (muškarac, 35 god), dovezen kolima HMP u reanimaciju UCa 14.01.2023. u 20:00h zbog napada tipa konvulzija koje traju preko pola sata. Nedostupni podaci kada je sve počelo, jer po navodima lekara HMP on živi sam. Kasnije od rodbine dobijen podatak da ima problema sa alergijama, da se pre par dana nakon treninga požalio na bol u predelu leve prepone, sa unutrašnje strane butine. Od HMP dobio sol Ringer 500ml I, amp Bensedin i.v.. ŠUK 13,3mmol/l, TA 140/90mmHg. Pacijent na prijemu budan, agitiran, ne reaguje na pozive i bolne draži, nekomunikativan, afebrilan, lako dispnoičan, marmorizovane kože celog tela, najviše abdomena. Vitalni parametri na prijemu TA 107/73mmHg, Sf 185/min, SpO2 96% bez kiseonične potpore. Uzeta krv za KKS, BH, skrining koagulacije, brzi Ag test i u dogovoru sa radiologom upućen na MSCT celog tela (trauma protokol).

GA/ABS: pH 7.29; pCO2 23; pO2 79; BE -13,5; HCO3 14,3; SpO2 93,9% na 6lit O2/min.

SARS CoV-2 Negativan (-). Krvna slika sa leukocitarnom formulom (KS-LF) WBC 11.3 [4.0-9.0] (10⁹/L), RBC 5.84 [4.3-5.8] (10¹²/L), HGB 183 [120-180] (g/L), HCT 0.511 [0.41-0.56] (L/L), BIOHEMIJA Glukoza 4.8 [3.9-6.1] (mmol/L), Urea 8.4 [2.5-7.5] (mmol/L), Kreatinin 270.7 [53.0-115.0] (umol/L), CRP 447.9 [0.0-5.0] (mg/L), Natrijum 135 [135-148] (mmol/L), Kalijum 2.9 [3.5-5.5] (mmol/L), Hloridi 95 [98-108] (mmol/L), Kalcijum 2.39 [2.2-2.65] (mmol/L), Gvožđe 4.3 [12.5-32.2] (umol/L), Feritin 766.6 [20.0-250.0] (ug/L), AST 128 [10-37] (U/L), ALT 76 [10-42] (U/L), LDH 1348 [220-450] (U/L), CK 1536 [0-195] (U/L) PCT (Prokalcitonin): 44.230 ng/mL Presepsin: 1299.0 pg/mL. HEMOSTAZA D-Dimer 8937.0 [0.0-250.0] (ng/mL) LEKOVI Benzodiazepini 0 [0-200] (ng/mL)

Ostali nalazi su bili u fiziološkim okvirima.

MSCT po trauma protokolu – nativno i postkonrasno – u fiziološkim okvirima.

Konsultativni pregledi:

- **Nalaz neurologa:** Neurološki nalaz: Očuvane budnosti, bez verbalne komunikacije. Bez jasne piramidne lateralizacije. Povremene toničke kontrakcije muskulature sa opistotonusom. Th: Amp. Dexason II + Sol, Ringer I / 12h, Sol. Manitol 20% 125ml I / 6h, antikoagulantna i infektološka terapija
- **Nalaz infektologa:** Afebrilan, u lab.analizama Hgr b.o., CRP 448, prisutna blaga azotemija, sa visokim vrednostima LDH, CK, lako povišenim i inverznim transaminazama, D-Dimer 8937. Potrebno je uraditi Troponin, HBDH, BNP, CK-MB, PCT, MSCT plućnih arterija. Nastaviti za započetom terapijom.
- **Nalaz vaskularnog hirurga:** U trenutku pregleda pedalne pulzacije palpabilne, sO2 na oba stopala 96-97%, bez znakova tromboze površnih niti dubokih vena. Pacijent ispitan MSCT angiografski, nalaz na aorti celom dužinom u fiziološkim okvirima, kao i na ilijačnim, femoralnim i poplitealnim arterijama; MSCT prezentacija magistralnih dubokih vena bez znakova tromboze.

U konsultaciji sa anesteziologom ponovljene su laboratorijske analize 3h nakon prijema:

Krvna slika sa leukocitarnom formulom (KS-LF)

Krvna slika sa leukocitarnom formulom (KS-LF)

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
K - WBC	5.8	4.0 - 9.0	10 ⁹ /L
K - LY %	26.10	20.00 - 50.00	%
K - MO %	4.60	1.00 - 10.00	%
K - NE %	69.30	40.00 - 70.00	%
K - LY #	1.50	1.00 - 4.00	10 ⁹ /L
K - MO #	0.30	0.20 - 1.00	10 ⁹ /L
K - NE #	4.00	2.10 - 7.50	10 ⁹ /L
K - RBC	5.41	4.30 - 5.80	10 ¹² /L
K - HGB	172	120 - 180	g/L

BIOHEMIJA

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
Glukoza	1.5	↓ 3.9 - 6.1	mmol/L
Urea	10.5	↑ 2.5 - 7.5	mmol/L
Kreatinin	406.7	↑ 53.0 - 115.0	umol/L
T.bilirubin	7.9	5.0 - 21.0	umol/L
D.bilirubin	2.8	0.0 - 3.4	umol/L
Proteini (ukupni)	60	↓ 62 - 81	g/L
CRP	374.5	↑ 0.0 - 5.0	mg/L
Albumin	32	↓ 35 - 52	g/L
Natrijum	132	↓ 135 - 148	mmol/L
Kalijum	4.3	3.5 - 5.5	mmol/L
Hloridi	95	↓ 98 - 108	mmol/L
Kalcijum	1.96	↓ 2.20 - 2.65	mmol/L
Fosfor	1.63	↑ 0.80 - 1.55	mmol/L

SRČANI MARKERI

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
hs Troponin I	20.553	↑ 0.000 - 0.040	ng/mL

MARKER SEPSE

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
PCT (Prokalcitonin)	>100.000	0.000 - 0.050	ng/mL

Krvna slika sa leukocitarnom formulom (KS-LF)

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
K - HCT	0.471	0.410 - 0.560	L/L
K - MCV	87.1	80.0 - 100.0	fL
K - MCH	31.80	28.00 - 36.00	pg
K - MCHC	365.0	310.0 - 370.0	g/L
K - RDW	13.40	11.60 - 16.50	%
K - PLT	95	↓ 120 - 380	10 ⁹ /L
K - MPV	9.00	6.00 - 10.00	fL
K - PDW	17.00	10.00 - 18.00	%
K - PCT	0.090	0.010 - 0.280	%

K - krv

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
Magnezijum	1.20	↑ 0.73 - 1.06	mmol/L
Feritin	1355.4	↑ 20.0 - 250.0	ug/L
Transferin	1.71	↓ 2.00 - 3.60	g/L
Haptoglobin	2.65	↑ 0.30 - 2.00	g/L
AST	533	↑ 10 - 37	U/L
ALT	134	↑ 10 - 42	U/L
Alkalna fosfataza	42	30 - 120	U/L
gama-GT	56	↑ 0 - 55	U/L
Alfa-amilaza	266	↑ 28 - 100	U/L
Lipaza	-	21 - 67	U/L
LDH	4584	↑ 220 - 450	U/L
CK	999999	↑ 0 - 195	U/L
CK-MB	299	↑ 0 - 24	U/L

Naziv analize	Rezultat	Referentni interval	Jedinica
P - B-tip natriuretskog peptida (BNP)	43.2	0.0 - 100.0	pg/mL

P - plazma

U daljem toku pacijent intubiran i stavljen na MV, mode BiPap FiO2 60%.

Ordinirana terapija:

- Amp. Naloxone I+I i.v.
- Amp. Anexate 1g II i.v.
- Amp. Midazolam 1+1+1 mg
- Amp. Presolol 5mg I i.v.
- Sol. 20% Manitol 250ml I i.v.
- Sol. 8,4% NaHCO3 50ml i.v.
- Sol. 7,4% KCl 30ml i.v.
- Sol. 0,9% NaCl 250ml i.v.
- Sol. 0,9% NaCl 500ml II i.v.
- Sol. Ringeri 500ml I i.v.
- Sol. 5% Glycosae 500ml I i.v.
- Amp. Azaran 2,0 g i.v.
- Sol. Levoxa 500ml i.v.
- Amp. Fraxiparine 0,6+0,3 i.v.

Nakon iscrpljenih dijagnostičkih, laboratorijskih i terapijskih mogućnosti u reanimaciji konsultovan ponovo anesteziolog:

- **Nalaz anesteziologa:** prijem u JIL C Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju. Iz reanimacije u 23:35. Ubrzo nakon prijema dolazi do srčanog zastoja. Pistupa se merama KPR kada dolazi do uspostavljanja srčane radnje. Hemodinamika se održava kontinuiranom vazopresornom potporom Noreadrenalinom. Oko 01.00h dolazi do poremećaja srčanog ritma po tipu asistolije. Opet se preduzimaju mere KPR ali sada i pored svih primenjenih mera KPR ne dolazi do uspostavljanja srčane radnje. Smrtni ishod se konstatuje u 01.30h 15.01.2023. godine. Zatražena sudskomedicinska obdukcija.

Izveštaj sudskomedicinske obdukcije:

Spoljašnjim pregledom - u predelu unutrašnje strane gornje trećine leve natkolenice utvrđena promena kože. Unutrašnjim pregledom leša - ARDS, zamućenje potkožnih meknotkivnih struktura leve natkolenice koje zahvata i fasci-

ju mišića navedenog predela. Iz navedenog predela uzeti su brisevi i dokazano je prisustvo



Beta hemolitičkog streptokoka grupe A – **Streptococcus pyogenes**.



Slika 1. Prikaz izmenjenog mišićnog i masnog tkiva na donjem ekstremitetu sa kojeg je dokazano prisustvo infekcije beta hemolitičkog streptokoka (zahvaljujući dr B.Pinteroviću sa institutta za sudsku medicinu Niš).

DISKUSIJA

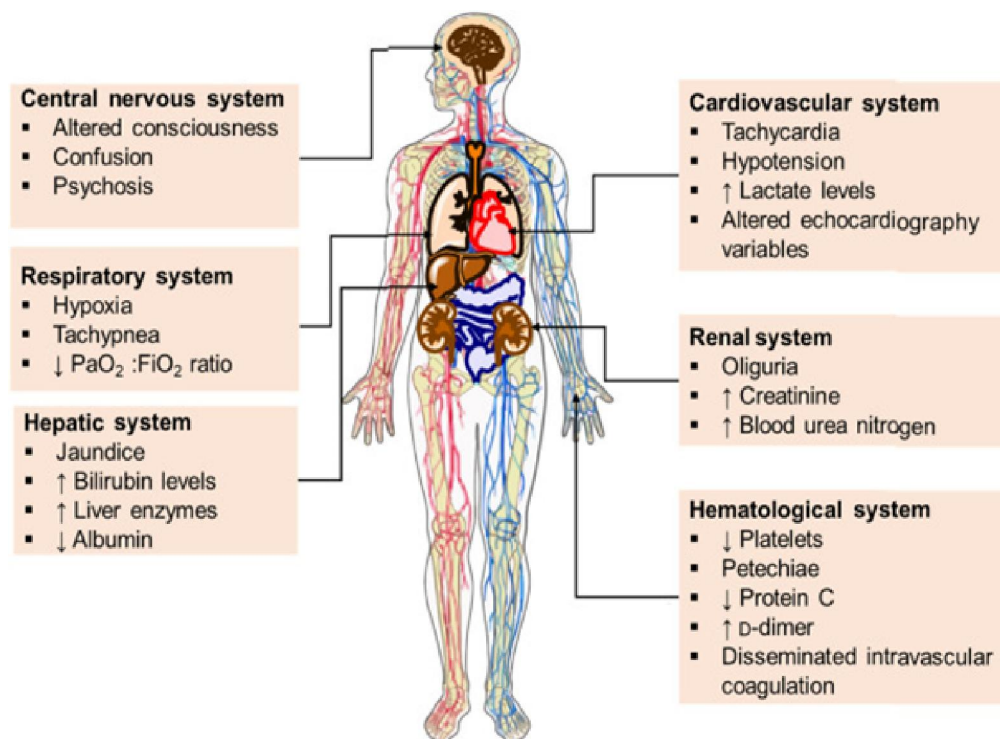
Studija iz Indije iz 2023 autora Ajit Kumar pokazuje da je više od dve trećine pacijenata predstavljeno sa trivijalnom traumom. Drugi čest uzrok je bio nakon ujeda insekata. Kada se proceni klinički; većina pacijenata bila je sa prisutnim porastom temperature promene, induracijom i formiranjem bula zahvaćenog organa. Najviše pacijenata imalo je apsces i/ili nekrozu kože, zatim eritem na kraju samo bol. Dijabetes melitus a zatim alkohol bila su dva najčešća komorbiditeta. Najčešći izolovani organizam je bila *Escherichia coli* praćena beta hemolitičkim streptokokom i stafilokokom aureus. U 20% pacijenata došlo je do amputacije ekstremiteta. 20% pacijenata je patilo od septicemije i multiorganske insuficijencije i došlo je do letalnog ishoda. Ukupan boravak u bolnici kretao se od 25 dana do 45 dana. U ovoj studiji od 45 pacijenata 42 (93,33%) bili su muškarci i 3 (6,66%) žene. 82,22% uključeno je

bilo 46-55 godina. Donji ekstremitet bio je uključen u 74% slučajeva.

U prikazu predstavljen je slučaj infekcije B hemolitičkim streptokokom sa fatalnim završetkom. U početku se pacijent prezentovao konvulzijama ali bez znakova ugriza jezika i bez umokravanja. Bila je prisutna marmorizacija koja je mogla biti marker sepse/septični šok/toksični šok sindrom – MODS. Uz prisustvo agitacije i poremećaja stanja svesti moglo se razmišljati u pravcu meningitisa/encefalitisa, nije bilo ukočenosti vrata, povišene temperature, ni pozitivnih meningealnih znakova. Nepoznati anamnestički podaci koji sugerišu da je pacijent prethodno bio zdrav. Fizikalni pregled koji ne ukazuje na mesto ulaska infekcije, u početku respiratorno suficijentan, kasnije insuficijentan, sa potrebom za mehaničkom ventilacijom, sa prisutnom acidozom u gasnim analizama sve vreme nisu bile razjašnjene. Sve navedeno imalo je brzu progresiju do letalnog ishoda sa premalo moguć-

nosti i vremena za razmišljanje a previše diferencijalnih dijagnoza za isključivanje. U laboratoriji je bio evidentan enorman skok CK na max moguće vrednosti, uz TnI kao marker miokardne nekroze. Kasnije su u ponovljenim laboratorijskim analizama i parametri svih organa i sistema bili u porastu što je sugerisalo otkazivanje organa. U odrađenoj dijagnostici CT je bio bez značajnijih rezultata. Obavljene

konsultacije nisu dale pomak u postavljanju dijagnoze na vreme. Terapijski pacijent je pokriven dvojnog antibiotikom, rehidracijom terapijom kristaloida, slatkih rastvora, urađena korekcija elektrolitnih disbalansa, uključena vazopresorna potpora, terapija antidotima trovanja opijatima i benzodiazepinima i na kraju KPR.



Shema: MODS/MOFS multiple organ dysfunction/failure sy (preuzeto sa interneta)

ZAKLJUČAK

NFM je retka, ali potencijalno fatalna bolest - bez lečenja, smrtnost stopa dostiže 100%. Stanja imunodeficijencije, višestruki medicinski komorbiditeti i intravenska zloupotreba droga je među glavnim faktorima rizika. U početku, pacijent je dobro, klinički stanje se može brzo pogoršati razvojem sepse, multiorganske insuficijencije i smrti, tako od velikog značaja je dobro poznavanje i visok indeks sumnje na bolest kod pacijenata. Rana dijagnoza, u kombinaciji sa blagovremenim hirurškim debridmanom, odgovarajućim antibiotskim tretmanom, kontrolom postoperativnih komplikacija

i multidisciplinarni timski pristup su od suštinskog značaja za uspešno lečenje.

Naoružani znanjem o evoluciji ovih patogena, istraživači se nadaju da će razviti vakcine, tretmane i poboljšane inicijative javnog zdravlja za borbu protiv ove zastrašujuće bolesti.

Jedna vakcina ne deluje protiv svih bakterijskih sojeva koji mogu da izazovu NFM, ali naučnici rade na vakcini protiv streptokoka grupe A zbog mnogih drugih zdravstvenih komplikacija koje ove bakterije mogu izazvati. To bi potencijalno moglo da spreči određene slučajeve bolesti koje „jedu meso“ i da nas pomeri korak bliže suzbijanju ovih agresivnih infekcija.

LITERATURA

1. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(7):877–885.
2. Wikipedia. 2020. https://en.wikipedia.org/wiki/Necrotizing_fasciitis
3. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. "Necrotizing soft tissue infections: Review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes". *Current Problems in Surgery* 2014; 51(8):344–62.
4. Elner VM, Demirci H, Nerad JA, Hassan AS. Periocular necrotizing fasciitis with visual loss pathogenesis and treatment. *Ophthalmology* 2006; 113(12):2338–2345.
5. Levine EG, Manders SM. Life-threatening necrotizing fasciitis. *Clin Dermatol.* 2005; 23(2):144–147.
6. Oguz A, Gümüş M, Turkoglu A, Bozdağ Z, Ülger BV, Agaçayak E, Büyük A. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience. *Int Surg.* 2015; 100(5):934–941.
7. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2002; 138(7):893–899.
8. Forbes N, Nigel Rankin AP, "Necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case series and review of the literature. *New Zealand Medical Journal* 2001; 114(1124):3–6.
9. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(5):740–744.
10. Tung-Yiu W, Jehn-Shyun H, Ching-Hung C, Hung-An C. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: a report of 11 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000; 58(12):1347–1352.
11. Clark P, Davidson D, Letts M, Lawton L, and Jawadi A. Necrotizing fasciitis secondary to chickenpox infection in children. *Canadian Journal of Surgery* 2003; 46(1):9–14.
12. Pricop M, Urechescu H, Sirbu A, Urtiã E. Necrotizing cervical fasciitis: clinical case and review of literature. *Journal of oro-maxillo-facial surgery and implantology (in Romanian)* 2011; 2(1):1–6.
13. Paz MS, Dualde BD, Lemercier P, Leiva-Salinas C. Necrotizing fasciitis: an urgent diagnosis. *Skeletal Radiology* 2014; 43(5):577–89.
14. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(2):279–288.
15. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest* 1996; 110(1):219–229.
16. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010; 75(4):249–257.
17. Nagano N, Isomine S, Kato H, Sasaki Y, Takahashi M, Sakaida K, Nagano Y., Arakawa Y. Human fulminant gas gangrene caused by Clostridium chauvoei. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4):1545–1547.
18. Mizokami F, Furuta K, Isogai Z. Necrotizing soft tissue infections developing from pressure ulcers. *J Tissue Viability* 2014; 23(1):1–6
19. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2014; 59(2):10–52.
20. Cheung JP, Fung B, Tang WM, Ip WY. A review of necrotising fasciitis in the extremities. *Hong Kong Med J.* 2009; 15(1):44–52.
21. Yeung YK, Ho ST, Yen CH, Ho PC, Tse WL, Lau YK, et al. Factors affecting mortality in Hong Kong patients with upper limb necrotising fasciitis. *Hong Kong Med J* 2011; 17(2):96–104.
22. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *American Journal of Surgery* 1994; 167(5):485–489.
23. Silberstein J, Grabowski J, Parsons JK. Use of a vacuum-assisted device for Fournier's gangrene: a new paradigm. *Rev Urol* 2008; 10(1):76–80.
24. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2014; 1:36.
25. Moues CM, van den Bemd GJ, Heule F, Hovius SE. Comparing conventional gauze therapy to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomised trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60(6):672–681.
26. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, Chosidow O, Le Cleach L. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 5(5), CD011680

NECROTIZING MYOSITIS - A RARE BUT POTENTIALLY LIFE-THREATENING EMERGENCY - CASE REPORT

Milan Đorđević, Dušica Janković

University Clinical Center Niš, Emergency centre

Abstract: INTRODUCTION: Necrotizing (fascio) myositis is a rare, life-threatening, rapidly progressive soft tissue infection of polymicrobial origin that manifests itself by necrosis of muscles, fascia, and surrounding soft tissues.

AIM: To highlight the importance of a rare but life-threatening condition that doctors encounter in practice through a case report.

CASE REPORT: The patient (male, 35 years old) was admitted to ER due to seizures of the type of convulsions that last over half an hour. Unavailable data when it all started, a few days ago after training, he complained of pain in the area of the left groin. The patient at the admission awake, agitated, does not respond to calls and painful stimuli, uncommunicative, afebrile, easily dyspnoic, marbled skin of the whole body, most of all the abdomen. Vital parameters at reception TA 107/73mmHg, HR 185/min, SpO₂ 96% without oxygen support. GA/ABS: pH 7.29; pCO₂ 23; pO₂ 79; BE -13.5; HCO₃ 14.3; SpO₂ 93.9% at 6lit O₂/min. Performed CBC, biochemistry, gas analyzes, coagulation screening - in laboratory analyzes SARS CoV-2 Negative, Creatinine 270.7 [53.0-115.0] (umol/L), CRP 447.9 [0.0-5.0] (mg/L), Potassium 2.9 [3.5-5.5] (mmol/L), Ferritin 766.6 [20.0-250.0] (ug/L), AST 128 [10-37] (U/L), ALT 76 [10-42] (U/L), LDH 1348 [220-450] (U/L), CK 1536 [0-195] (U/L) PCT (Procalcitonin): 44.230 ng/mL, D-Dimer 8937.0 [0.0-250.0] (ng/mL). Other findings were within the physiological framework. MSCT was performed according to the trauma protocol – normal findings. Consultations: neurologist, infectologist, vascular surgeon and anesthesiologist. In repeated laboratory analyses, an even greater increase in markers of inflammation, markers of organ necrosis and system Creatinine 406 [53.0-115.0] (umol/L), LDH 4584 [220-450] (U/L), CK 99999 [0-195] (U/L) PCT (Procalcitonin): 100,000 ng/mL, hsTnI 20,553 [0.00-0.04]. In the further course of the patient intubated and placed on MV, mode BiPap FiO₂ 60%. A patient hospitalized at the Clinic for Anesthesia where cardiac arrest occurs, a rhythm is briefly established, so that after the second arrest after resuscitation, a fatal outcome is determined. A forensic autopsy was requested, which isolated from swabs from verified skin changes with necrosis from the inner thigh presence of Beta hemolytic streptococcus group A – Streptococcus pyogenes.

CONCLUSION: NFM is a rare but potentially fatal disease - without treatment, the mortality rate reaches 100%. Immunodeficiency conditions, multiple medical comorbidities, and intravenous drug abuse are among the main risk factors. Initially, the patient is well, the clinical condition can quickly deteriorate with the development of sepsis, multiorgan insufficiency and death, so of great importance is a good knowledge and a high index of suspicion of the disease in patients. Early diagnosis, combined with timely surgical debridement, appropriate antibiotic treatment, control of postoperative complications and a multidisciplinary team approach are essential for successful treatment.

Key words: necrotizing (fascio) myositis, streptococcus pyogenes

Korespondencija/Correspondence

Milan ĐORĐEVIĆ
Univerzitetski Klinički Centar Niš,
Urgentni centar
E-mail: milan_mdj@hotmail.com

UPUTSTVO SARADNICIMA

Southeast European Journal od Emergency and Disaster Medicine (SEEJEDM) za objavljivanje prima **prethodno neobjavljene** naučne i stručne radove iz oblasti urgentne medicine i medicine katastrofe. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Časopis objavljuje naučne i stručne članke o teorijskim i kliničkim aspektima urgentne medicine, medicine katastrofe i drugih oblasti medicine koji se bave problemima vezanim za urgentno zbrinjavanje kritičnih pacijenata. Časopis se izdaje na srpskom i engleskom jeziku. Svi članci se recenziraju

Rukopise treba pripremiti u skladu sa "Vankuverskim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293.

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: seejournal.office@gmail.com

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da **ne sadrže** rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji.. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine.

Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno **sačuvaju jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi.

Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa.

Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu **u jednom dokumentu**. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljivi formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti.

Ukoliko šaljete disk, na omotu diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk

pošaljite na adresu redakcije časopisa (Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš, Vojislava Ilića bb, 18000 Niš, sa naznakom "za časopis **Southeast European Journal od Emergency and Disaster Medicine**" – glavnom uredniku) Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u propratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Atach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu seejournal.office@gmail.com

Rukopis se prihvata za objavljivanje tek nakon odluke dva anonimna recenzenta. Recenzentu se predaje rukopis bez imena autora i institucija, tako da je recenziranje duplo anonimno (autorima su nepoznati recenzenti i recenzentima su nepoznati autori). O prioritetu objavljivanja materijala prihvaćenog za štampanje odlučuje urednik

OBIM RUKOPISA

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

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

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju **jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu**. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitih medicinskih

sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka. Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. **Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference**. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopsiu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Le-gendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji. Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web

sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojsavljević N et al. Eponimi i epilepsija. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:217-21.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996, 101-18

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Đorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

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

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;
2002.

Članak u casopisu na internetu:

Aboud S. Quality improvement initiative in
nursing homes: the ANA acts in an advisory
role.

Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun
[cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.].

Available

from:

[http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/
Wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm)

Date accessed: 18.07.2012.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving
palliative care for cancer [monograph on the
Internet]. Washington: National Academy
Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from:

<http://www.nap.edu/books/0309074029/html>

Date accessed: 03.02.2011.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet].
New York: Association of Cancer Online
Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May
16; cited 2002 Jul 9]. Available on:

<http://www.cancer-pain.org/>.

Date accessed: 11.04.2008.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on
the Internet]. Chicago: The Association; c1995-
2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug
12]. AMA Office of Group Practice Liaison;
[about 2 screens]. Available from:

[http://www.ama-
assn.org/ama/pub/category/1736.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html)

Date accessed: 03.02.2011.

Adresa uredništva

**Southeast European Journal of Emergency and Disaster
Medicine**

Bulevar Nemanjića 19/33, 18000 Niš

e-mail: seejournal.office@gmail.com

GUIDELINES TO AUTHORS FOR MANUSCRIPT PREPARATION

South East European Journal of Emergency and Disaster Medicine publishes previously unpublished scientific and professional papers on theoretical and clinical aspects of emergency medicine, resuscitation, disaster medicine and other fields of medicine dealing with problems related to urgent care for critical patients. The journal is published in Serbian and English language. All articles are reviewed

Original papers, case reports, review articles, articles on the history of medicine and health culture of books and journals, letters to the editor and other medical information are admitted for publication. The authors propose a category of their paper. Manuscripts should be prepared in accordance with the "Vancouver Style" "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", recommended by the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997; 126: 36-47.) Or in accordance with the version of the Serbian language "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293.

Manuscripts in the electronic version send to the following address:

seejournal.office@gmail.com

Sent manuscripts implies that authors do not include the results that the authors have already published in another journal or similar publication Certificate of authorship. should be accompanied with the manuscript (if possible - with electronic signatures of all authors)

Editorial Board gives all the work to expert review

All the details that might identify particular patient(s) should be carefully avoided (or obtain written consent for the disclosure of the patient)

When there is consent should be stated in the article.

Papers will not be returned and no honoris. The editorial board is not responsible for any loss of manuscripts in the mail. It is advisable for authors to be sure to keep a copy of the manuscript.

TECHNICAL REQUIREMENTS

Manuscripts should be submitted only in electronic form. Electronic form of manuscripts may be submitted by e-mail or on disk. Files prepared by the special instruction. In electronic form, put the final version of the manuscript.

The full text, references, table captions and legends of the picture should be in a single document. Paragraph write with Left Alignment. Do not divide words into syllables at the end of the line. Do not use retractable entire paragraph (Indentation). Use a blank line before and at the end of the paragraph. Insert only a blank space after the punctuation mark. Allow the titles and subtitles are flattened against the left edge. Use bold (**bold**), italics (*italic*), sub- and superscript, underline only where necessary. Same tables, figures and graphs, author can insert into your messages to where they should appear in the paper (we recommend that more complex graphs, photos etc. author should attach in the specific file). It is best to be prepared text files in Microsoft Office Word program (with the extension .doc). It is recommended Times New Roman font, size 12 p. Of acceptable formats for charts, illustrations and photographs, in addition to MS Word, even Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, JPEG, GIF, PowerPoint, and PDF. Files should be clearly marked.

If You are sending a disk, on the cover disc should write the name and surname of the first author, a shorter version of the title and the names of all files with the extensions that are on the disk. The disc must be addressed to the editorial board (Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš, Vojislava Ilića bb, 18000 Niš, indicating "the journal Southeast European

Journal of Emergency and Disaster Medicine" - the editor in chief)

If You are sending Your paper with e-mail, in a cover letter please provide title, name and surname of the first author and the names of all the files that you send. File is sent in e mail Attachment. Thus prepared to send an e-mail address seejournal.office@gmail.com

The manuscript is accepted for publication only after the decision of two anonymous reviewers. Reviewer is submitted manuscript without the authors' names and institutions, so that the double anonymous peer review (the authors are unknown to reviewers and reviewers are unknown to authors). Editor decides of a priority of the publication of materials accepted for printing

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript should consist of 1) Title Page, 2) Abstract with Keywords, 3) Text, 4) Acknowledgements (optional), 5) References. Pages should be numbered consequently in the top or bottom right-hand corner, commencing with the Title Page.

1. Title Page

- a) The title should be short, clear and informative, should not contain abbreviations and should correspond to the content of the paper. Subtitles should be avoided.
- b) Full names and surnames of the authors, together with years of birth are to be given
- c) Official names and places of authors' institutions, in order corresponding to the indexed numbers of the authors
- d) Symbols: ¹, ²... etc. identify the correlation between the authors and their institutions.
- e) Name, address and telephone numbers (office, mobile and fax), contact email of the author in charge of correspondence with regard to the manuscript.
- f) Name and address of the author for of-print requests
- g) Short title of the paper (max 40 characters) at the bottom of the page

2. Abstract and Keywords

Page 2 should contain a structured abstract written in *both Serbian and English*. Abstract should be written in short sentences. It states the aim of the work, basic methods (the choice of examinees or laboratory animals; methods of research and analysis), results (exact data and statistic relevance) and main conclusion.

New and important aspects of the study or observations should be emphasized. The abstract has following subtitles: Aim(s), Results and Conclusion. Abstracts of original works should be written in 250 words, whereas abstracts written in English could be as long as 450 words. A structured abstract for casuistry should not exceed 150 words, with following subtitles: Introduction, Case Study and Conclusion. Three to six keywords or short phrases which summarize the content of the paper should be given under „Keywords“ below the Abstract.

Next page should contain a short 200-300 word summary (Abstract) in English with Keywords, which refers to papers with a compulsory abstract in Serbian. Abstracts in English and Serbian should have the same structure.

3. Article Text.

An original work should have the following subtitles: Introduction, Aim, Method, Results, Discussion, Conclusion, References. Patients' names should not be used, as well as their initials or anamnesis numbers, especially not in illustrations. Scientific literature review includes: Introduction, corresponding subtitle, Conclusion and References. Reviews can only be published by authors who specify at least five auto-citations (references in which they appear either as authors or as co-authors of the work).

The volume of the manuscript. Total volume of the manuscript – consisting of Title Page, Abstract, Article text, References, all illustrations including legends (tables, photographs, graphs, schemes, drawings), Title page and Abstract in English – for an original work, announcement, scientific literature review and clinical practice guide

should not exceed 5,000 words, or 2,000 words for case studies, 3,000 words for an article in medical history, and up to 1,000 words for articles belonging to other headings. Word count check can be done in Word application, through submenu Tools-Word Count or File-Properties-Statistics.

Introduction A hypothesis (if there is one) and the aims of the work deriving from that hypothesis should be noted. A brief argumentation of the reasons for the study or research should be given. Only strictly relevant literature data should be specified here, without detailed discussions of the subject of the work. Do not disclose the data or the results from the paper.

Methods. The choice of methods of observation or experiment methods (cases or laboratory animals, including control groups) should be explained clearly. Identify methods, apparatus (producer's name and place in parenthesis) as well as procedures, in order to enable other authors to repeat the results. For standard methods, including statistical ones, only reference data should be given. Specify literature data and give short descriptions of published methods which are less common. Describe new or significantly modified methods, state reasons for using them, including their generic names, dosages and administration (im, per os, iv, sc, ip, etc.). Do not use commercial names of drugs and other medicaments.

Ethical standards. When reporting on experiments on humans, it should be emphasized if the procedure was done in accordance with the Declaration of Helsinki and Recommendation for Conduct of Clinical Research from 1975, revised in 1983. The compliance of the authorized ethics committee is also obligatory. Names, initials or patients' card numbers should never be published, especially if the material is illustrated. You should also state if the principles of animal protection according to laws and regulations were followed in experiments.

Statistics. A detailed account of statistical methods used should be given in order to enable a well informed reader to check the results. Whenever possible, quantify the results and also state the corresponding statistical flaw index (e.g. SD, SE or credibility borders). Avoid relying only on statistical testing of the hypothesis, such as r value, which does not provide relevant quantitative data. Always discuss the plausibility of experiment subjects. Give details on randomization (random choice method). Describe the methods used in blind experiments, specify the number of observations. Report on the number of failed observations (such as when patients drop out of clinical research). If and whenever possible, reference literature data for study design and statistical methods should be standard works rather than articles in which these data were first published.

The use of standard computer programs should be noted. Statistical methods description should be given under Methods. When summarizing the results under Results, you should also specify which statistical method was used for the analysis. Tables and pictures should be restricted to those necessary for explaining and supporting the hypothesis of the paper. Graphs should be used to replace tables with excess data. Do not repeat data presentation in graphs and tables. Define statistical terminology, abbreviations and most of the symbols.

Results Results should be reported in logical sequence throughout the text as well as in tables and illustrations. Do not repeat all the data from the tables or illustrations in the text; emphasize or summarize only significant observations.

Discussion New and significant aspects of the study and the conclusions which can be drawn from them should be emphasized. Do not repeat in detail the data or other material previously disclosed in Introduction or Results. Implications of findings and their restrictions, including those of relevance for future research, should be included in

Discussion. Observations should be connected to other relevant studies, in particular those done within the last three-year period, and only in special cases older than these. Relate the conclusions to the aims of the paper, avoiding firm statements and conclusions that are not fully supported by research data. Also avoid accentuation of any primacy and allusions to a work that has not been finished yet. Bring out new hypothesis when justified, but clearly label them as new. When appropriate, recommendations can be included.

4. Acknowledgments

After Discussion and before Reference, when needed, the following acknowledgments can be added in one or more sentences (a) contribution of an individual who needs to be recognized and awarded but does not deserve co-authorship, e.g. support of the head of department; (b) acknowledgment for technical support; (c) acknowledgment for financial and material support, underlying type of support etc.

5. References

References should be listed in order of appearance in the text. The number of references should not exceed 30, except in reference overview where there could be up to 50. Most of the cited works should not be older than 5 years. Avoid using abstracts as reference. Identify references in text, tables and legends using ordinal numbers in square brackets [1]. All data on cited literature must be correct.

All works, regardless of their original language, are to be cited in English, with reference to the source language in parenthesis after the title (e.g. in Serbian, in Russian, in French, etc.). The style of citing should be the same as in Index Medicus (see the examples below). Citations from abstracts, secondary publications, oral announcements, unpublished papers, certified and classified documents are not accepted. References to papers accepted but not yet published are acceptable, but should be designated as „in press“ and with the name of journal.

Examples of correct reference forms:

Journal articles

- (1) Standard journal article (name all the authors, but if their number exceeds six, name six and add et al.
Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, TrajkovD, Efinska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al. Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.
- (2) Organization (Institution) as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282–4.
- (3) No author
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84: 15.
- (4) Volume with supplement
Tadić V, Četković S, Knežević D. Endogenous opioids release: an alternative mechanism of cyanide toxicity? *Iugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1989; 25 Suppl 7: 143–4.
- (5) Tome with supplement
Dimitrijević J, Đukanović Lj, Kovačević Z, Bogdanović R, Maksić Đ, Hrvčević R, et al. Lupis nephritis: histopathologic features, classification and histologic scoring in renal biopsy. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59 (6 Suppl): 21–31.
- (6) Volume with part (Pt)
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3): 303–6.
- (7) Tome with part
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1): 377–88.

- (8) Tome without volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L.
Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid
arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110–24.
- (9) No volume and tome
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status
of the cancer patient and the effects of blood
transfusion on antitumor responses. *Curr Opin
Gen Surg* 1993: 325–33.
- (10) Pagination in Roman numerals
Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical
oncology and hematology. Introduction.
Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr; 9 (2):
xi–xii.

Books and other monographs

- (11) Single author
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and
leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany
(NY): Delmar Publishers; 1996.
- (12) Editor as author
Balint B, editor. *Transfusiology*. Beograd:
Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004
(In Serbian).
- (13) Book chapter
Mladenović T, Kandolf L, Mijušković ŽP.
Lasers in dermatology. In: Karadaglić Đ,
editor. *Dermatology* (In Serbian). Beograd:
Vojnoizdavački zavod & Verzal Press; 2000. p.
1437–49.
- (14) Congress proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent
advances in clinical neurophysiology.
*Proceedings of the 10th International Congress
of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995
Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier;
1996.
- (15) Paper from congress proceedings
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data
protection, privacy and security in medical
informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme
TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92.
Proceedings of the 7th World Congress on
Medical Informatics*; 1992 Sep 6–10; Geneva,

Switzerland. Amsterdam: North-Holland;
1992. p. 1561–5.

- (16) Dissertation
Knežević D. The importance of
decontamination as an element of complex
therapy of poisoning with organophosphorous
compounds [dissertation]. Belgrade: School of
Veterinary Medicine; 1988 (In Serbian).

Other publications

- (17) Newspaper article
Vujadinović J. The inconsistency between
federal and republican regulation about
pharmacies. In *between double standards* (In
Serbian). *Borba* 2002 February 28; p. 5.
- (18) Dictionaries and similar references
Kostić AĐ. *Multilingual Medical Dictionary*.
4th Edition. Beograd: Nolit; 1976.
Erythrophobia; p. 173–4.

Unpublished work

- (19) in press
Pantović V, Jarebinski M, Pekmezović T,
Knežević A, Kisić D. Mortality caused by
endometrial cancer in female population of
Belgrade. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61 (2): in
press. (In Serbian)

Electronic references

- (20) Article in electronic form
Morse SS. Factors in the emergence of
infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial
online]
1995 Jan–Mar. Available on URL:
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid/htm>
Accessed at: 12.09.2005.

ILLUSTRATIONS

Tables. Tables are marked in Arabic numerals
following the order of appearance in the text,
with titles in both Serbian and English. Tables
should be made only in Word, through Table-
Insert-Table menu, by defining the exact

number of columns and rows of the table grid. Cells should be merged or split by clicking the right mouse button – using the options Merge Cells and Split Cells. Never make two separate tables for English and Serbian – you should enter both texts into the same cell and within the same table. Use the Times New Roman font, character size 12 pt, with single spacing and without indentation.

Abbreviations used within the table should be explained in the legend below the table in both Serbian and English.

Each table should be printed on a separate page. Submit one copy of the table with each copy of the text (in total three copies of the table for the manuscript submitted).

Photographs. Photographs are numbered in Arabic numerals following the order of appearance in the text, with titles in both Serbian and English. Submit three copies or sets for each photograph, in separate envelopes. Only original photos will be accepted (black and white or colour), in glossy paper (not in matte), preferably 9x13 or 10x15 cm.

Each photograph should be labeled on the back side. Write the number of photograph on the label and mark the upper side of it by an up-arrow. Make sure photos do not get damaged in any way.

Digital photos should be submitted on a CD and printed as well, paying attention to the quality (sharpness) and the size of the digital copy. Preferable resolution should be at least 150 dpi, photo format 10x15 cm, and digital format *.JPG.

If the authors cannot submit original photos, the originals should be scanned as Grayscale with 300 dpi resolution and in original size and submitted on a CD.

Photographs can be published in colour, in which case additional costs of printing are covered by the author.

Graphs. Graphs should be made and submitted in Excel, so that all the values throughout cells could be seen. Graphs should then be linked to a Word document, where they are marked in Arabic numerals in order of

appearance in the texts, with titles in both Serbian and English. All the data within graphs should be typed in Times New Roman, in Serbian and English. Abbreviations used in graphs should be explained in a legend below it in both languages. Each graph should be printed on a separate page and a copy submitted with each copy of the text (in total three copies for the manuscript submitted).

Schemes (drawings). Schemes should be done in Corel Draw or Adobe Illustrator (vector and curve applications). All data within the scheme should be typed in Times New Roman, in both Serbian and English, character size 10 pt.

Abbreviations used should be explained in a legend below the scheme in both Serbian and English.

Each scheme should be printed on a separate page and one copy submitted with each copy of the text (in total three copies for the manuscript submitted).

COVER LETTER

The manuscript should be accompanied by a cover letter signed by all the authors of the work. The cover letter should include: a statement that the work has not been published earlier and that it has not been submitted for printing in another journal at the same time, as well as a statement that the manuscript has been read and approved by all the authors who meet the authorship standards. All reproduction and copyright permits should be included for previously printed material, as well as for the illustrations used and publishing information on acclaimed individuals or naming people who contributed to the work.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The manuscript, together with all illustrations, could be sent by registered mail, by email (seejournal.office@gmail.com) or submitted in person in the Editorial office. If the manuscript is sent by mail, the text should be submitted in three copies and on a CD (electronic and paper copies should be identical).

NOTE

Manuscripts which do not meet the requirements of these guidelines cannot be submitted for review and will be returned to the authors for completion and correction. By

following the guidelines for manuscript preparation, you can make the whole procedure until publication in the journal considerably shorter, which will have a positive impact on the journal's quality and regularity of publication.

Editorial adress

**Southeast European Journal of Emergency and Disaster
Medicine**

**Bulevar Nemanjića 19/33, 18000 Niš
Serbia**

e-mail: seejournal.office@gmail.com