

# TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 39 (2014. GODINA )

ZAJEČAR

BROJ 1



# **TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK**

## **ODGOVORNI UREDNIK**

dr Emil Vlajić

## **GLAVNI UREDNIK**

Prim dr sci. med. Željka Aleksić

## **POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA**

dr Miljan Jović

## **TEHNIČKI UREDNIK**

dr Saška Manić

## **ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA**

Dr sci. med. Slađana Andelić

Prof. dr Goran Bjelaković

Prof. dr Vidojko Đorđević

Prof. dr Slobodan Ilić

Prof. dr Vladimir Jakovljević

Prof. dr Biljana Kocić

Prof. dr Zoran Krstić

Prof. dr Lazar Lepšanović

Prof. dr Branko Lović

Prof. dr Dragan Micić

Prof. dr Nebojša Paunković

Prof. dr Žarko Ranković

Doc. dr Bojana Stamenković

Prof. dr Vesna Živojinović Tumba

## **LEKTORI**

Srpski jezik: Doc. dr Dejan Milutinović

Engleski jezik: Nataša Aranđelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobođa se plaćanja poreza na promet.

## **VLASNIK I IZDAVAČ**

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar

web adresa: [www.sldzajecar.org.rs](http://www.sldzajecar.org.rs)

## **ADRESA REDAKCIJE**

Timočki medicinski glasnik

Zdravstveni centar Zaječar

Rasadnička bb

19000 Zaječar

## **ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)**

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

## **WEB ADRESA**

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

## **TEKUĆI RAČUN**

(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)

205-167929-22

## **ŠTAMPA**

Spasa, Knjaževac

## **TIRAŽ**

500 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni  
urednik Emil Vlajić ; glavni urednik  
Željka Aleksić. - God. 1, br. 1 (1976)- .  
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,  
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :  
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na:

<http://www.tmg.org.rs>. -

Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik

COBISS.SR-ID 5508610

## S A D R Ž A J

### **ORIGINALNI RADOVI**

Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastač, Sanja Milošević, Svetlana Žikić, Milenko Živanović	
KALCIFIKACIJA SRČANIH VALVULA KOD BOLESNIKA	
U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI:	
PREVALENCA I FAKTORI RIZIKA.....	5
Mirjana A. Janićijević Petrović, Katarina Janićijević, Marko Petrović, Andrijana Popović	
EFEKTI INTRA I POSTOPERATIVNE PRIMENE STEROIDNIH INJEKCIJA KOD	
OPERACIJA PTERIGIJUMA.....	14
Snežana Sretenović, Žaklina Necin-Jovanović, Vesna Stojanović, Danijela Jovanović	
ANEMIJA USLED DEFICITA GVOŽĐA -NAŠE ISKUSTVO.....	20
Marija Romić	
USPOSTAVLJANJE SISTEMA HEMOVIGILANCE U SRBIJI.....	25

### **PRIKAZ SLUČAJA**

Milena Jokšić Zelić, Radojka Jokšić-Mazinjanin, Dušan Nikolić, Emilija Berčenji, Valerija Ćirić-Feher,	
Eva Agoč-Benarik	
PAROKSIZMALNA SUPRAVENTRIKULARNA TAHIKARDIJA U	
DEČIJEM UZRASTU.....	31

### **PREGLED LITERATURE SA PRIKAZOM SLUČAJA**

Mirjana Ćeranić, Jovan Balinovac, Irena Matić, Slavica Vitorović	
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KARDIJALNE KONVULZIVNE SINKOPE I	
EPILEPSIJE .....	36

### **ISTORIJA MEDICINE**

Ivana Fratrić	
SEMELVAJSOVE HIPOTEZE	
-UOČI 150 GODINA OD SMRTI IGNACA FILIPA SEMELVAJSA.....	44

### **PRIKAZ KNJIGE**

Božidar Blagojević	
HIGIJENSKE USTANOVE NA PODRUČJU TIMOČKE KRAJINE	
IZMEĐU DVA RATA.....	50

## C O N T E N T S

### **ORIGINAL PAPERS**

<i>Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać, Sanja Milošević, Svetlana Žikić, Milenko Živanović</i> CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS .....5
<i>Mirjana A. Janićijević Petrović, Katarina Janićijević, Marko Petrović, Andrijana Popović</i> EFFECTS OF INTRA-POSTOPERATIVE STEROID INJECTION OF PTERYGIUM SURGERY .....14
<i>Snežana Sretenović, Žaklina Necin-Jovanović, Vesna Stojanović, Danijela Jovanović</i> IRON DEFICIENCY ANAEMIA - SINGLE CENTER STUDY .....20
<i>Marija Romić</i> ESTABLISHMENT OF HAEMOVIGILANCE SYSTEM IN SERBIA .....25

### **CASE REPORT**

<i>Milena Jokšić Zelić, Radojka Jokšić-Mazinjanin, Dušan Nikolić, Emilija Berčenji, Valerija Ćirić-Feher, Eva Agoč-Benarik</i> PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA IN CHILDREN .....31
---

### **REVIEW ARTICLE WITH CASE REPORT**

<i>Mirjana Ćeranić, Jovan Balinovac, Irena Matić, Slavica Vitorović</i> DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CARDIAC CONVULSIVE SYNCOPES AND EPILEPSY .....36
---

### **HISTORY OF MEDICINE**

<i>Ivana Fratrić</i> SEMMELWEIS'S HYPOTHESES - ALMOST 150 YEARS SINCE IGNĀC FÜLÖP SEMMELWEIS PASSED AWAY .....44
---

### **BOOK REVIEW**

<i>Božidar Blagojević</i> MEDICAL INSTITUTIONS IN THE TIMOK REGION BETWEEN TWO WARS .....50
--

UDK 616.61-036.1-06 ; 616.126.3

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.5-13

## **KALCIFIKACIJA SRČANIH VALVULA KOD BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI: PREVALENCA I FAKTORI RIZIKA**

### **CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS**

*Biserka Tirmenštajn Janković(1), Dušan Bastač(2), Sanja Milošević(3), Svetlana Žikić(1), Milenko Živanović (1)*

(1) SLUŽBA ZA NEFROLOGIJU I HEMODIJALIZU, OPŠTA BOLNICA ZAJEČAR, (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAČ”, (3) SLUŽBA ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU, OPŠTA BOLNICA ZAJEČAR

**Sažetak:** Kalcifikacija srčanih valvula je čest nalaz kod bolesnika u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti (HBB) i udružena je sa povećanim ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi učestalost i faktori rizika povezani sa kalcifikacijom srčanih valvula kod bolesnika u IV i V stadijumu HBB koji još nisu započeli lečenje dijalizom. Istraživanjem je obuhvaćen 61 bubrežni bolesnik (34 M, prosečne starosti  $62,6 \pm 13,6$  godina) i 22 zdrave osobe srođne po starosti i polu. Svaki ispitanik je podvrgnut kliničkoj proceni, laboratorijskom ispitivanju, ehokardiografskom pregledu i ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija. Kalcifikacije u predelu aortne i mitralne valvule su registrovane značajno češće u grupi bolesnika sa HBB nego u kontrolnoj grupi ( $47,5\% : 9,1\%$ ;  $p=0,001$ ). Bubrežni bolesnici su podeljeni prema prisustvu valvularnih kalcifikacija u 2 grupe: grupu A, sa kalcifikacijama ( $n=29$ ) i grupu B, bez kalcifikacija ( $n=32$ ). Bolesnici iz grupe A bili su značajno stariji ( $p<0,01$ ), imali su niži klirens kreatinina ( $p<0,01$ ) i više nivo P ( $p<0,05$ ), proizvoda CaxP ( $p<0,05$ ) i PTH ( $p<0,05$ ) nego bolesnici iz grupe B. Ehokardiografskim pregledom u grupi A je utvrđeno češće prisustvo hipertrofije leve komore (LVH,  $p <0,01$ ) u odnosu na grupu B. Pregledom karotidnih arterija u grupi A je izmerena veća debljina intime-medije (IMT,  $p<0,001$ ) i zabeleženo je češće prisustvo kalcifikovanih plakova ( $p=0,005$ ) u poređenju sa grupom B. Valvularne kalcifikacije su visoko zastupljene već u predijaliznom periodu HBB i udružene su sa poremećajima mineralnog metabolizma, hipertrofijom leve komore i vaskularnim kalcifikacijama.

**Ključne reči:** valvularna kalcifikacija, hronična bubrežna bolest, faktori rizika

**Summary:** Valvular calcification is a common finding in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and associated with increased all-cause and cardiovascular mortality. The aim of the study was to determine the prevalence and risk factors associated with cardiac valve calcification in patients with stage IV and V CKD, not yet on dialysis. The study enrolled 61 CKD patients (34 M, mean age  $62.6 \pm 13.6$  years) and 22 age- and sex-matched healthy controls. All participants underwent a clinical assessment, laboratory analyses, echocardiography and carotid artery ultrasound. Calcification of the aortic and mitral valve was more frequently in patients with CKD stages IV-V than the healthy controls ( $47.5\% : 9.1\%$ ,  $p=0.001$ ). CKD patients were divided according to the presence of valvular calcification in 2 groups: group A with calcification ( $n=29$ ) and group B without calcification ( $n=32$ ). Patients from group A were significantly older ( $p<0.01$ ), had lower creatinine clearance ( $p<0.01$ ), and higher levels of P ( $p <0.05$ ), CaxP product ( $p<0.05$ ) and PTH ( $p<0.05$ ) compared to patients from group B. Echocardiography showed a higher prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH,  $p<0.01$ ) in group A compared with group B. In patients of group A, carotid intima-media thickness (IMT) was higher ( $p<0.001$ ) and calcified plaques were more frequent ( $p=0.005$ ) than those in group B. Valvular calcification is highly prevalent in the predialysis period of CKD and is associated with disorders of mineral metabolism, left ventricular hypertrophy and vascular calcification.

**Key words:** valvular calcification, chronic kidney disease, risk factors

#### UVOD

Kalcifikacija srčanih valvula je čest klinički nalaz kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom hronične bubrežne bolesti (HBB) [1]. Dok je prevalenca kalcifikacije mitralne i aortne valvule u opštoj populaciji starosti  $\geq 75$  godina oko

2-10% [2], procenjuje se da je prevalenca kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom srođnih po starosti i polu 5-10 puta veća [3]. Prema rezultatima nekih studija, kalcifikacija srčanih valvula se nalazi kod približno polovine bolesnika lečenih hemodializom[4]. Patogenetski mehanizmi

**Adresa autora:** Biserka Tirmenštajn-Janković; Služba nefrologije i hemodijalize, ZC Zaječar; Rasanička bb; 19 000 Zajecar, Srbija; E-mail: [biserkatirmenstajn@gmail.com](mailto:biserkatirmenstajn@gmail.com)

Rad primljen: 24. 12. 2013. Rad prihvaćen: 24. 1. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

odgovorni za razvoj valvularnih kalcifikacija nisu u potpunosti razjašnjeni. Neka istraživanja ukazuju da kalcifikacija srčanih valvula deli zajedničke faktore rizika i slične patogenetske karakteristike sa aterosklerozom: starije životno doba, muški pol, hipertenzija, pušenje, hiperholisterolemija i *diabetes mellitus* [5]. Međutim, kod bolesnika sa HBB često se ističu deranžmani mineralnog metabolizma i gubitak inhibitora kalcifikacije kao predominantni faktori koji doprinose taloženju i progresiji kardiovaskularnih kalcifikacija [6, 7].

Kalcifikacija srčanih valvula je značajno povezana sa kardiovaskularnim morbiditetom, kao i ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom bolesnika koji se leče dijalizom [8, 9]. Razlozi za to nisu definitivno rasvetljeni. Kalcifikacija mitralnog anulusa je udružena sa većom učestalošću poremećaja srčanog ritma i sprovođenja [10]. Međutim, kalcifikacija aortne valvule može predstavljati surogatni marker postojeće ateroskleroze ili nekog generalizovanog inflamatornog procesa [11]. Dokazano je da su kalcifikovane valvule udružene sa ekstenzivnim kalcifikacijama koronarnih arterija, karotidnom aterosklerozom i kalcifikacijama, progresivnom stenozom valvula, hipertrofijom leve komore i srčanom insuficijencijom [12-14].

Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi: a) učestalost kalcifikacije srčanih valvula kod bolesnika u IV i V stadijumu HBB koji još nisu započeli lečenje dijalizom; b) povezanost kalcifikacije srčanih valvula sa kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika, ehokardiografskim strukturnim parametrima, i ultrazvučnim markerima karotidne ateroskleroze.

#### MATERIJAL I METODE

U studiji su učestvovali asimptomatski bolesnici sa četvrtom i petom fazom HBB u predijaliznom periodu (jačina glomerularne filtracije (GFR) manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulantni Zdravstvenog centra „Zaječar“ u Zaječaru. Ispitivana grupa je obuhvatila 61 bolesnika (34 muškarca, prosečne starosti  $62,6 \pm 13,6$  godina), koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i/ili koronarne bolesti. Bolesnici sa poznatom dijagnozom srčane insuficijencije ili koronarne bolesti (tj bolesnici sa anginom pectoris, upotreboom nitrata i/ili istorijom infarkta miokarda) su, takođe, isključeni iz studije. *Diabetes mellitus* je bio prisutan kod 4 (6,6%) bolesnika, od kojih je 3

primalo insulin. Od hipertenzije je bolovalo 54 (88,5%) bolesnika, od kojih se 13 lečilo monoterapijom, 24 dvojnom terapijom, a 17 bolesnika je koristilo kombinacije 3 ili više lekova. Kontrolna grupa je obuhvatila 22 zdrave osobe i bila je srodnja po godinama starosti i po polu sa ispitivanom grupom. Pre započinjanja studije dobijena je saglasnost Etičkog komiteta i svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću.

Inicijalna klinička procena svakog ispitanika prilikom prve posete obuhvatila je pregled prethodne medicinske dokumentacije, fizikalni pregled i popunjavanje upitnika o demografskim podacima, istoriji bolesti i korišćenim lekovima. Merenje krvnog pritiska je izvršeno posle deset minuta odmora u sedećem položaju, potom je urađen EKG i izračunat *body mass index* (BMI). Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijjske analize uzeti su posle 12-časovnog noćnog gladovanja. Intaktni parathormon (iPTH, 1-84) u serumu je određen na imunohemijskom analizatoru Access, po principu imunoenzimskog dvostepenog testa. Klirens endogenog kreatinina (CCr, izražen u ml/min) je izračunat po Cockcroft-Gaultovoj formuli [15]. GFR je izračunata primenom skraćene MDRD formule (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) [16] i prema smernicama Američke nacionalne fondacije za bolesti bubrega (American National Kidney Foundation) upotrebljena je za definisanje stadijuma HBB: stadijum IV, GFR  $15-29$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $n=31$ ) i stadijum V, GFR  $<15$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $n=30$ ).

Ehokardiografski pregledi su obavljeni pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000“, multifrekventnom *phase array* sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Ispitanike je pregledao isti ehosonografista koji prethodno nije bio upoznat sa njihovim identitetom ili kliničkim statusom, po zajedničkim evropskim i američkim preporukama za kvantifikaciju srčanih šupljina [17]. Dijagnoza valvularne kalcifikacije je zasnovana na ehokardiografskim kriterijumima gustih ehoa u mitralnoj valvuli ili aortnoj valvuli. Od strukturnih ehokardiografskih parametara, izmereni su: dijametar leve pretkomore (LA), enddijastolni dijametar leve komore (LVEDD), endsistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PWTd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTD).

Masa leve komore (LVM) je izračunata iz linearnih dimenzija leve komore po sledećoj formuli:

$$LVmass = 0,8 \times (1,04 \times [(IVSTd + PWTd + LVEDD)3 - LVEDD3]) + 0,6$$

Indeks mase leve komore (LVMi) predstavlja odnos LVM/ površina tela. Hipertrofija leve komore (LVH) je definisana kao LVMi veći od  $115 \text{ g/m}^2$  za muškarce i  $95 \text{ g/m}^2$  za žene [17].

Ehosonografski pregled karotidnih arterija urađen je u B modu, linearnom sondom frekvencije 7,5 MHz, dok su ispitanici ležali u položaju supinacije sa glavom postavljenom 45% kontralateralno u odnosu na središnji položaj. Merenje debljine intime-medijalnog kompleksa (IMT) izvršeno je na zadnjem zidu zajedničke karotidne arterije, 0,5-1 cm proksimalno od početka karotidnog bulbusa. Pre merenja IMT izvršen je detaljan pregled prednjeg i zadnjeg zida distalnog dela *a. carotis communis*-a u dužini od 2 cm, karotidnog bulbusa i proksimalnog dela *a. carotis interne* (2cm), radi otkrivanja prisustva plakova i kalcifikacija. Kalcifikacije su definisane kao visoko ehogeni plakovi koji proizvode blještave bele ehoe sa senkom [18].

Priključeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Testiranje statističke značajnosti razlike izvršeno je Studentovim t-testom i Mann Whitney-vim testom za numerička obeležja, a Hi kvadrat testom i Fisher-ovim testom za atributivna obeležja. Vrednost verovatnoće  $p < 0,05$  je prihvaćena kao statistički značajna.

## REZULTATI

Kliničke, laboratorijske i ultrazvučne karakteristike bolesnika sa HBB (n=61) i zdravih dobrovoljaca srodnih po starosti i polu (n=22) navedene su u tabeli 1. Od 61 bolesnika sa HBB, kalcifikacije u predelu aortne i mitralne valvule su registrovane kod 29 (47,5%) bolesnika, a od 22 ispitanika u kontrolnoj grupi valvularne kalcifikacije su utvrđene kod 2 (9,1%) ispitanika ( $p=0,001$ ). Kalcifikacije aortnih valvula su bile prisutne kod ukupno 27 (32,5%) ispitanika, pri čemu je učestalost u bolesničkoj grupi (25), u odnosu na učestalost u kontrolnoj grupi (2), bila statistički značajno viša ( $p<0,01$ ), grafikon 1. Ukoliko se posmatra distribucija frekvencija u odnosu na prisustvo aortnih kalcifikacija kod grupe 1, 2 i 3 (IV faza HBB, V faza HBB, kontrolna

grupa), razlika je i dalje statistički značajna ( $p<0,05$ ), grafikon 2. Kalcifikacije mitralnih valvula su bile prisutne kod ukupno 19 (31,1%) ispitanika koji su pripadali isključivo bolesničkoj grupi, tako da je prikazana distribucija među grupama takođe bila statistički značajno različita ( $p<0,01$ ), grafikon 1. Ukoliko se posmatra distribucija frekvencija u odnosu na prisustvo mitralnih kalcifikacija kod 3 različite grupe prema nivou bubrežne funkcije, razlika i dalje ostaje statistički značajna ( $p<0,01$ ), grafikon 2.

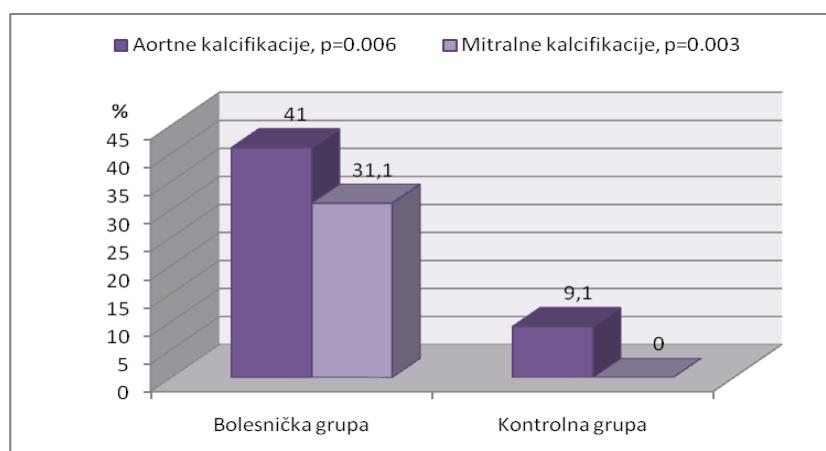
Bolesnici sa IV i V stadijumom HBB su podeljeni prema prisustvu valvularnih kalcifikacija u 2 grupe: grupu A, sa kalcifikacijama (n=29) i grupu B, bez kalcifikacija (n=32). Poređenjem grupe A i B po demografskim parametrima, zaključeno je da su bolesnici sa kalcifikacijama u predelu aortne i/ili mitralne valvule značajno stariji od bolesnika bez kalcifikacija ( $p<0,01$ ), dok između dve grupe nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na pol, visinu srednjeg arterijskog pritiska ili pušenje. Parametri nutritivnog statusa (BMI, proteini, albumini, Hb, lipidni parametri) nisu se značajno razlikovali u odnosu na prisustvo ili odsustvo valvularnih kalcifikacija. Potvrđena je povezanost valvularnih kalcifikacija sa bubrežnom funkcijom, pa je klirens kreatinina (CCr) bio statistički značajno niži u grupi A nego u grupi B ( $p<0,01$ ). Iz tabele 2 može se videti da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima parametara mineralnog metabolizma: P ( $p<0,05$ ), proizvoda CaxP ( $p<0,05$ ) i PTH ( $p<0,05$ ), između bolesnika sa i bez kalcifikacija.

Rezultati poređenja strukturalnih ehokardiografskih parametara između dve grupe su prikazani u tabeli 3. Ehokardiografskim pregledom su utvrđene značajno veće prosečne vrednosti strukturalnih parametara LA, PVTd i IVSTd u grupi A u poređenju sa grupom B ( $p<0,01$ ). Razlika u prosečnim vrednostima LVMi između 2 grupe nije dostigla granicu statističke značajnosti, ali je učestalost HLK bila značajno veća kod bolesnika sa valvularnim kalcifikacijama ( $p<0,01$ ). U grupi A takođe su izmerene značajno veće vrednosti IMT ( $p<0,001$ ) i zabeleženo je češće prisustvo kalcifikovanih karotidnih plakova nego u grupi B ( $p=0,005$ ).

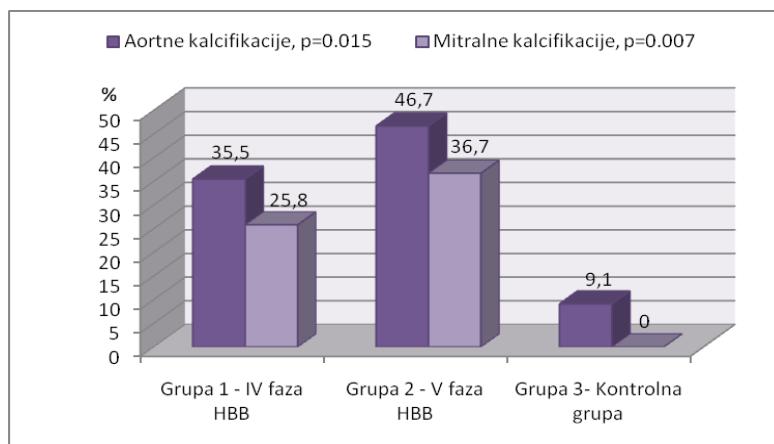
Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika u bolesničkoj i kontrolnoj grupi.  
 Table 1. Basic characteristics of patients' group and healthy control group.

Variable	Grupa bolesnika	Kontrolna grupa	p
Starost (godine)	62,6±13,6	63,7±9,0	0,698
Pol (M/Ž)	34/27	12/10	0,923
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±5,3	26,0±3,5	0,976
SAP (mmHg)	102,4±13,0	101,7±7,1	0,778
Pušenje (%)	42,6	31,8	0,375
Hemoglobin (g/dL)	10,3±1,7	13,9±1,2	0,000
Albumin (g/L)	39,0±6,3	39,9±3,6	0,411
Kreatinin (µmol/L)	355,0±112,4	74,4±16,1	0,000
Holesterol (mmol/L)	5,5±1,4	5,4±1,1	0,695
Trigliceridi (mmol/L)	2,1±1,3	1,4±0,9	0,019
Kalcijum (mmol/L)	2,4±0,2	2,5±0,2	0,002
Fosfor (mmol/L)	1,3±0,3	1,0±0,2	0,000
iPTH (pg/mL)	153,8±125,9	34,7±22,9	0,000
LA (mm)	43,8±4,9	40,5±4,4	0,007
PWTd (mm)	11,0±1,3	9,4±1,2	0,000
IVSTd (mm)	11,9±1,5	10,5±6,9	0,000
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	170,0±48,9	129,7±24,1	0,000
LVH (%)	91,8	68,2	0,007
IMT (mm)	0,88±0,17	0,72±0,14	0,000
Vaskularne kalcifikacije (%)	60,7	27,3	0,007

Legenda: BMI – body mass index; SAP – srednji arterijski pritisak; iPTH – intaktni parathormon; LA – leva pretkomora; PWTd – debljina zadnjeg zida leve komore; IVSTd – debljina interventrikularnog septuma; LVMI – indeks mase leve komore; LVH – hipertrofija leve komore; IMT – prosečna debljina intime-medije obe karotidne arterije.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo valvularnih kalcifikacija.  
 Figure 1. The distribution of subjects according to the presence of the valvular calcification.



Grafikon 2. Distribucija ispitanika u odnosu na stadijum hronične bubrežne bolesti i prisustvo valvularnih kalcifikacija.

Figure 2. The distribution of subjects in relation to chronic kidney disease stage and the presence of the valvular calcification.

Tabela 2. Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika sa kalcifikacijama (grupa A) i bez kalcifikacija (grupa B) srčanih valvula.

Table 2. Differences between clinical and laboratory characteristics of patients with calcification (group A) and without calcification (group B) heart valves.

Parametri	Grupa A	Grupa B	p
Starost (godine)	68,24±10,65	57,56±14,14	0,002
Pol (% muškaraca)	44,8	65,6	0,102
SAP (mmHg)	104,08±13,34	100,83±12,67	0,334
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,35±5,69	26,71±4,99	0,324
Pušenje (%)	44,8	40,6	0,740
Hemoglobin (g/dL)	9,79±1,55	10,48±2,39	0,187
Ukupni proteini (g/L)	64,28±7,98	67,12±7,75	0,163
Albumini (g/L)	38,34±6,18	39,66±6,36	0,418
Holesterol (mmol/L)	5,55±1,13	5,48±1,67	0,836
LDL holesterol (mmol/L)	3,46±1,01	3,25±1,35	0,493
HDL holesterol (mmol/L)	1,18±0,31	1,25±0,35	0,433
Trigliceridi (mmol/L)	2,00±1,07	2,14±1,44	0,666
Kreatinin (µmol/L)	365,93±123,18	345,06±102,67	0,474
Urea (mmol/L)	19,76±5,48	17,44±5,46	0,102
CCr (ml/min)	16,05±5,89	23,20±10,69	0,002
Ca (mmol/L)	2,37±0,17	2,34±0,16	0,553
P (mmol/L)	1,39±0,31	1,23±0,28	0,042
CaxP (mmol/L) <sup>2</sup>	3,30±0,75	2,87±0,59	0,018
Alkalna fosfataza (U/L)	91,44±49,60	73,38±23,89	0,080
iPTH (pg/L)	184,04±150,20	120,50±82,35	0,048

Legenda: SAP – srednji arterijski pritisak; BMI – body mass index; LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein; CCr – klirens kreatinina; iPTH – intaktni parathormon.

Tabela 3. Razlike u ehokardiografskim karakteristikama bolesnika sa kalcifikacijama (grupa A) i bez kalcifikacija (grupa B) srčanih valvula.

Table 3. Differences between echocardiographic characteristics of patients with calcification (group A) and without calcification (group B) heart valves.

Varijable	Grupa A	Grupa B	p
LA (mm)	4,52±0,48	4,25±0,46	0,036
PWTd (mm)	1,13±0,11	1,06±0,14	0,031
IVSTd (mm)	1,24±0,14	1,15±0,14	0,013
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	181,86±45,23	159,19±50,26	0,070
LVH (%)	100	84,4	0,026
IMT (mm)	0,94±0,12	0,77±0,17	0,000
Vaskularne kalcifikacije (%)	23, 79,3	14, 43,8	0,005

Legenda: LA – leva pretkomora; PWTd – debeljina zadnjeg zida leve komore; IVSTd – debeljina interventrikularnog septuma; LVMI – indeks mase leve komore; LVH – hipertrofija leve komore; IMT – prosečna debeljina intime-medije obe karotidne arterije.

### DISKUSIJA

Kalcifikacije miokarda, koronarnih arterija i srčanih valvula su često prisutne kod bolesnika u terminalnoj fazi HBB. Kalcifikacija valvula kod ovih bolesnika ne samo da predstavlja rizik za nastanak stenoze valvula, povećava rizik od pojave infektivnog endokarditisa, hipertrofije leve komore i srčane slabosti, već je i nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta [19].

Ehokardiografija je zlatni standard za procenu morfologije i funkcije srčanih valvula, neinvazivna je i relativno jeftina. Ehokardiografskim pregledom se kalcifikacije srčanih valvula kod dijaliznih bolesnika nalaze sa prevalencom koja je nekoliko puta viša nego u opštoj populaciji, ali je manje dostupnih podataka o njihovoj učestalosti u ranijim fazama HBB.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je kalcifikacija mitralnih i aortnih valvula značajno češća u grupi bolesnika sa IV i V fazom HBB, nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Zastupljenost kalcifikacije mitralnih valvula u bolesničkoj i kontrolnoj grupi bila je 31,1% vs 0% ( $p<0,01$ ), dok je zastupljenost kalcifikacije aortnih valvula bila 41% vs 9,1% ( $p<0,01$ ). Ribeiro i saradnici su saopštili da je u njihovoj studiji prevalencija mitralnih kalcifikacija bila 44,5%, a aortnih kalcifikacija 52% kod bolesnika na hroničnoj HD u odnosu na 10% mitralnih i 4,3% aortnih kalcifikacija vidjenih kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom ( $p=0,02$  vs  $p=0,01$ ). U istoj studiji, mitralne i aortne kalcifikacije su bile udružene sa perifernim arterijskim kalcifikacijama i poremećajima mineralnog metabolizma [20]. Ehokardiografskom procenom 144 bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama, Raggi i

saradnici su došli do sličnih rezultata: 38,2% bolesnika je imalo kalcifikaciju mitralnih valvula, a 44,4% kalcifikaciju aortnih valvula, i pri tom je dokazano da su valvularne kalcifikacije kod ovih bolesnika udružene sa značajno povećanim rizikom ukupnog mortaliteta [21]. Koristeći electron-beam kompjuterizovanu tomografiju u proceni, Braun i saradnici su pronašli još veću učestalost valvularnih kalcifikacija kod bolesnika na HD, 55% aortnih i 59% mitralnih kalcifikacija [22].

U našoj studiji je takođe prikazana razlika u učestalosti valvularnih kalcifikacija između 3 grupe bolesnika sa različitim nivoom renalne funkcije. Kalcifikacija mitralnih valvula nije viđena u kontrolnoj grupi, ali je bila prisutna kod 25,8% bolesnika sa IV stadijumom HBB i kod 36,7% bolesnika sa V stadijumom HBB ( $p<0,01$ ). Kalcifikacija aortnih valvula je zabeležena kod 9,1% ispitanika iz kontrolne grupe, kod 35,5% bolesnika u IV stadijumu HBB i kod 46,7% bolesnika u V stadijumu HBB ( $p<0,05$ ). Slične razlike u odnosu na nivo bubrežne funkcije su izložene u radu Leskinena i saradnika, koji su transtorakalnom ehokardiografijom ispitivali učestalost valvularnih kalcifikacija između 4 grupe ispitanika i njihovu povezanost sa aterosklerozom. Kombinovana prevalenca mitralnih i aortnih kalcifikacija je iznosila 31% u predijaliznih bolesnika, 50% u dijaliznih, 29% u transplantiranih i 12% u kontrolnoj grupi, a valvularne kalcifikacije su bile usko povezane sa IMT, karotidnim plakovima, kalcifikovanim karotidnim plakovima, koronarnom bolešću i perifernom arterijskom bolešću [23]. U grupi bolesnika sa umerenom HBB ( $GFR<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 97% učesnika u III stadijumu HBB), electron-beam ili multi-detector

row kompjuterizovanom tomogafijom je otkriveno 25% bolesnika sa kalcifikacijom aortnih valvula i 20% sa kalcifikacijom mitralnih valvula [24]. Navedeni podaci podržavaju teoriju o povezanosti težine valvularnih kalcifikacija i stepena renalne disfunkcije, iako su i dalje potrebne prospективne longitudinalne studije za dokazivanje takve povezanosti.

Mada se valvularne kalcifikacije razmatraju kao marker ateroskleroze, osim godina starosti, mi nismo našli statistički značajnu razliku u drugim tradicionalnim aterogenim faktorima rizika kao što su pol, visina krvnog pritiska, pušenje i holesterol između bolesnika sa i bez kalcifikacije valvula. Ovi nalazi mogu biti povezani sa relativno malom veličinom uzorka i načinom uzorkovanja, jer su u studiju regrutovani samo bolesnici bez klinički manifestne aterosklerotične vaskularne bolesti kako bi se procenio klinički značaj valvularnih kalcifikacija kod asimptomatskih bolesnika. *Diabetes mellitus* nije procenjivan kao faktor rizika, jer je prema ovim kriterijumima u studiju uključeno samo 4 bolesnika sa dijabetesom. Sa druge strane, mi smo našli statistički značajnu povezanost između valvularnih kalcifikacija i serumskog nivoa fosfora, proizvoda CaxP i iPTH kod naših bolesnika. Udruženost valvularnih kalcifikacija i poremećaja mineralnog metabolizma do sada nije dokazana samo u manjem broju studija [25, 26]. Nivo serumskog fosfora se pojavljuje kao značajan faktor rizika za nastanak valvularnih kalcifikacija već kod bolesnika sa blagim do umerenim stepenom HBB (GFR oko 50ml/min/1,73m<sup>2</sup>), i kao nezavisan faktor rizika za kalcifikaciju aortne valvule kod bolesnika na hemodializu [27, 8]. Schlieper i saradnici su saopštili da su starost, muški pol, dijalizni staž, niži Kt/V, CaxP proizvod i CRP nezavisni faktori rizika za kardiovaskularne kalcifikacije u kohorti bolesnika lečenih ponavljanim hemodializama, dok su Torun i saradnici potvrdili da su poznati faktori rizika za kalcifikaciju aortne i/ili mitralne valvule starije životno doba, duži dijalizni staž, povišeni krvni P i visok proizvod CaxP [28, 29]. Prema nedavno objavljenim rezultatima studije Nahie i saradnika, kalcifikacija aortnih valvula je značajno pozitivno korelirala sa vrednostima iPTH, fosfora i proizvoda CaxP u grupi dijaliznih bolesnika, odnosno negativno sa vrednostima kalcijuma, a pozitivno sa vrednostima iPTH i fosfora u predijaliznoj grupi bolesnika [30]. U skladu sa prethodnim saznanjima, dokazano je da progresija valvularnih kalcifikacija može biti usporena intervencijama koje menjaju metabolizam Ca, P i PTH kod bolesnika na hemodializi [31,32].

Hipertrofija leve komore je visoko prevalentna već kod bolesnika u ranijim fazama HBB. Mi smo utvrdili da je zastupljenost LVH u grupi bolesnika sa IV i V stadijumom HBB 91,8% u odnosu na 68,2% u kontrolnoj grupi ( $p<0,01$ ). Svi bolesnici sa valvularnim kalcifikacijama imali su LVH (100%), što u odnosu na bolesnike bez kalcifikacija (84,4%) čini statistički značajnu razliku ( $p<0,05$ ). Povezanost između kalcifikacije srčanih valvula i LVH opservirana je u opštoj populaciji [33] i više puta prikazana kod bolesnika sa CKD lečenih hemodializom [25, 34, 35] i peritoneumskom dijalizom [36]. U opštoj populaciji je prikazan nezavisni prediktivni značaj koncentrične LVH, što ukazuje da koncentrična LVH može identifikovati osobe sa povećanim rizikom za nastanak valvularnih kalcifikacija i ujedno sugerije moguće zajedničke patofiziološke mehanizme odgovorne za razvoj valvularnih kalcifikacija i LVH [33]. Hipertenzija je zajednički faktor koji učestvuje u razvoju i progresiji kalcifikacije srčanih valvula i najčešći je uzrok LVH u opštoj populaciji [33]. Levin i kolege su pokazali da su glavne determinante LVH kod bolesnika sa HBB sistolna hipertenzija i anemija [37]. Između 2 grupe naših bolesnika, sa kalcifikacijom i bez kalcifikacije srčanih valvula, nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima krvnog pritiska ili u stepenu anemije. Hipertenzija je bila prisutna kod 88,5% od ukupnog broja bolesnika, od kojih 24% uprkos terapiji nije imalo zadovoljavajuće regulisan krvni pritisak. Bez obzira na ove rezultate, za definitivno isključenje hipertenzije kao medijatora povezanosti između LVH i valvularnih kalcifikacija, bilo bi neophodno praćenje krvnog pritiska senzitivnijim metodama kao što je 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska. Neurohumoralni i inflamatorni mehanizmi takođe učestvuju u razvoju kardiovaskularnih kalcifikacija i LVH u opštoj populaciji [33], dok je kod dijaliznih bolesnika LVH povezana i sa sekundarnim hiperparatiroidizmom i sa hipervolemijom [38]. Kod bolesnika na hemodializu kalcifikacija srčanih valvula je udružena sa povećanom krutošću arterija, što rezultira u povećanju after-load-a i razvoju LVH [26]. Kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi povezanost između valvularnih kalcifikacija i LVH nije zadovoljavajuće objašnjena [36].

Dosadašnja saznanja ukazuju da isti patogenetski mehanizmi i faktori rizika učestvuju u nastanku valvularnih i vaskularnih kalcifikacija. U skladu sa ovim saznanjima, bolesnici sa valvularnim kalcifikacijama u našoj studiji imali su statistički značajno veću IMT karotidnih arterija

( $p<0,001$ ) i veću zastupljenost kalcifikovanih karotidnih plakova ( $p=0,005$ ), nego bolesnici bez kalcifikacija. U opštoj populaciji sa aterosklerotičnom bolešću kalcifikacija valvula se razvija u uslovima endotelnog oštećenja i inflamacije, i deli karakteristike ateroskleroze, uključujući lipidnu akumulaciju, aktivaciju matriks metaloproteinaze i interakciju sa renin-angiotenzin sistemom [39], ali kod bolesnika sa renalnom disfunkcijom tradicionalnim faktorima rizika se pridružuju i drugi uzročni mehanizmi. Prema jednoj hipotezi, iz renalne disfunkcije proizilaze brojni intermedijarni faktori kao što su inflamacija, hipertenzija ili disregulacija mineralnog metabolizma čijim se međusobnim delovanjem može objasniti visoka učestalost valvularnih kalcifikacija u HBB. Međutim, povećani rizik kalcifikacija može biti uslovljen i kumulativnim efektom nemerenih ili nekompletno merenih KV faktora rizika koji se akumuliraju sa pogoršanjem renalne funkcije i mogu odražavati zajednički osnovni patološki proces kao što je aterosklerozu [40]. U publikaciji Wang-a i saradnika, ukupni i kardiovaskularni mortalitet bolesnika na peritoneumskoj dijalizi nije se značajno razlikovao u odnosu na to da li su oni imali valvularne kalcifikacije ili aterosklerotičnu vaskularnu bolest, što govori u prilog hipotezi da valvularne kalcifikacije predstavljaju marker sistemske KVB [9]. U drugoj publikaciji, ista grupa je pokazala interakciju između nivoa feritina-A, malnutricije, inflamacije, ateroskleroze i valvularnih kalcifikacija u izazivanju neželjenog ishoda kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi [41].

### ZAKLJUČAK

Rezultati prezentovane studije pokazuju da je kalcifikacija srčanih valvula često prisutna kod asimptomatskih bolesnika u IV i V stadijumu HBB pre početka dijaliznog lečenja i da je učestalost kalcifikacija direktno proporcionalna težini renalne disfunkcije. Naša studija je potvrdila da bubrežne bolesnike sa valvularnim kalcifikacijama karakteriše starije životno doba, deranžmani mineralnog metabolizma i strukturne abnormalnosti miokarda koje se manifestuju hipertrofijom leve komore. Povezanost koju smo pronašli između valvularnih kalcifikacija, karotidne ateroskleroze i kalcifikovanih karotidnih plakova ukazuje da valvularne kalcifikacije mogu poslužiti kao marker ateroskleroze i arterijskih kalcifikacija kod ovih bolesnika. Potrebna su dalja istraživanja da bi se u potpunosti razjasnili komplikovani patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak valvularnih kalcifikacija u uznapredovalom stadijumu HBB.

### LITERATURA

- Raga P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
- Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Khan AN, Santos RD, Shaw LJ, et al. Relation of aortic valve calcium detected by cardiac computed tomography to all-cause mortality. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1787-91.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005-11.
- Varma R, Aronow WS, McClung JA, Garrick R, Vistainer PF, Weiss MB, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 742-3.
- Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011; 108: 1392-412.
- Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 265-70.
- Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitos in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67: 2295-304.
- Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 173-9.
- Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-68.
- Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, Borgatti PP, Ciaccheri M, Diacinti D, et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-40.
- Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 169-75.
- Bellasi A, Ferramosca E, Muntrner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 1623-8.
- Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 327-32.
- Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1854-63.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
- Savage T, Clarke AL, Giles M et al. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis

- patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2004-2012.
19. Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336-9.
  20. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
  21. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, et al. All-cause Mortality in Hemodialysis Patients with Heart Valve Calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1990-5.
  22. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
  23. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimaki T, Kilpinen S, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 429-38.
  24. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7.
  25. Sayarlioglu H, Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Coskun Yavuz Y, et al. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 129-34.
  26. Strozecky Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J. Cardiac valve calcifications and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005;27:733-8.
  27. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
  28. Schlieper G, Brandenburg V, Đuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers L, et al. Risk factors for cardiovascular calcifications in non-diabetic Caucasian haemodialysis patients- Kidney Blood Press Res 2009;32:161-8.
  29. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, et al. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2005;27:221-6.
  30. Nafie ES, Mansour HH, Mohammed RR, Khattab SS, Khaled MF, Fahmy AM, et al. Assessment of Vascular Calcification in Egyptian Patients with Chronic Kidney Disease. *World J Med Sci* 2011;6:183-92.
  31. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on HD. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
  32. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004;13:134-41.
  33. Elmariah S, Delaney JA, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V, et al. Associations of LV hypertrophy with prevalent and incident valve calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 781-8.
  34. Turkmen F, Emre A, Ozdemir A, Sevinc C, Erisken E, Yesilcimen K. Relationship between aortic valve sclerosis and left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 497-502.
  35. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Báez A, Muñoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1795-801.
  36. Yilmaz M, Unsal A, Oztekin E, Kesmezacar O, Kapitanogullari OH, Eren N. The prevalence of hypertension, valve calcification and left ventricular hypertrophy and geometry in peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 431-7.
  37. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 101-5.
  38. Covic A, Mardare NG, Ardeleanu S, Prisada O, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith D. Serial echocardiographic changes in patients on hemodialysis: an evaluation of guideline implementation. *J Nephrol* 2006; 19: 783-93.
  39. Mohler ER, 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1396-402.
  40. Asselbergs FW, Mozaffarian D, Katz R. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 834-40.
  41. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1676-85.

UDK 617.711-007.1-085.357; 615.357:577.175.5

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.14-19

## **EFEKTI INTRA I POSTOPERATIVNE PRIMENE STEROIDNIH INJEKCIJA KOD OPERACIJA PTERIGIJUMA**

### **EFFECTS OF INTRA AND POSTOPERATIVE STEROID INJECTION OF PTERYGIUM SURGERY**

*Mirjana A. Janićijević Petrović (1), Katarina Janićijević (2), Marko Petrović (2), Andrijana Popović (2)*

(1) KLINIKA ZA OFTALMOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, (2) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU

**Sažetak:** Uvod: Pterigijum je degenerativno oboljenje konjunktive sa afekcijom rožnjače oka. Svrha: Cilj rada je da se utvrdi efekat intra i postoperativne primene steroida u tretmanu primarnog i rekurentnog pterigijuma sa intralezionom aplikacijom subkonjunktivalnih injekcija. Metode: U studiju je uključeno 62 pacijenta (79 očiju) sa primarnim pterigijumom, i 57 pacijenata (64 oka) sa rekurentnim pterigijumom. Aplikacije: Triamcinolon-acetonida (Kenalog-40) kod operacija pterigijuma vršene su u našoj Klinici za oftalmologiju od 3. maja 2010. do 3. maja 2013. Pre i postoperativno aplikovane su dve do tri subkonjunktivalne injekcije steroida sa kliničkim praćenjem i evaluacijom kliničkih znakova regresije primarnog i rekurentnog pterigijuma, a u korelaciji sa kontrolnom grupom. Rezultati: Kod svih naših ispitanika došlo je do kompletne rezolucije primarnog i rekurentnog pterigijuma. Rekurentni pterigijum se pojavljivao jedino kod očiju u kontrolnoj grupi, kao kompletan recidiv, kod kojih nije primenjena subkonjunktivalna steroidna terapija ni na jednoj od kontrola, nakon jednog, šest i dvanaest meseci. Zaključak: Za kompletну rezoluciju primarnog i rekurentnog pterigijuma potrebna je primena jedna do dve intraleisione, subkonjunktivalne steroidne injekcije.

**Ključne reči:** primarni pterigijum, rekurentni pterigijum, hirurški tretman, Triamcinolon-acetonid

**Summary:** Introduction: Pterygium is a degenerative disease of the conjunctiva with the affection of the cornea of the eye. The aim was to determine the effects of intra and postoperative applications of the steroids in the treatment of primary and recurrent pterygium with the applications of subconjunctival intraleisional injections. Methods: The study included of 62 patients (79 eyes) with primary pterygium and 57 patients (64 eyes) with recurrent pterygium. Applications of Triamcinolone acetonide (Kenalog-40) in pterygium surgery were performed in our Department of Ophthalmology, in the period 3<sup>rd</sup> May 2010 to 3<sup>rd</sup> May 2013. The medicine was administrated during and after the surgery, in two or three doses, like subconjunctival injection of steroid, with clinical monitoring and evaluation of clinical signs of regression of primary and recurrent pterygium, which was correlated with the control group. Results: In all our patients, there was a complete resolution of primary and recurrent pterygium. Recurrent pterygium appeared only in the eyes of the control group as a complete relapse whereby subconjunctival steroid therapy was not applied - not even on examinations after one, six or twelve months. Conclusion: For a complete resolution of the primary and relapse pterygium, the application of one to two intraleisional, subconjunctival steroid injections is required.

**Key words:** primary pterygium, recurrent pterygium, surgical treatment, Triamcinolone- acetonide

#### UVOD

Pterigijum je degenerativno oboljenje konjunktive sa afekcijom rožnjače, češće u vlažnim i toplim klimatskim uslovima [1]. To je hronično, proliferativno i fibrovaskularno oboljenje, koje nastaje usled izloženosti ultravioletnom zračenju [2].

Pterigijum predstavlja triangularni rast konjunktivalnog epitela proliferacijom bulbarne konjunktive preko rožnjače. Klinički, stanje podrazumeva invazivni, centripetalni rast sa

udruženom inflamacijom uz neovaskularizaciju rožnjače [3].

Izloženost solarnom, ultravioletnom zračenju, prašini, topotu i virusnim agensima, predstavlja najčešće patogene entitete, koji su uključeni u evoluciju pterigijuma [4, 5]. Etiologija pterigijuma ostaje nerazjašnjena zbog čega predstavlja oftalmološki problem u terapijskom pogledu [6].

Mnogi autori su pterigijum opisali i kao hiperplastični proces [7]. Pokazano je da fibroangiogenetski faktori igraju potencijalno važnu

ulogu u ovom fibrovaskularnom oboljenju preko angiogenetskih procesa [8, 9].

U skladu sa mišljenjem oftalmologa, kombinacija hirurškog pristupa i aplikacija Triamcinolon-acetonida je tretman koji se primarno koristi zbog svojih potentnih antiinflamatornih efekata u patologiji prednjeg segmenta oka, tako da obezbeđuje efektivnost terapije, posebno kada je u pitanju rekurentni (refraktorni) pterigijum. Doza Triamcinolon-acetonide (Kenalog-40) je individualna, u zavisnosti od težine kliničke slike, kao i od odgovora pacijenata na terapiju.

#### MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena kod 62 pacijenta (ukupno 79 očiju) sa primarnim pterigijumom i 57 pacijenata (ukupno 64 oka) sa rekurentnim pterigijumom, ukupno 119 pacijenata (143 oka). Retrospektivno su analizirani podaci operativno lečenih pacijenata, evidentirani iz knjiga operisanih, u periodu između 2010. i 2013. godine, na Klinici za oftalmologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu, Srbija.

Pacijenti nisu davali podatak o traumi, ili drugom oboljenju oka, kao ni pad vida, ali su svi imali neprijatan osećaj diskomforbiteta, tj. subjektivne simptome, tzv. bolesti površine oka.

Intraokularni pritisak (IOP) je izmeren pre i postoperativno Goldmanovim aplanacionim tonometrom; pre i postoperativna, obostrana vidna oštrina određivana je Snelen testom. Operacije su izvođene u lokalnoj infiltrativnoj anesteziji u dnevnoj bolnici, u skladu sa standardizovanim protokolima, modifikovanom metodom po Artlu i uz upotrebu elektrokautera. Pacijenti su otpuštani na kućno lečenje nakon 2-4 sata posle hirurških intervencija.

Svako oko sa primarnim i rekurentnim pterigijumom svrstano je u jednu od tri grupe: grupa 1 – 66 očiju – data dvostruka doza, 2,5 mg/0,1ml (0,3 ml) subkonjunktivalne injekcije Triamcinolon-acetonida (Kenalog-40) u insulinskom špricu, koji je primenjivan direktno intralezionalno; prva doza odmah nakon operacije i druga petnaestog dana posle operacije; grupa 2 – 49 očiju – jedna doza 2,5 mg/0,1 ml (0,3 ml) Triamcinolaon-acetonida (Kenalog-40) subkonjunktivalno, intralezionalno, odmah nakon operacije pterigijuma; grupa 3 (kontrolna grupa) – 28 očiju – u kojoj nije primenjena navedena terapija.

Klinička opservacija uključivala je utvrđivanje prisustva kliničkih znakova (postoperativno) – neovaskularizaciju, stvaranje fibroznog tkiva i kompletne recidiv pterigijuma, kao

i normalan klinički nalaz nakon prvog, šestog i dvanaestog meseca.

Prva kontrola na biomikrosopu je rađena narednog dana – postoperativno, druga kontrola obavljena je petnaestog dana nakon operacije, kada su svi pacijenti iz prve grupe dobili drugu dozu Triamcinolon-acetonida (Kenalog-40) identičnu prvoj i kada su skinuti konci.

Treća kontrola je obavljena mesec dana posle operacije, četvrta nakon šest meseci postoperativno, a peta nakon godinu dana.

Svi pacijenti su primali topikalnu terapiju sa antibioticima i steroidima, kako pre, tako i posle operacije 15 dana, dok je operativno polje preoperativno tretirano rastvorom joda u trajanju od pet do deset minuta.

Studija je sprovedena uz odobrenje nadležnog Etičkog komiteta. Statistička analiza prikupljenih podataka izvršena je u statističkom programu SPSS, verzija 20.00 (Hi-kvadrat test,  $p<0,05$ ).

#### REZULTATI

U našoj studiji bila su uključena 62 pacijenta (79 očiju) sa primarnim pterigijumom i 57 pacijenata (64 oka) sa rekurentnim pterigijumom, ukupno 119 pacijenata (143 oka).

IOP je izmeren preoperativno, obostrano, i bio je u graničnom intervalu, 16-20 mm Hg. Pre i postoperativna obostrana vidna oštrina iznosila je 20/20, osim kod dvanaest pacijenata sa preoperativno korigovanom i/ili funkcionalnom ambliopijom.

Prva kontrola na biomikrosopu, narednog dana ukazivala je da su se kod svih pacijenata (postoperativno) javljali diskretni postoperativni iritacioni i/ili inflamatori simptomi. Druga kontrola obavljena je petnaestog dana nakon operacije, kada su svi pacijenti iz prve grupe dobili drugu dozu Triamcinolon-acetonida (Kenalog-40) identičnu prvoj i kada su skinuti konci i dijagnostikovana umerena postoperativna inflamacija, kao uredan postoperativni klinički nalaz. Nisu zabeležene komplikacije, kao što su subkutana atrofija, depigmentacije sluzokože, beli lokalni depoziti ili nekroza konjunktive i rožnjače, subkapsularna katarakta i/ili egzoftalmus.

U tabelama 1, 2 i 3 prikazana je učestalost kliničkih znakova: neovaskularizacije, stvaranja fibroznog tkiva i kompletног recidiva pterigijuma, kao i učestalost urednog kliničkog nalaza, 1, 6 i 12 meseci postoperativno u tri ispitivane grupe pacijenata.

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti nalaza neovaskularizacije 1 mesec postoperativno među ispitivanim grupama (1 vs 2 –  $\chi^2=0,032$ , p=0,857; 1 vs 3 –  $\chi^2=0,143$ , p=0,705; 2 vs 3 –  $\chi^2=0,310$ , p=0,577). Slično je i sa nalazom stvaranja fibroznog tkiva (1 vs 2 –  $\chi^2=0,889$ , p=0,346; 1 vs 3 –  $\chi^2=1,471$ , p=0,225; 2 vs 3 –  $\chi^2=0,077$ , p=0,782). Kompletan recidiv pterigijuma mesec dana po operaciji nađen je samo kod 4 (14%) pacijenta kontrolne grupe. Uredan klinički nalaz na kontroli nakon mesec dana bio je statistički značajno češći u prve dve grupe ispitanih u odnosu na kontrolni grupu, dok se između grupe 1 i 2 nije statistički značajno razlikovao (1 vs 2 –  $\chi^2=2,970$ , p=0,085; 1 vs 3 –  $\chi^2=27,222$ , p<0,01; 2 vs 3 –  $\chi^2=14,226$ , p<0,01).

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti nalaza neovaskularizacije 6 meseci postoperativno među ispitivanim grupama (1 vs 2 –  $\chi^2=0,048$ , p=0,827; 1 vs 3 –  $\chi^2=0,182$ , p=0,670; 2 vs 3 –  $\chi^2=0,043$ , p=0,835). Slično je i sa nalazom stvaranja fibroznog tkiva (1 vs 2 –  $\chi^2=0,041$ , p=0,719; 1 vs 3 –  $\chi^2=0,286$ , p=0,593; 2 vs 3 –  $\chi^2=0,286$ , p=0,593). Kompletan recidiv pterigijuma

6 meseci po operaciji nađen je samo kod 6 (21%) pacijenata kontrolne grupe. Uredan klinički nalaz na kontroli nakon 6 meseci bio je statistički značajno češći u prvoj grupi ispitanih u odnosu na drugu (1 vs 2 –  $\chi^2=5,263$ , p=0,002) i na kontrolnu grupu (1 vs 3 –  $\chi^2=37,231$ , p<0,01), i, takođe, značajno češći u drugoj grupi u odnosu na kontrolnu (2 vs 3 –  $\chi^2=18$ , p<0,01).

Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti nalaza neovaskularizacije 12 meseci postoperativno među ispitivanim grupama (1 vs 2 –  $\chi^2=1,333$ , p=0,248; 1 vs 3 –  $\chi^2=0,818$ , p=0,366; 2 vs 3 –  $\chi^2=0,067$ , p=0,796). Slično je i sa nalazom stvaranja fibroznog tkiva (1 vs 2 –  $\chi^2=0,200$ , p=0,655; 1 vs 3 –  $\chi^2=0,200$ , p=0,655; 2 vs 3 –  $\chi^2=1,144$ , p=0,216). Kompletan recidiv pterigijuma 12 meseci po operaciji, nađen je samo kod 9 (32%) pacijenata kontrolne grupe. Uredan klinički nalaz na kontroli nakon 12 meseci bio je statistički značajno češći u prvoj grupi ispitanih u odnosu na drugu (1 vs 2 –  $\chi^2=4,939$ , p=0,026) i na kontrolnu grupu (1 vs 3 –  $\chi^2=37,696$ , p<0,01), i, takođe, značajno češći u drugoj grupi u odnosu na kontrolnu (2 vs 3 –  $\chi^2=17,894$ , p<0,01).

Tabela 1. Postoperativni nalaz nakon 1 meseca u grupama ispitanih.

Klinički nalaz	Grupa 1			Grupa 2			Kontrolna grupa		
	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %
neovaskul arizacija	6	9	15 23%	7	9	16 33%	10	3	13 46%
fibrozno tkivo	4	7	11 17%	2	5	7 14%	5	1	6 21%
kompletan recidiv	0	0	0 0%	0	0	0 0%	0	4	4 14%
uredan nalaz	25	15	40 61%	17	9	26 53%	3	2	5 18%
$\Sigma$ (%) 143 oka	35 53,03%	31 46,97%	66 100%	26 53,06%	23 46,94%	49 100%	18 64,28%	10 35,72%	28 100 %

Tabela 2. Postoperativni nalaz nakon 6 meseci u grupama ispitanih.

Klinički nalaz	Grupa 1			Grupa 2			Kontrolna grupa		
	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %
neovaskul arizacija	3	7	10 15%	4	9	13 27%	10	2	12 43%
fibrozno tkivo	1	7	8 12%	1	7	8 16%	5	1	6 21%
kompletan recidiv	0	0	0 0%	0	0	0 0%	1	5	6 21%
uredan nalaz	31	17	48 73%	13	7	20 41%	2	2	4 14%
$\Sigma$ (%) 143 oka	35 53,03%	31 46,97%	66 100%	26 53,06%	23 46,94%	49 100%	18 64,28%	10 35,72%	28 100 %

Tabela 3. Postoperativni nalaz nakon 12 meseci u grupama ispitanika.

Klinički nalaz	Grupa 1			Grupa 2			Kontrolna grupa		
	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %	primarni	rekurentni	$\Sigma$ %
neovaskul arizacija	1	3	4 6%	3	5	8 16%	6	1	7 25%
fibrozno tkivo	1	1	2 3%	0	3	3 6%	3	0	3 11%
kompletan recidiv	0	0	0 0%	0	0	0 0%	2	7	9 32%
uredan nalaz	33	27	60 91%	23	15	38 78%	7	2	9 32%
$\Sigma$ (%)	35	31	66	26	23	49	18	10	28
143 oka	53,03%	46,97%	100%	53,06%	46,94%	100%	64,28%	35,72%	100%

### DISKUSIJA

Pterigijum kao multifaktorijalno oboljenje uključuje patogenetske antiapoptozične mehanizme, imunološke mehanizme, prisustvo virusnih infekcija, ušeće genetskih faktora i drugih celularnih faktora, kao što su faktori rasta, citokini i modulatori ekstracelularnog matriksa [1].

Tradicionalni koncept hronične izloženosti ultravioletnom zračenju, kao centralni faktor u patogenezi pterigijuma, potvrđen je u studijama proteklih decenija, kao i upotreba adekvatne zaštite od sunca, kao jednostavne profilakse, posebno populacije, koja je usled profesionalnih obaveza dugotrajno izložena zračenju [2].

Pterigijum uzrokuje patološke promene u epitelu i dubokom vezivnom tkivu konjunktive i rožnjače uz formiranje difuznih i kondezovanih infiltrata od imunih i drugih ćelija [3, 4].

Unutrašnji pterigijum ima tendenciju ka recidivima posle hirurškog tretmana (neovaskularizacija, fibrinoidne promene, ovalna ostrvaca paralelna konveksitetu pterigijuma), a patohistološka analiza morfoloških karakteristika pterigijuma predstavlja osnovu za prepostavku čestog recidiviranja [5, 6].

Ekspresija VEGF u tkivu pterigijuma dovodi do razvoja antiangiogenetskih, anti-VEGF terapija za regresiju krvnih sudova i progresiju pterigijuma. Lokalna primena bevacizumaba može biti efektivna u terapiji neovaskularizacije [7].

Mere za redukovanje rizika od rekurentnosti pterigijuma uključuju kombinacije: optimalne hirurške strategije, postoperativne topikalne terapije – upotrebu steroida, lubrikanata bez konzervanasa i zaštite od ultravioletnog zračenja [8-10].

Korišćen protokol jedne do dve doze 2,5 mg/ml bevacizumaba u subkonjunktivalnoj injekciji u kombinaciji sa operacijom pterigijuma, u

mogućnosti su da spreče pojavu rekurentnog pterigijuma kada se uporedi sa kontrolnom grupom [11, 12], dok su autori koristili Triamcinolon-acetonida (Kenalog-40) u istoj dozi i dobili su slične rezultate.

Široka kozmetička konjunktivektomija u kombinaciji sa postoperativnom topikalnom primenom mitomicina C, sa ili bez injekcija bevacizumaba, ima visoku učestalost komplikacija [13].

Kontrolisana postoperativna ispitivanja su nephodna kako bi se utvrdila dugoročna efikasnost i bezbednost, i postavili klinički vodići za doziranje anti-VEGF i drugih agenasa, za prednji segment oka sa neovaskularizacijom [14, 15].

Tretman topikalnim bevacizumabom tokom tri nedelje pokazuje regresiju limbalno-konjunktivalne neovaskularizacije. Ovi podaci ukazuju da kratkotrajna upotrba bevacizumaba može biti efikasna u prevenciji recidiva pterigijuma [16].

Kombinacija „simetrične konjunktivalne flap transpozicije“ i intraoperativne primene mitomicina C može biti efektivna hirurška alternativa u prevenciji recidiva primarnog pterigijuma. Oftalmohirurzi treba da budu svesni rizika kasnih komplikacija koje uzrokuje upotreba mitomicina C [1, 17].

Upotreba 5-Fluorouracila intralezionalno u tretmanu rekurentnog pterigijuma je efikasna, ali manje bezbedna u ograničavanju progresije i indukcije regresije rekurentnog pterigijuma [18].

Postoperativna intraleziona injekcija Ciklosporina-A može biti efikasna u prevenciji recidiva nakon primarne operacije pterigijuma [19] i može predstavljati budući izazov za oftalmolohirurge.

Radioterapija nakon operacije pterigijuma sa konjunktivalnim autograftom, predstavlja

efikasno i sigurno lečenje koje umanjuje rizik od recidiva primarnog pterigijuma i rezultira dobrim kozmetičkim efektom [20].

Cilj svetskih analiza je bio korelativni sistematski pregled drugih terapijskih modiliteta i procena njihove efikasnosti, kao što su transplantacije limbalnih stem-ćelija, transplantacija amnionske membrane i primena konjunktivalnog grafta, a u tretmanu primarnih i rekurentnih pterigijuma, kao adjuvantne terapije, posle ekskizije pterigijuma [21,22].

Upotreba elektroautera za pričvršćivanje konjunktivalnog autografa u operaciji pterigijuma je efikasna, brza, jednostavna i ekonomična pomoćna metoda, sa malim postoperativnim diskomforom [23], što su pokazali i rezultati našeg istraživanja.

Triamcinolon-acetonid (Kenalog-40) primenjivan je u toku i posle hirurške intervencije, što je rezultiralo dobrom terapijskim efektom. Jedna do dve steroidne injekcije dovele su do kompletne rezolucije recidiva primarnog i rekurentnog pterigijuma.

Do sada navedene studije su pokazale da je različita terapija i različit lek korišćen za jedno isto stanje, sa više ili manje uspeha. Kako bi se utvrdili dugotrajni efekti antirecidivatne terapije pterigijuma, neophodno je sprovesti dugoročniju kombinovanu studiju, što predstavlja profesionalni izazov.

### ZAKLJUČAK

Intraoperativna i neposredna postoperativna intraleziona, subkonjunktivalna aplikacija Triaminocinolon-acetonida (Kenalog-40) efikasna je u sprečavanju recidiva pterigijuma. Dve steroidne injekcije rezultirale su kompletnom rezolucijom refraktorne lezije oka.

Iako su dostupne nove, adjuvantne terapijske opcije, male hirurške intervencije ostaju da igraju značajnu ulogu u terapiji pterigijuma. U cilju utvrđivanja i kontrole dugotrajnijeg antirecidivantnog efekta neophodno je da oftalmohirurzi koriste sve raspoložive i kombinovane terapije.

### LITERATURA

- Kheirkhah A, Nazari R, Safi H, Ghassemi H, Behrouz MJ, Raju VK. Effects of intraoperative steroid injection on the outcome of pterygium surgery. *Eye (Lond)* 2013; doi: 10.1038/eye.2013.142 [Epub ahead of print]
- Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology 2013; 120(1): 201-8.
- Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab IR. The science of pterygia. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(7): 815-20.
- Droutsas K, Sekundo W. Epidemiology of pterygium. A review. *Ophthalmologe* 2010; 107(6): 514-6.
- Golu T, Mogoantă L, Streba CT, Pirici DN, Mălăescu D, Mateescu GO, Muțiu G. Pterygium: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(1): 153-8.
- Džunić B, Jovanović P, Veselinović D, Petrović A, Stefanović I, Kovačević I. Analysis of pathohistological characteristics of pterygium. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10(4): 307-13.
- Mauro J, Foster CS. Pterygia: pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(3): 130-4.
- Heindl LM, Cursiefen C. Pterygium, etiology, clinical aspects and novel adjuvant therapies. *Ophthalmologe* 2010; 107(6): 517-20.
- Bianchi E, Scarinci F, Grande C, Plateroti R, Plateroti P, Plateroti AM, Fumagalli L, Capozzi P, Feher J, Artico M. Immunohistochemical profile of VEGF, TGF-β and PGE<sub>2</sub> in human pterygium and normal conjunctiva: experimental study and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(3): 607-15.
- Mohammed I. Treatment of pterygium. *Ann Afr Med* 2011; 10(3): 197-203.
- Nava-Castañeda A, Olvera-Morales O, Ramos-Castellon C, Garnica-Hayashi L, Garfias Y. Randomized controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: one year follow-up. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; doi: 10.1111/ceo.12140 [Epub ahead of print]
- Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, Rahimi-Ardabili B, Fouladi RF. Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. *Cornea* 2011; 30(11): 1219-22.
- Lee S, Go J, Rhiu S, Stulting RD, Lee M, Jang S, Lee S, Kim HJ, Chung ES, Kim S, Seo KY. Cosmetic regional conjunctivectomy with postoperative mitomycin C application with or without bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(3): 616-22.
- Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea* 2009; 28(4): 468-70.
- Hosseini H, Nowroozzadeh MH, Salouti R, Nejabat M. Anti-VEGF therapy with bevacizumab for anterior segment eye disease. *Cornea* 2012; 31(3): 322-34.
- Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eye drops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea* 2009; 28(1): 103-4.
- Uçakhan OO, Kanpolat A. Combined "symmetrical conjunctival flap transposition" and intra operative low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34(3): 219-25.
- Said DG, Faraj LA, Elalfy MS, Yeung A, Miri A, Fares U, Otri AM, Rahman I, Maharajan S, Dua HS. Intra-lesion 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. *Eye (Lond)* 2013; doi: 10.1038/eye.2013.135 [Epub ahead of print]
- Turan-Vural E, Torun-Acar B, Kivanc SA, Acar S. The effect of topical 0.05% cyclosporine on recurrence following pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* 2011; 5(1): 881-5.
- Viani GA, Fonseca EC, De Fendi LI, Rocha EM. Conjunctival autograft alone or combined with adjuvant beta-radiation? A randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 507-11.
- Health Quality Ontario. Limbal stem cell transplantation: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2008; 8(7): 1-58.

- 
22. Kheirkhah A, Nazari R, Nikdel M, Ghassemi H, Hashemi H, Behrouz MJ. Postoperative conjunctival inflammation after pterygium surgery with amniotic membrane transplantation versus conjunctival autograft. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5): 733-8.
23. Xu F, Li M, Yan Y, Lu K, Cui L, Chen Q. A novel technique of suture less and glue less conjunctival autografting in pterygium surgery by electrocautery pen. *Cornea* 2013; 32(3): 290-5.

UDK 616.155.3

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.20-24

## ANEMIJA USLED DEFICITA GVOŽĐA – NAŠE ISKUSTVO

### IRON DEFICIENCY ANAEMIA - SINGLE CENTER STUDY

*Snežana Sretenović, Žaklina Necin-Jovanović, Vesna Stojanović, Danijela Jovanović*

KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU

**Sažetak:** Uvod: Anemija je termin koji u kliničkoj praksi označava stanje koje karakterišu snižena koncentracija hemoglobina, smanjenje broja eritrocita i snižen hematokrit. Uzrok deficita gvožđa, izolovanog ili u sklopu anemije, treba uvek ispitati jer može biti posledica ozbiljnih bolesti. Ispitivanjem je obuhvaćeno 110 odraslih bolesnika sa verifikovanom anemijom, a ciljevi ispitivanja su bili: 1.Utvrditi prosečnu starost ispitanika i raspodelu anemija po polu. 2. Utvrditi raspodelu vrednosti gvožđa i feritina u serumu ispitanika sa anemijom, uz poseban osvrт na anemije sa deficitom gvožđa. 3. Utvrditi sistem organa čije oboljevanje je najčešći uzrok nastanka anemije. 4. Odrediti distribuciju anemija prema morfološkoj klasifikaciji (MCV-u) u ispitivanom uzorku, i transfuzionalu zavisnost na prezentaciji. Metod: Učinjena je prospektivna analiza 110 odraslih bolesnika sa anemijom u periodu od 15.10.2010. godine do 15.04.2011. godine, tj. tokom šest meseci. Isključujući faktor je bila trudnoća. Kod svih ispitanika urađeni su određeni pregledi (endoskopija, gornja i donja, ultrazvučni pregled gornjeg abdomena, pregled urologa, kod oba pola i pregled ginekologa sa ginekološkim ultrazvukom, kod žena). Urađene su laboratorijske analize: kompletne krvne slike, određene vrednosti gvožđa, feritina, TIBC, hepatogram, Coombsov test, direktni i indirektni, kao i analiza sedimenta urina i fekalnog okultnog krvarenja. Statistička obrada podataka učinjena je deskriptivnim i analitičkim metodama. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Rezultati: Prosečna starost ispitanika bila je 59,71 godina, a dominirale su pripadnice ženskog pola. Anemija usled deficita gvožđa potvrđena je u 64,55% ispitanika, dok su snižene vrednosti feritina utvrđene u 40,9% ispitanika. Najčešći uzrok anemije je bio lociran u sistemu organa za varenje verifikovan kao *ulcus ventriculi, erosio ventriculi, erosio hitus haerniae, ulcus bulbi duodeni, nodduli haemoroidales sanqunans* ili *colitis ulcerosa*. Transfuzionalno zavisnih bilo je 60%, od toga 41% sa hiposideromičnom anemijom. Zaključak: Neophodna je prevencija i rano prepoznavanje anemija uz adekvatno ispitivanje, čime se verifikuje osnovna bolest tj, uzrok anemije. Anemija usled deficita gvožđa se leči supstitucijom preparatima gvožđa u adekvatnoj dozi i dovoljno dugo, do normalizacije hemoglobina, nivoa gvožđa u serumu i feritina dok transfuzije eritrocita treba maksimalno izbegavati.

**Ključne reči:** anemija, deficit gvožđa, dijagnoza, tretman, transfuzija.

**Summary:** Introduction: Anaemia is a term used in clinical practice for decreased haemoglobin concentration, a decrease in number of erythrocytes and a low level of haematocrit. The cause of iron deficiency, isolated or in anaemia, should always be examined, since it can be a consequence of severe diseases. The examination included 110 adult patients with verified anaemia. The aims of this examination were: 1. To determine the average age of the examinees and anaemia distribution in males and females. 2. To determine the distribution of iron and ferritin in serum in patients with anaemia. 3. To determine the organ system the disorder of which is the most common cause of anaemia. 4. To define anaemia distribution according to morphological classification in the examined sample, and transfusional dependence in presentation. Method: Prospective analyses of 110 adult patients with anaemia were made from 15/10/2010 to 15/04/2011, namely over the period of six months. The excluding factor was pregnancy. Certain examinations were conducted in all patients: upper and lower endoscopy, ultrasound of the upper abdomen, male and female urologist examinations, gynaecologist examination and gynaecological ultrasound in female patients. Laboratory analyses were also done: complete blood count, iron and ferritin level test, TIBC, hepatogram, Coomb's test direct and indirect, as well as the analysis of urine sediment and faecal occult haemorrhage. Statistical data analysis was done by descriptive and analytical methods. The results were presented in tables and charts. Results: The average age of the examinees was 59.71, and female patient prevailed. Iron deficiency anaemia was confirmed in 64.55% examinees, while a low level of ferritin was confirmed in 40.9% of all the examinees. The most common cause of anaemia was located in gastrointestinal tract, verified as *ulcus ventriculi, erosio ventriculi, erosio hitus haerniae, ulcus bulbi duodeni, nodduli haemoroidales sanqunans* or *colitis ulcerosa*. 60% of the examinees were transfusion dependent, out of which 41% were with hyp sidermic anaemia. Conclusion: Both prevention and the early

**Adresa autora:** Snežana Sretenović, Moravska 8/2; 34000 Kragujevac; Srbija;

*E-mail:* sretenovicsnezana@yahoo.com

Rad primljen: 25. 12. 2013. Rad prihvaćen: 12. 2. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

disease identification are necessary as well as the adequate examination to verify the basic disease which is the cause of anaemia. Iron deficiency anaemia is treated with the substitution of iron preparations in an adequate dose. The treatment should be long enough till the normalization of haemoglobin level, of iron level in serum and of ferritin, while erythrocytes transfusion should be avoided.

**Key words:** anaemia, iron deficiency, diagnosis, treatment, transfusion

### UVOD

Anemija je termin koji u kliničkoj praksi označava stanje koje karakterišu snižene koncentracije hemoglobina, broja eritrocita i hematokrita. Anemija nije dijagnoza već samo znak bolesti [1].

Mogući uzroci anemije na osnovu morfološke klasifikacije i volumena eritrocita (MCV) opredeljuju algoritam ispitivanja [1]. Deficijenciju gvožđa, sa ili bez anemije, treba uvek ispitati jer može biti posledica ozbiljnih bolesti [2].

### CILJEVI

1. Utvrditi prosečnu starost ispitanika i raspodelu po polu.
2. Utvrditi raspodelu vrednosti gvožđa i feritina u serumu ispitanika sa anemijom, uz poseban osvrт na anemije sa deficitom gvožđa.
3. Utvrditi sistem organa čije oboljevanje je najčešći uzrok nastanka anemije.
4. Utvrditi distribuciju anemije prema morfološkoj klasifikaciji (MCV-u) u ispitivanom uzorku, kao i transfuzionu zavisnost na prezentaciji.

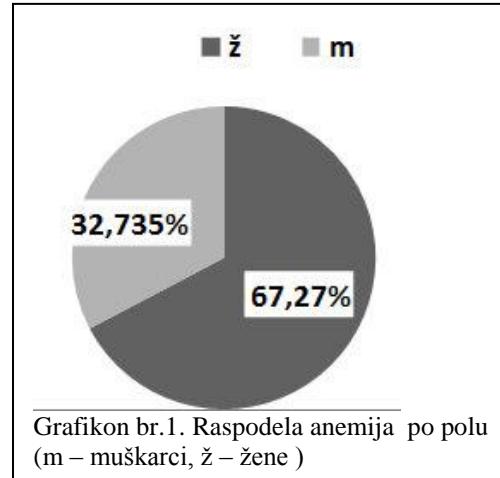
### METOD

U našoj studiji učinjena je prospективna analiza 110 odraslih bolesnika sa anemijom u periodu od 15. 10. 2010. godine do 15. 04. 2011. godine, tj. tokom šest meseci. Isključujući faktor pri ispitivanju bila je trudnoća. Učinjena je analiza po polu, starosti i težini anemije. Kod svih bolesnika je urađen pregled gastrointestinalnog trakta – endoskopija, gornja i donja, pregled i ultrasonografija od strane ginekologa, kod žena, urološki pregled i ultrasonografski pregled gornjeg abdomena, kod oba pola. Učinjene se sledeće laboratorijske analize: kompletna krvna slika na automatskom brojaču za krvne elemente AL-816, analiza hepatograma, određivanje gvožđa u serumu, TIBC i feritin na aparatu AU-400, Coombsov test, direktni i indirektni, analiza urina i stolice na okultno krvarenje. Korišćena je statistička obrada podataka, deskriptivna i analitička statistika (procentualna analiza). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

### REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeno 110 bolesnika sa uputnom dijagnozom anemije, od toga 36

muškaraca – 32,73% i 74 žene – 67,27%, grafikon br. 1.



Starost naših 110 ispitanika bila je u rasponu od 17 do 87 godina, te je prosečna starost 59,71 godina.

Prosečna starost muškaraca je 66,70 +/- 20,3 godine, a žena 56,28 +/- 39,28 godina.

Prosečna vrednost hemoglobina (Hb) u ispitanika bila je 79 +/- 25,3 g/l.

Od 110 bolesnika neophodnost primene transfuzije deplazmatisanim eritrocitima imalo je 66 bolesnika, što čini 60%, od toga 41%, odnosno 27 bolesnika su činile sideropenične anemije. Broj primenjenih jedinica derivata krvi je bio 166, što znači 2,5 jedinice po bolesniku, sa apsolutnom indikacijom za supstituciju deplazmatisanim eritocitima prema vrednosti hemoglobina.

Morfološka klasifikacija anemija, prema MCV-u (srednjoj zapremini eritrocita) ispitivanog uzorka, prikazana je na tabeli br.1.

Utvrđeni rezultati pokazuju dominaciju normocitnih i mikrocitnih anemija sa zastupljenosti od 86,7% u odnosu na makrocitne anemije.

Vrednosti gvožđa u serumu kod 64,55% ispitanika su bile snižene, sa prosečnom koncentracijom od 3,43 +/- 1,56 µmol/l, tabela br. 2.

Nivoi serumskog feritina prikazani su u tabeli br. 3. Sniženu vrednost feritina imalo je 45% ispitanika sa prosečnom koncentracijom od 10,0 +/- 2,8 µg/l.

Traganjem za uzrokom anemije tj. osnovnom bolešću, ustanovljeno je da su bolesti gastrointestinalnog trakta zastupljene u 34,4% ispitanika, a potom slede različite hronične bolesti – 19,4%, ginekološki razlozi u žena – 13,1%, a urološki razlozi su zastupljeni sa 6,2% (grafikon br.2). U našem ispitivanju novootkrivene primarne

hematološke bolesti su zabeležene u 26,9 %, a da je pritom uputna dijagnoza bila anemija.

Od ukupnog broja bolesnika u 31,25% verifikованo je istovremeno postojanje dva razloga za malokrvnost.

Malokrvnost kao posledično stanje bolesti drugih sistema i organa je dominantno u odnosu na hematološke bolesti na prezentaciji, grafikon br. 3.

**Tabela 1. Raspodela učestalosti anemija prema volumenu eritrocita (MCV-u),  
/<80fl-mikrocitna, 80-100fl-normocitna> 100fl- makrocitna/**

MCV	n	%
< 80fl	46	41,8
Od 80 – 100 fl	46	41,8
> ili = 100 fl	18	16,4
Σ	110	100,0

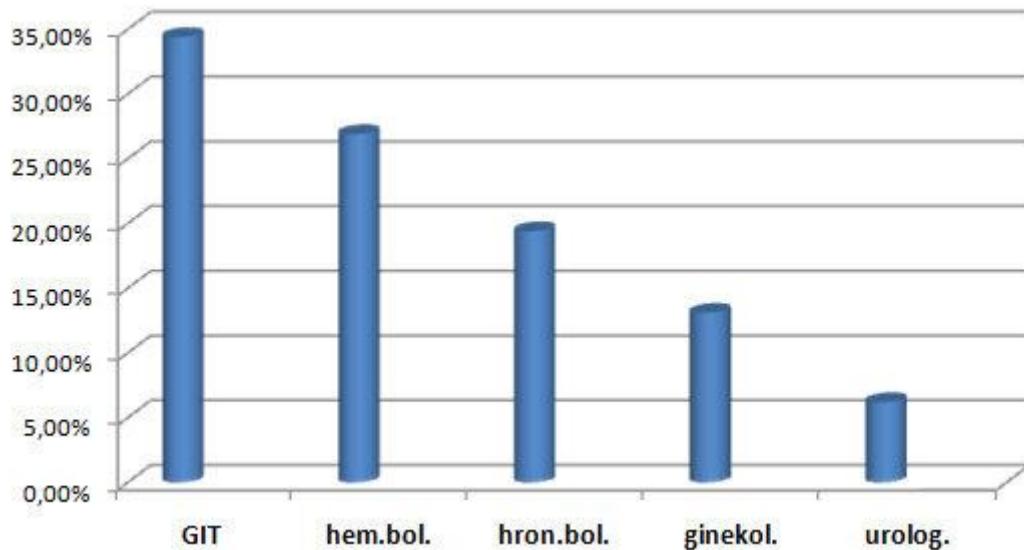
**Tabela 2. Raspodela anemija prema koncentraciji gvožđa (Fe) u serumu**

koncentr. Fe u serumu ( $\mu\text{mol/l}$ )	n	%
Sniženo < 10	71	64,55
Normalno od 10-30	29	26,36
Visoko > 30	10	9,09
Σ	110	100,00

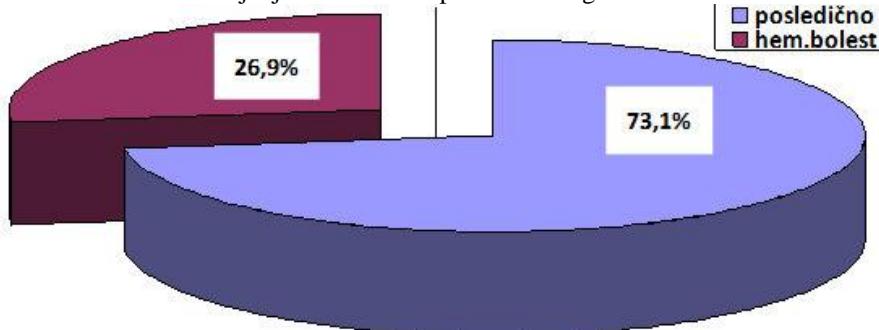
**Tabela 3. Raspodela anemija prema vrednostima feritina**

Feritin ( $\mu\text{g/l}$ )	n	%
(Sniženo) < 20	45	40,9
(normalno) 20 - 300	34	30,9
(povišeno) > 300	31	28,2
Σ	110	100,0

Grafikon br.2. Učestalost obolelih sistema organa kod naših ispitanika  
(GIT – gastrointestinalni trakt, hem. bol. – hematološke bolesti, hron. bol. – hronične bolesti, ginekol. – ginekološki razlozi, urolog. – urološki razlozi)



Grafikon br.3. Anemija je dominantno posledica drugih nehematoloških bolesti



### DISKUSIJA

Anemija se definiše kao smanjenje hemoglobina u jedinici zapremine krvi (jednom litru) [3, 4]. Kod bolesnika sa sumnjom na anemiju, prvi dijagnostički korak je potvrditi anemiju i ustanoviti stepen težine anemije, a drugi korak je ispitati njenu patogenezu. Patofiziološka klasifikacija anemija prepoznaže tri mehanizma nastanka anemije: poremećena produkcija, povećana destrukcija i gubitak krvi. Mogući uzroci anemije, na osnovu morfološke klasifikacije i volumena eritrocita (MCV), kao i mikroцитna ( $<80\text{fl}$ ), normocitna (MCV od 80-100fl) i makrocytna (MCV  $> 100\text{fl}$ ), opredeljuju algoritam ispitivanja [1].

U većini slučajeva uzrok anemije je uslovljen starošću i polom pacijenta. Kod žena u reproduktivnom periodu najčešći uzrok su meno- i metroragija. U postmenopausalnih žena, kao i u muškaraca, oboljenje gastrointestinalnog trakta jeste glavni uzrok anemije [5, 6].

Rezultati našeg ispitivanja su u korelaciji, s obzirom na to da su vodeće mesto u ispitivanju zauzele bolesti gastrointestinalnog trakta (ulkusi želuca i dvanaestopalačnog creva, erozije sluznice želuca, hiatusne kile sa erozijama, ulcerozni kolitisi, krvareći hemoridi). Endoskopsko ispitivanje digestivnog trakta je sprovedeno i kod 62 pacijenta sa sideropeničnom anemijom (36% gastroskopija, 25% kolonoskopija i 1% sa oba pregleda) je identifikovan uzrok krvarenja [7]. Ponovljena gastroskopija može pokazati erozije na velikoj hiatusnoj kili (Cameron lezije), peptični ulkus i vaskularnu stazu koje nisu detektovane u prethodnim pregledima [8]. Za Cameronove lezije se smatra da su jedan od uzroka hroničnog, ali nevidljivog – okultnog gubitka krvi ili, što je ređe, vidljivog – manifestnog gastrointestinalnog krvarenja [9]. Neki autori su saopštili da u starijih bolesnika  $\text{MCV} < 60\text{fl}$  i pozitivan test na okultno

krvarenje ukazuju na potencijalne krvareće lezije i u odsustvu gastrointestinalnih simptoma [10]. Druge studije su ustanovile da 36% bolesnika starijih od 65 godina, koji su anemični, imaju nedostatak gvožđa [11]. U našoj ispitivanoj populaciji, gde je prosečna starost bolesnika iznosila 59,7 godina, hipofremija je zabeležena u čak 64,55% pacijenata, što je znatno veća zastupljenost u odnosu na podatke iz literature. Sistematska analiza Guyatta i saradnika u 1992. godini je ukazala da je serumski feritin bolji pokazatelj sideropenije od kombinacije serumskog gvožđa i TIBC [12]. Snižene vrednosti feritina su zabeležene u 40,9% naših ispitanih, sa prosečnom vrednošću od samo  $10 \mu\text{g/l}$ . Deficit gvožđa, izolovan ili u kombinaciji sa anemijom, treba uvek ispitati jer može biti posledica ozbiljnih bolesti [2]. U vezi sa ovim ističemo naše rezultate koji su pokazali da je u 73,1% bolesnika anemija bila posledica nehematološke bolesti. Kod 26,9% bolesnika sa anemijom verifikovana je primarna hematološka bolest. Kauzalno lečenje osnovne bolesti i supstitucija oralnim preparatima gvožđa se smatra optimalnim lečenjem bolesnika sa anemijom usled deficit-a gvožđa. Odgovor na terapiju gvožđem treba verifikovati putem provere vrednosti hemoglobina nakon dve do četiri nedelje od započinjanja lečenja, a potom za dva do četiri meseca, kada bi vrednost hemoglobina trebalo da se normalizuje. Kod većine pacijenata sa dijagnozom sideropenične anemije se za dve do četiri nedelje od započinjanja lečenja oralnim preparatima gvožđa u optimalnoj dozi povećava nivo hemoglobina za  $10 - 20\text{g/l}$  [13]. U toku 2006. godine internistički bolesnici, njih 342, u KC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ primili su 1135 jedinica eritrocita, prosečno 3,3. Upoređujući dobijene podatke sa podacima iz prethodnih godina, evidentno je da je potrošnja eritrocita u lečenju anemija veća za skoro 2,5 puta, što se može objasniti činjenicom da na

lečenje dolaze pacijenti u sve težem zdravstvenom stanju i sa već teškom anemijom [14]. Težina anemije zavisi od brzine njenog nastanka, koncentracije hemoglobina i stanja kardiovaskularnog sistema i drugih vitalnih organa. Bolesnici lakše podnose anemije hroničnog toka jer ima dovoljno vremena za kardiovaskularnu i biohemiju adaptaciju. Prema stepenu deficita hemoglobina, anemije se dele u četiri stepena: I – blage (Hb od 95 do 109g/l), II – srednje teške (Hb od 80 do 94g/l), III – teške anemije (Hb od 65 do 79g/l) i IV – anemije opasne po život (Hb manji od 65g/l). Anemija četvrtog stepena je apsolutna, a trećeg stepena relativna indikacija za transfuziju eritrocita [15]. Slični rezultati bili su i u našoj ustanovi, pet godina kasnije, gde je inicijalno bila neophodna supstitucija za 60% bolesnika jer je vrednost Hb bila manja od 70g/l. Prosečna supstitucija je bila sa 2,5 jedinice deplazmatisanih eritrocita što pokazuje da bolesnici dolaze u teškom opštem stanju i sa malokrvnošću trećeg i četvrtog stepena.

#### ZAKLJUČAK

Kod bolesnika sa mikrocytним anemijama verifikovana je niska vrednost serumskog gvožđa u 64,55% ispitanika, dok su snižene vrednosti feritina kao suptilnijeg parametra rezervi gvožđa utvrđene kod 40,9% naših ispitanika. Ovakvi rezultati su posledica anemija nastalih nakon brzog iskrvarenja, najčešće menometroragije, akutno krvarećeg ulcusa i hemoroida.

Jednaka je zastupljenost mikrocytne i normocitne anemije, a ispitivanjem smo najčešće verifikovali bolesti na sistemu organa za varenje.

Neophodna je prevencija, rano prepoznavanje i ispitivanje anemije, kao jedinog puta za dijagnozu i pravovremeno lečenje, što rezultuje boljim kvalitetom života.

Anemija usled deficita gvožđa leči se jednostavno – supstitucijom preparatima gvožđa, u adekvatnoj dozi i dovoljno dugo, tj. do

normalizacije hemoglobina, feremije i koncentracije feritina u serumu.

Transfuzije deplazmatisanim eritrocitima treba da budu rezervisane samo za akutna, vitalno ugrožavajuća iskrvarenja i anemije teškog stepena, poštujući čoveka kao jedinog donora.

#### LITERATURA

1. Andelić B, Antić D, Bakrač M, Bila J, Davidović M, Đurić M i ost, Anemije, Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, CIBID, 2007. str. 4-9, 91-120, 141-9.
2. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS, Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population based cohort study. Am J Med 2002; 113: 276-80.
3. Erslev A. J, Williams W. J, et al: Hematology, Mc Graw-Hill, New York 1986: p. 406.
4. Erslev A. J, Gabuzda T: Pathophysiology of Blood, Philadelphia, Saunders; 1985: p. 45-9.
5. Corazza GR, Valentini RA, Andreani MLD, Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al: Subclinical Coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. Scand J Gastroenterol. 1995; 30: 153-6.
6. Catassi C, Fasano A, Celiac disease, CurrOpin Gastroenterol. 2008; 24: 687-91.
7. Rockey Dc, Cell JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia, N Engl J. Med 1993; 329: 1691-5.
8. Decamps C, Schmit A, Van Gossuwa A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesion may explain "occult" bleeding. Endoscopy, 1999; 31: 452-5.
9. Panzuto F, DiGiulio E, Capurso G, et al: Large hiatal hernia in patients with iron deficiency anaemia: a prospective study on prevalence and treatment. Aliment pharmacol Ther 2004; 19: 663 – 70.
10. Majid S, Salih M, Wasaya R, Jafri W. Predictor of gastrointestinal lesions on endoscopy in iron deficiency anemia without gastrointestinal symptoms. BMC Gastroenterol, 2008; 8: 52-3.
11. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I et al: Diagnosis of iron deficiency in the elderly, Am J Med 1990; 88: 205-09.
12. Guyatt CH, Oxman AD, Ali M, Willian A, McIlroy W, Patterson C. Laborathory diagnosis of iron deficiency anemia, J Intern.Med, 1992; 7: 145-51.
13. Smellie WSA, Forth J, Bareford D, Twomey P, Galoway MJ, Logan ECM et al: Best practice in primary care pathology: review 3, J Clinic Pathol 2006; 59: 781-9.
14. Ilinčić Lj, Stojković S. Transfuziološko lečenje anemija na klinici za Interne bolesti KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ u 2006. godini, Bilten za transfuziologiju 2007; Vol 53 (1-2): 41-7.

UDK 615.38.06

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.25-30

**USPOSTAVLJANJE SISTEMA HEMOVIGILANCE U SRBIJI****ESTABLISHMENT OF HAEMOVIGILANCE SYSTEM IN SERBIA***Marija Romić*

INSTITUT ZA TRANSFUZIJU KRVI SRBIJE, BEOGRAD

**Sažetak:** Uvod/Cilj: Hemovigilanca predstavlja niz organizovanih postupaka nadzora, u vezi sa ozbiljnim neželjenim događajem ili ozbiljnom neželjenom reakcijom kod davalaca ili primalaca krvi i produkata od krvi, kao i epidemiološko praćenje. Ozbiljne neželjene reakcije, ukoliko se javе kod primene hemoprodukata, predstavljaju značajan klinički problem. One utiču na dužinu oporavka primalaca u zdravstvenoj instituciji i/ili na tok bolesti. Cilj rada je da se utvrdi kako primena sistema hemovigilance utiče na povećanje budnosti zaposlenih kod primene hemoprodukata, koji hemoprodukti najviše izazivaju reakcije i koje su reakcije najučestalije. Metode: Za uspostavljanje sistema hemovigilance korišćene su preporuke vodič pod nazivom „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič“. Za komunikaciju je korišćen direktni kontakt: pismo zdravstvenoj ustanovi uz upoznavanje o načinu vođenja evidencije preko formulara koji su uskladieni sa integriranim sistemom menadžmenta (IMS). Obuhvaćene su sve registrovane ozbiljne neželjene reakcije u periodu od 2008. do 2010. godine koje su se javile u Srbiji, u kojoj radi 47 transfuzioloških službi. Rezultati: U Srbiji je tokom 2008-2010. godine detektovano 436 ozbiljnih neželjenih reakcija, što u odnosu na broj davanja krvi predstavlja incidencu od 1/1699. Broj detektovanja reakcija je trostruko porastao u periodu od 2008. do 2010. godine, što ukazuje na veću budnost pri praćenju reakcija kod primalaca hemoprodukata. Najveći broj neželjenih reakcija je bio na koncentrovane eritrocite. Zaključak: Istraživanje izvršeno u periodu od 2008. do 2010. godine pokazalo je da je od ukupnog broja stanovnika, 3,35% dalo krv, što nalaze i praćenje neželjenih dejstava koja se javljaju prilikom davanja krvi ili produkata od krvi. Zakon o transfuziološkoj delatnosti dao je osnovne definicije među kojima su i one koje se odnose na hemovigilancu. U Evropi su usvojene smernice koje definišu nivo povezanosti transfuzije sa reakcijom i ozbiljnost transfuziološke reakcije. Arhiviranje uzorka, kao parametara za proveru sledljivosti, obevezno je na osnovu Pravilnika, što unapređuje mogućnost potvrde sumnjivog rezultata.

**Ključne reči:** Hemovigilanca, ozbiljna neželjena reakcija, sledljivost, verovatnoća, arhiviranje uzorka

**Summary:** Introduction/Aim: Haemovigilance presents a series of organized surveillance procedures, in relation to serious adverse events or serious adverse reactions in donors or recipients of blood and blood products, as well as epidemiological surveillance. Serious adverse reactions if they occur in the application of chemoproducts represent a significant clinical problem. They affect the length of the recovery of recipients in a health institution and/or the course of the disease. The aim of this study was to determine how the application haemovigilance system influenced the increasing vigilance of employees in applying chemoproducts, which chemoproducts caused most reactions and which reactions were the most frequent ones. Methods: The recommendations of the Guidelines entitled "The procedure of application of blood components and transfusion reactions: a national guide" were used to establish a haemovigilance system. Communication was done by direct contact: a letter to the health institution introducing the way of keeping records through forms that were compatible with the integrated management systems (IMS). All registered serious adverse reactions in the period 2008-2010 that had occurred in the 47 operational transfusion departments in Serbia were covered. Results: In Serbia during the period 2008-2010, 436 serious adverse events were detected, and in comparison with the number of blood donations made the incidence of 1/1699. The number of detected reaction was three times higher in the period 2008-2010, indicating higher vigilance in monitoring the reactions in the recipients of chemoproducts. The largest number of adverse events referred to concentrated erythrocytes. Conclusion: The survey, conducted in the period 2008-2010 showed that of the total population 3.35% had given blood, which entailed tracking of adverse effects that could occur when giving blood or blood products. The Act on Transfusion states basic definitions including those relating to haemovigilance. Europe has adopted directives defining the level of integration with the transfusion reaction and severity of transfusion reactions. Archiving of samples, as well as parameters for checking traceability, is compulsory according to the Act, which enhances the possibility of confirmation of suspicious results.

**Adresa autora:** Marija Romić, Institut za transfuziju krvi Srbije, Svetog Save 39, 11000 Beograd; Srbija;  
E-mail: [m.romic@nbtis.org.rs](mailto:m.romic@nbtis.org.rs)

Rad primljen: 4. 3. 2014. Rad prihvaćen: 9. 4. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

**Key words:** haemovigilance, serious adverse reactions, traceability, probability, archiving samples

### UVOD

Hemovigilanca predstavlja niz organizovanih postupaka nadzora, u vezi sa ozbiljnim neželjenim događajem ili ozbiljnom neželjnom reakcijom kod davalaca ili primalaca krvi i produkata od krvi, kao i epidemiološko praćenje.

Potiće od reči *hemo-* (od grčke reči „*haima*”, što znači „krv”) i *vigilantia* (lat. „*vigilantia*”, što znači budnost, pažljivost), i odnosi se na budnost neophodnu pri primeni krvi i krvnih produkata. S obzirom na to da se krv primenjuje kada je stanje pacijenta već ugroženo, dodatni problemi nastaju ukoliko pacijent neadekvatno odreaguje na primljenu krv ili komponente krvi, što može da stvara probleme u terapiji osnovne bolesti. Zbog toga je potrebno smanjiti sve moguće rizike koji mogu da se javе u:

- Proceni zdravstvenog stanja davaoca i njegovoj identifikaciji,
- Uzimanju krvi od davaoca,
- Transportu krvi,
- Analiziranju, ispitivanju na markere transfuzijom prenosivih bolesti i
- Izdvajanju krvnih komponenti.

Posredstvom Evropske agencije za rekonstrukciju i Ministarstva zdravlja Republike Srbije, 2005. godine su uvedeni određeni pojmovi u sistemu hemovigilance. Naime, Republička stručna komisija za transfuziologiju pripremila je i distribuirala svim zdravstvenim ustanovama vodič pod nazivom „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič” [1]. U njemu su navedene i opisane reakcije koje se mogu javiti kod primene krvi i krvnih komponenti. Usvajanjem Zakona o transfuziološkoj delatnosti [2] definisani su osnovni pojmovi u transfuziološkoj delatnosti, kao i za hemovigilancu.

Ozbiljna neželjena reakcija definiše se kao neočekivana reakcija kod davaoca ili primaoca, u vezi sa davanjem krvi ili transfuzijom krvi, ili komponenata krvi, koja je opasna po život, ugrožava život, onesposobljava ili dovodi do hospitalizacije ili njenog produžetka.

Ozbiljan neželjeni događaj jeste svaki neželjeni događaj u vezi sa prikupljanjem,

testiranjem, preradom, čuvanjem, distribucijom i izdavanjem krvi i komponenti krvi, koja može da doveđe do smrti ili životne ugroženosti, stanja nesposobnosti, nemoći primaoca krvi ili komponente krvi, koja dovodi do hospitalizacije ili njenog produžetka.

Da bi se detektovala neželjena reakcija ili neželjeni događaj, prati se identifikacioni broj. On se nalazi na signaturi hemoproducta i odnosi se na svakog pojedinačnog davaoca – to je njegov identifikacioni broj (cela krv, eritrociti, trombociti, plazma i drugo). Na osnovu njega tačno se zna šta je i kome primenjeno, a upisivanjem u formular, i vrsta reakcije koju je imao primalac. Na taj način, moguće je preko sledljivosti detektovati uzrok, gde, kada i zašto je on nastao.

### METODE

Kao metodologija za komunikaciju koristio se direktni kontakt, odnosno pismeno obaveštavanje vezano za postupak uključivanja u sistem hemovigilance. U Institutu za transfuziju krvi Srbije počeli smo pripremu dokumenata koji su morali da se usaglase sa integrisanim sistemom menadžmenta 2007. godine, da bismo mogli kvalifikovano da ih koristimo od 2008. godine.

U Nacionalnom vodiču Republičke stručne komisije za transfuziologiju „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije”, nalazi se opis reakcija koje se mogu javiti kod primene krvi i krvnih komponenti (akutne i kasne).

Pored prikaza svih karakteristika ozbiljnih neželjenih reakcija kod primaoca krvi/krvnih komponenti, koje se nalaze na kraju Vodiča, umetnuti su i pojedinačni listovi (slika 1) pod nazivom: „Prijava transfuzijske reakcije [1]”. U prijavi se, pored podataka o pacijentu, vrsti komponente, nalaze i definisana polja u koja se upisuju reakcije primaoca podeljene prema vrstama manifestacija (bol, jeza, porast telesne temperature, anurija i drugo), što predstavlja početak za upućivanje uzorka primaoca u laboratoriju za kontrolu gde se proverava pre-transfuzijski uzorak, kao i post-transfuzijski uzorak. „Prijava transfuzijske reakcije [2]” služi da se upiše nalaz koji se dobije u formular.

Prilog str. 55. „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije“ – Nacionalni vodič.  
 Slika 1. Izgled umetnutih listova za prijavu transfuzijske reakcije [1, 2].

<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;"><b>NACIONALNI VODIČ ZA PREDSTAVLJANJE KRVNIH KOMPONENTI I TRANSFUSIJSKE REAKCIJE</b></p> <p style="text-align: center;"><b>PRIJAVA TRANSFUSIJSKE REAKCIJE (1)</b></p> <p style="text-align: center;">M. br. / <span style="float: right;">Dodatak lekar:</span></p> <p><b>Predmet, mreža primjene učinkovitosti i mreža pacijenta</b></p> <p style="text-align: center;">ABO: <span style="float: right;">Stanje imenik i godina rođenja:</span></p> <p>Određeni: <span style="float: right;">Stanje dijagnose:</span></p> <p>Krvna grupa ABO: Rh(D): Određena u: Br. protokola: Ostale krvne grupe:</p> <p>2. Primice je dana: g. m. do: Cesarski: Krvi: Ml. emfroza: ml. tromboza: ml. endotela:</p> <p><b>NAPOMENA:</b> uz prijanost u kliničkom manifestujućem simptomu primjene oznaka podani posle transfuzijske reakcije (10ml krvi iz SLP na časnicu).      Da li kemi na koju se javlja reakcija u sistem za davanje:</p> <p><b>OPIS REAKCIJE</b> (Oznaci) sa il. ako je znak reakcije pozitivan:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Bol i spajka duž vene u koju se daje krv. 12. <input type="checkbox"/> Urticarija.      2. <input type="checkbox"/> Ako i oftalmika. 13. <input type="checkbox"/> Crvenilo koste.      3. <input type="checkbox"/> Porast telesne temperature do: °C. 14. <input type="checkbox"/> Oslik očnih kapakova, usana.      4. <input type="checkbox"/> Pad TA. 15. <input type="checkbox"/> Gudjenje, steklo-glosa.      5. <input type="checkbox"/> Promena pušta. 16. <input type="checkbox"/> Krvarenje.      6. <input type="checkbox"/> Rezidualna. 17. <input type="checkbox"/> Šuk.      7. <input type="checkbox"/> Bol u slabinskom predelu. 18. <input type="checkbox"/> Hiperbilirubinemija.      8. <input type="checkbox"/> Bol i deštanje u grudnom košu. 19. <input type="checkbox"/> Hematurija.      9. <input type="checkbox"/> Osvježeno-distanje. 20. <input type="checkbox"/> Hemoglobinurija.      10. <input type="checkbox"/> Glavoboljba. 21. <input type="checkbox"/> Digrinja.      11. <input type="checkbox"/> Gudjenje i povraćanje. 22. <input type="checkbox"/> Anurja.</p> <p>Da li je pacijent bio u anesteziji DA: <input type="checkbox"/> NE: <input type="checkbox"/>      Da li je pacijent ranije primao transfuziju DA: <input type="checkbox"/> NE: <input type="checkbox"/>      Upoznate simptome i primjedbe:</p> <p style="text-align: center;">Datum, cas i mesto primjene: M. R. Dodatak lekar:</p> <p style="text-align: center;">CIO: koda je uvedena kri za kontrolu:</p> <p style="text-align: center;">AKO BOLESNIKA PRATITI: diureza, laboratorijske mjerile (urini - hemoglobini, krv - Hgb, Et, Hct, Haptoglobini, LDH, bilirubini, elektroliti, broj trombocita, PT, APTT, TTO).</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;"><b>NACIONALNI VODIČ ZA PREDSTAVLJANJE KRVNIH KOMPONENTI I TRANSFUSIJSKE REAKCIJE (2)</b></p> <p style="text-align: center;">M. br. / <span style="float: right;">Dodatak lekar:</span></p> <p><b>PRIJAVA TRANSFUSIJSKE REAKCIJE (2)</b></p> <p><b>Predmet, mreža primjene učinkovitosti i mreža pacijenta</b></p> <p style="text-align: center;">M. R. <span style="float: right;">Dodatak lekar:</span></p> <p>Određeni: <span style="float: right;">Stanje dijagnose:</span></p> <p>Krvna grupa ABO: Rh(D): Određena u: Br. protokola: Ostale krvne grupe:</p> <p>1. Primice je dana: g. m. do: Cesarski: Krvi: Ml. emfroza: ml. tromboza: ml. endotela:</p> <p><b>NAPOMENA:</b> uz prijanost u kliničkom manifestujućem simptomu primjene oznaka podani posle transfuzijske reakcije (10ml krvi iz SLP na časnicu).      Da li kemi na koju se javlja reakcija u sistem za davanje:</p> <p><b>IZVEŠTAJ SLUŽBE ZA TRANSFUSIJU</b></p> <p>1. Pretransfuzijski uzorak krvi: <input type="checkbox"/> hemoliziiran <input type="checkbox"/> slobodan      2. Posttransfuzijski uzorak krvi: <input type="checkbox"/> hemoliziiran <input type="checkbox"/> slobodan      3. Mikroskopski pregled jedinice krvi, komponente ili derivata krvi:      4. Direktan agglutinacijski test (Coomb's):      - Pretransfuzijski uzorak primacije:      - Posttransfuzijski uzorak primacije:      5. Provera krvne grupe ABO i Rh(D):      - Pretransfuzijski uzorak primacije:      - Posttransfuzijski uzorak primacije:      - Jedinica krvi koja je izazvala reakciju:      6. Integrativna analiza:      - Pretransfuzijski uzorak primacije:      - Posttransfuzijski uzorak primacije:      - Sedimentacija krvi koja je izazvala reakciju:      7. Ustaljeni test (Imunoreakcije):      - Pretransfuzijski uzorak primacije:      - Posttransfuzijski uzorak primacije:      8. Bakteriološka kontrola:      9. Rezultati ispitivanja faktora koagulacije:</p> <p style="text-align: center;">DARUJUĆI I PREPORUČUĆI LIGIJA TRANSFUDOLOGA:</p> <p style="text-align: center;">Preporučujući lekar je zadužio: <span style="float: right;">M. R.</span></p> <p style="text-align: center;">Datum, cas i mesto rada: <span style="float: right;">Preporučujući lekar:</span></p> </div>
---	--

Na osnovu popunjениh Prijava transfuzijske reakcije [1,2], transfuziolog procenjuje i definiše o kojoj vrsti ozbiljne neželjne reakcije se radi. Ozbiljne neželjne reakcije razvrstane su u formularu F1-ONRP – Ozbiljna neželjena reakcija primaoca na krv/komponente krvi kod primaoca (slika 2), koji ima svoju numeričku verifikaciju uvođenjem Integrisanog sistema menadžmenta Instituta za transfuziju krvi Republike Srbije (ITKF 540) gde se upisuje o kojoj se ozbiljnoj neželjenoj reakciji kod primaoca radi.

Pored ovog obrasca za primaoca, uvedeni su i Ozbiljan neželjeni događaj i Ozbiljna neželjena reakcija kod davaoca. U formularu postoje tri poglavља. Osim tipa reakcije (I), podataka o pacijentu i kliničkom ishodu (II), nalazi se i deo u kome se navode istovremeno korišćeni lekovi (III) što upotpunjuje sud o verovatnoći šta bi mogao da bude uzrok nastanka transfuzijske reakcije kod primaoca.

Tip reakcije (I) obuhvata vrste reakcija koje se mogu javiti kod primaoca i tu spadaju sledeće navedene u formularu F1-ONRP:

- Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilnosti,
- Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela,
- Neimunološka hemoliza,
- Transfuzijski-transmisivne bakterijske infekcije,
- Anafilaksia/hipersenzitivnost,
- Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HCV),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HBV),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HIV 1/2)
- Transfuzijom prenesena druga virusna infekcija, navesti koja \_\_\_\_\_,

- Transfuzijom prenesena parazitna infekcija (malaria),
- Transfuzijom prenešena druga parazitna infekcija, navesti koja \_\_\_\_\_,
- Post-transfuzionalna purpura,
- Bolest „Kalem protiv domaćina”,
- Druge reakcije, navesti koje\_\_\_\_\_.

Lekar transfuziolog, popunjavanjem formulara, daje svoj zaključak koji prosleđuje Institutu za transfuziju krvi Srbije koji vodi evidenciju na republičkom nivou. Sprovedeno Istraživanje obuhvatilo je sve registrovane ozbiljne neželjene reakcije u periodu od 2008. do 2010. godine koje su javile u Srbiji u kojoj radi 47 transfuzioloških službi.

Slika 2. Izgled Formulara ONRP – ozbiljna neželjena reakcija na krv/komponente krvi kod primaoca.

 Institut za transfuziju krvi Srbije, Svetog Save 39, Beograd tel: 2 440337 fax: 2458 328 e mail: m.romic@nbtii.org.rs																			
<b>F1-ONRP-OZBILJNA NEŽELJENA REAKCIJA NA KRV / KOMPONENTE KRVI KOD PRIMAOCA</b>																			
Datum transfuzije Vreme početka transfuzije _____ Početak reakcije-vreme _____ Prestanak reakcije-vreme _____ Razlog prijave reakcije: _____	Reakcija na: <input type="checkbox"/> Celu krv <input type="checkbox"/> Eritrocite <input type="checkbox"/> Trombocite <input type="checkbox"/> Plazmu <input type="checkbox"/> Drugo Br. jedinice hemoproducta _____																		
<b>I. TIP REAKCIJE</b> <input type="checkbox"/> Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilnosti. <input type="checkbox"/> Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela <input type="checkbox"/> Neimunološka hemoliza <input type="checkbox"/> Transfuzijski-transmisivne bakterijske infekcije <input type="checkbox"/> Anafilaksija/hipersenzitivnost <input type="checkbox"/> Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HCV) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HBV) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HIV 1/ 2) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena druga virusna infekcija, navesti koja _____ <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena parazitna infekcija (Malaria) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena druga parazitna infekcija, navesti koja _____ <input type="checkbox"/> Post-transfuzionalna purpura <input type="checkbox"/> Bolest „Kalem protiv domaćina” <input type="checkbox"/> Druge reakcije, navesti koje _____																			
<b>II. PODACI O PACIJENTU</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Datum rođenja (dd/mm/gggg)</td> <td style="width: 50%;">Klinika:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Pol</td> <td style="text-align: center;">Dg:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">Z</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">KLINIČKI ISHOD:</td> <td style="width: 50%;">DA LI JE REAKCIJA PRESTALA NAKON OBUSTAVE TRANSFUSIJE?</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Kompletan oporavak</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> DA    <input type="checkbox"/> NE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Manje posledice</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> nepoznato</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ozbiljne posledice</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Smrt</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nepoznato</td> <td></td> </tr> </table>		Datum rođenja (dd/mm/gggg)	Klinika:	Pol	Dg:	M	Z	KLINIČKI ISHOD:	DA LI JE REAKCIJA PRESTALA NAKON OBUSTAVE TRANSFUSIJE?	<input type="checkbox"/> Kompletan oporavak	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> Manje posledice	<input type="checkbox"/> nepoznato	<input type="checkbox"/> Ozbiljne posledice		<input type="checkbox"/> Smrt		<input type="checkbox"/> Nepoznato	
Datum rođenja (dd/mm/gggg)	Klinika:																		
Pol	Dg:																		
M	Z																		
KLINIČKI ISHOD:	DA LI JE REAKCIJA PRESTALA NAKON OBUSTAVE TRANSFUSIJE?																		
<input type="checkbox"/> Kompletan oporavak	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE																		
<input type="checkbox"/> Manje posledice	<input type="checkbox"/> nepoznato																		
<input type="checkbox"/> Ozbiljne posledice																			
<input type="checkbox"/> Smrt																			
<input type="checkbox"/> Nepoznato																			
<b>III. PODACI O ISTOVREMENO KORIŠĆENIM LEKOVIMA</b> ISTOVREMENO KORIŠĆENI LEKOVI, REŽIM DOZIRANJA I DATUMI PRIMENE																			
DRUGA RELEVANTNA STANJA (npr. drugi nalazi, alergije, itd.):																			

ITKF 541

### REZULTATI

U posmatranom trogodišnjem periodu, podaci o ozbiljnim neželjenim reakcijama kod primaoca su dobijeni iz 47 transfuzijskih centara u Srbiji. Izveštaji su dobijeni nakon pisma koje je prosleđeno svim centrima gde je objašnjeno na koji način se izvodi evidencija. Pošto se u proseku od svakog davaoca dobiju tri komponente-hemoproducta (koncentrovani eritrociti, trombociti i plazma), posebno se insistiralo na obaveznom popunjavanju dela koji se odnosi na numeraciju

hemoproducta koji je važan zbog mogućnosti utvrđivanja gde su ostale komponente određenog davoca bile primenjene. Na taj način je moguće, u slučaju bilo kog rizika, brzo odreagovati. Ukoliko su u pitanju virusi, antivirusnom terapijom, ili u slučaju bakterijske infekcije, adekvatnom upotrebom antibiotika.

Od 47 zdravstvenih ustanova, prve godine je uključeno 25,5 %, druge 38,3%, dok je treće godine uključeno 63,8% od ukupnog broja transfuzioloških službi.

Tabela 1. Odnos broja stanovnika u Srbiji, broja davalaca krvi i ozbiljnih neželjenih reakcija kod primaoca.

Parametar	N (godine broj)	$\bar{x}$	$\pm Sd$	Kv%
Broj stanovnika 11	3	7.383.161,7	81303	1,10
Broj davalaca	3	246.943,6	1744,7	0,626
Broj ozbiljnih neželjenih reakcija	3	145,33	77,05	53
Broj neželjenih događaja	3	64,25	46,123	71,786

Tabela 2. Prikaz ozbiljnih neželjenih reakcija kod primalaca u periodu 2008-2010. godina.

Vrsta reakcije	G o d i n a		
	2008.	2009.	2010.
Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilije	2	-	-
Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela	1	-	2
Neimunološka hemoliza	3	-	3
Transfuzijski-transmisiivne bakterijske infekcije	16	-	-
Anafilaksija/hipersenzitivnost*	1	54	124
Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI)	-	-	1
Post-transfuziona purpura	3	-	3
Druge reakcije	58	44	121
Ukupno (436)	84	98	254

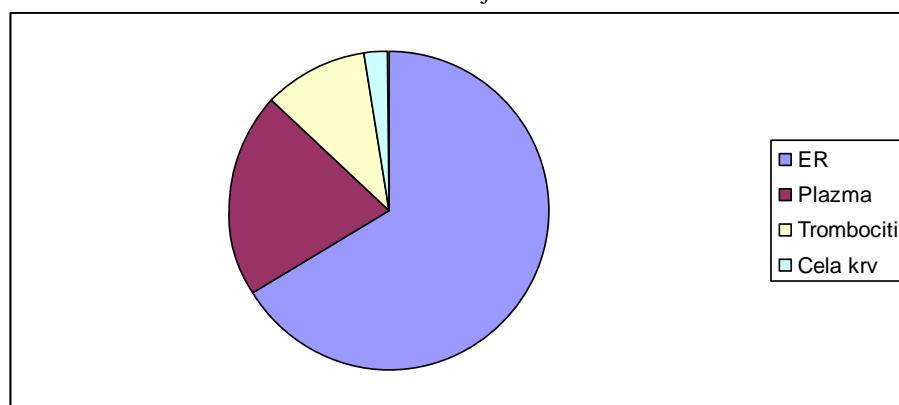
\* Uključene su reakcije FNHTR (febrilne nehemolizne transfuzijske reakcije)

Tokom perioda praćenja, ukupan broj prijavljenih neželjenih reakcija u Srbiji je bio 436. U odnosu na prijave, svaka 1700-ta jedinica krvi ili krvne komponente izazvala je reakcije kod primaoca. U odnosu na 2008. godinu, u 2010. godini broj detektovanih reakcija kod primaoca hemoprodukata povećan je trostruko, što ukazuje na veću opreznost u praćenju neželjenih reakcija i revnosniju prijavu. Interesantno je da je broj „drugih reakcija – navesti kojih...“ konstantno visok u toku sve tri godine, što otvara mogućnost

proširivanja broja naziva neželjenih reakcija radi kompletnije evidencije (sada neklasifikovane neželjene reakcije).

Kao što se vidi na slici 3, najveći broj ozbiljnih neželjenih reakcija je povezan sa primenom koncentrovanih eritrocita (65,63%), nakon čega sledi plazma (21,18%), trombociti (10,64%), a najređe su povezane sa celom krv (2,54%), što je i bilo očekivano, jer se krv obrađuje i pripremaju se produkti koji se primenjuju kao komponentna terapija.

Slika 3. Prikaz odnosa upotrebljnih komponenti krvi na koje su primaoci reagovali tokom 2008-2010. godine u Srbiji.



### DISKUSIJA

U Evropi „ključ hemovigilance” [3] je osiguran kroz zakonodavni okvir za hemoprodukte preko četiri smernice:

2002/98/EC (Smernice o načelima i organizaciji) [4],

2004/33/EC (Smernice o donacijama i donatorima krvi i krvnih produkata) [5],

2005/61/EC (Sledljivost i smernice o obaveštavanju – hemovigilanca) [6]

2005/62/EC (Direktiva o upravljanju kvalitetom) [7]

Direktiva 2005/61/EC izdata u septembru 2005. godine od strane Evropskog parlamenta odnosi se na sistem sledljivosti (engl. traceability) i verovatnoćom (engl. imputability) gde je moguća procena povezanosti neželjene reakcije i transfuzije hemoproducta:

- Nema povezanosti (NP),
- Isključeno/manje verovatno (O),
- Moguće (1),
- Moguće-verovatno (2) i
- Sigurno (3).

Ova procena važan je parametar u analizi povezanosti neželjenih reakcija i primene produkata od krvi. Pored toga, francuska agencija (AFSSAPS) [8, 9] i ISBT Proposals [10] je u svrhu bolje procene uvela odrednicu ozbiljnost (engl. severity) reakcije. Gradacija u ovom slučaju je:

- Labilni produkti nisu povezani sa reakcijom (Nivo 0),
- Odsustvo trenutnog ili dugotrajnog vitalnog tretamana (Nivo 1),
- Dugotrajna bolest (Nivo 2),
- Hitan vitalni tretman (Nivo 3),
- Smrt (Nivo 4).

U Srbiji, izdavanjem Nacionalnog vodiča u decembru 2005. godine i njegovom distribucijom svim zdravstvenim ustanovama, postigla se ujednačenost u informacijama o vrsti ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja. Arhiviranje uzoraka je obavezno, kao parametar za proveru sledljivosti, i regulisano je pravilnikom [12], što unapređuje mogućnost potvrde i provere sumnjivog rezultata.

### ZAKLJUČAK

Sistem hemovigilance [13, 14] uspostavljen u Srbiji zasniva se na preporukama Nacionalnog vodiča i Zakona o transfuziološkoj delatnosti, usvojenom 2009. godine, koji je dao osnovne definicije, među kojima su i one koje se odnose na hemovigilancu. U isto vreme u Evropi su usvojene smernice koje definišu i nivo povezanosti transfuzije sa reakcijom i ozbiljnost transfuziološke reakcije. Ovi parametri su jako bitni i za procenu težine ozbiljnosti reakcije kod primaoca. Samim tim, omogućava se i brzo reagovanje na pojavu neželjene reakcije. Značajno pomeranje u kvalitetu rada transfuzioloških službi, zahvaljujući hemovigilanci, je arhiviranje uzoraka plazme dobrovoljnih davalaca krvi – što omogućava praćenja i istraživanja sigurnosti kod svih davalaca u različitim vremenskim periodima.

### LITERATURA

1. Milosavljević T. Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič. Republička stručna komisija za transfuziologiju, Beograd 2005.
2. Anonimus. Zakon o transfuziološkoj delatnosti. Sl. glasnik R. Srbije 2009; 72.
3. Toby LS, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG. Rossi's Principles of Transfusion Medicine (Simon, Rossi's Principles of Transfusion Medicine). Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
4. The European Parliament and the Council of the European Union. DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Official Journal of the European Union 2003; L33/30-40.
5. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2004/33/EC. Official Journal of the European Union 2004; L 91/25-39.
6. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2005/61/EC. Official Journal of the European Union 2005; L256/32-40.
7. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2005/62/EC. Official Journal of the European Union 2005; L256/41-48
8. Afssaps. Progress of haemovigilance in 1995-2001. In: 2001 Annual report Haemovigilance 2003: 13-24.
9. Afssaps[[http://www.anms.sante.fr/var/anms\\_site/storage/original/application/0ac0be00c8ded674ad9ce60ce421d6cd.pdf](http://www.anms.sante.fr/var/anms_site/storage/original/application/0ac0be00c8ded674ad9ce60ce421d6cd.pdf)]
10. ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf <http://www.ihn.org.com/wp-content/uploads/2011/06/>
11. Regionalni poslovni portal[[www.rs.seebiz.eu](http://www.rs.seebiz.eu)]
12. Anonimus. Pravilnik o pokazateljima kvaliteta zdravstvene zaštite. Sl. glasnik R. Srbije 2007; 57.
13. Nedeljković N. Sistemi hemovidžilans u Jugoslaviji. Bilten za transfuziologiju 1997; 43: 1-2.
14. Romić M. Bigining of Hemovigilance System in Serbia, Vox Sangunis 2012; 103(Supp. 1): 250.

### Zahvalnost:

Zahvaljujemo svim kolegama koji su učestvovali u uspostavljanju sistema hemovigilance u Srbiji.

UDK 616.12-008.311-053.2

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.31-35

## **PAROKSIZMALNA SUPRAVENTRIKULARNA TAHIKARDIJA U DEČIJEM UZRASTU**

### **PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA IN CHILDREN**

*Milena Jokšić Zelić (1), Radojka Jokšić Mazinjanin (2), Dušan Nikolić (1), Emilija Berčenji (1), Valerija Ćirić Feher (1), Eva Agoč Benarik (1)*

(1) SLUŽBA HITNE MEDICINSKE POMOĆI, DOM ZDRAVLJA BEČEJ, (2) ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ NOVI SAD

**Sažetak:** Uvod: Poremećaji srčanog ritma kod dece nisu retka pojava i ne moraju biti udruženi sa strukturnim oštećenjem srčanog mišića. Najčešće se javljaju paroksizmalne pretkomorske tahikardije sa incidentom 1:500. Ove tachiaritmije kod dece karakteriše broj srčanih udara od 160-360 u minutu. Cilj: Cilj rada je da se prikaže kvalitet života deteta sa paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom (PSVT) i uloga službe hitne medicinske pomoći (SHMP) u zbrinjavanju napada tahikardije. Prikaz slučaja: Devojčicu starosti 7 godina dovela je majka u ambulantu SHMP Doma zdravlja Bečej (DZ Bečej) 01. 11. 2008. godine u 17:09h zbog luponja srca. Napad se kod deteta javio prvi put, u naporu, unazad pola sata. Kliničkim pregledom je ustanovljeno da je pacijentkinja hipotenzivna (TA 85/50 mmHg), tahikardna (300 otkucaja/minuti), sa saturacijom kiseonika u perifernoj krv 100%. Na elektrokardiografskom (EKG) zapisu je očitan sinusni ritam frekvencije 300/min, levogram, sa denivelacijom ST segmenta u svim odvodima 3-5mm. Pacijentkinja je transportovana u pratnji medicinske sestre pod dijagnozom *Tachycardia paroxysmalis* (I 47), bez prehospitalno primenjene terapije. Hospitalizovana je na Odeljenju kardiologije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu (IZZZDiO Novi Sad) u trajanju od deset dana. Otpuštena je sa dijagnozom *Tachycardia paroxysmalis supraventricularis* (I 47.1) i preporučena je terapija propranololom. I pored primenjene terapije, kod pacijentkinje su se i dalje javljali ataci PSVT. Terapija je od strane kardiologa zamjenjena. Primjenjen je presolol, potom amiodaron, onda kombinacija amiodarona i presolola, a od avgusta 2011. koristi propafen tablete. Pacijentkinja je do 10. 02. 2013. ukupno 27 puta imala napad tahikardije. U Dečijem dispanzeru DZ Bečej zbrinjavana je pet puta, četiri puta su pozvani lekari SHMP da je preuzmu iz dispanzera i 18 puta je dovedena u SHMP. U većini slučajeva, kada su pacijentkinju zbrinjavali lekari SHMP, PSVT je konvertovana u sinusni ritam presololom ili kombinacijom presolola i amiodarona. U dva slučaja PSVT je konvertovana Valsava manevrom. U dve trećine poseta, nakon primenjene terapije i konvertovanja PSVT u sinusni ritam, pacijentkinja je vraćena kući. Devet puta je poslata u IZZZDiO Novi Sad, gde je i hospitalizovana. Zaključak: Ukoliko su napadi PSVT, kod dece starije od godinu dana, sa teškom kliničkom slikom i učestalim, pristupa se kontinuiranoj medikamentoznoj terapiji. Najveću efikasnost je pokazao amiodaron koji sprečava pojavu napada u čak 85% slučajeva. Međutim, kod naše pacijentkinje, i pored primene kontinuirane medikamentozne terapije, napadi su se nastavili. Česti su, sa teškom kliničkom slikom i ograničavaju svakodnevnu dečiju aktivnost. Većinu napada lekari SHMP uspevaju da konvertuju u sinusni ritam, tako da ne mora svaki put da bude poslata u tercijarnu zdravstvenu ustanovu i hospitalizovana.

**Ključne reči:** poremećaji srčanog ritma kod dece, PSVT, antiaritmici

**Summary:** Introduction: Cardiac rhythm disturbances in children are rare and do not have to be associated with structural damage to the heart muscle. The most common are paroxysmal atrial tachycardia with an incidence of 1:500. These tachyarrhythmias in children are characterised by the number of strokes ranging 160-360. Aim: The aim of this paper is to present the quality of life in children with paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT), and the role of Emergency Department (ED) in the treatment of attacks of tachycardia. Case report: A girl aging 7 was taken by her mother to the Emergency Department of Health Care Centre (HCC) Bečej on 1<sup>st</sup> November 2008 at 17:09 for palpitations. The attack occurred in the child for the first time, in an effort, half hour earlier. Clinical examinations revealed that the patient was hypotensive (TA 85/50 mmHg), tachycardia (300 beats/min) with oxygen saturation in the peripheral blood of 100%. On electrocardiogram (ECG) recorded the reading in sinus rhythm 300/min in frequency, levogram, the displacement of the ST segment in all leads of 3-5mm. Accompanied by a nurse, the patient was transported and diagnosed with *Tachycardia Parohysmalis* (I 47.) without any pre-hospital therapy applied. She was hospitalized for ten days at

**Adresa autora:** Milena Jokšić Zelić, Služba Hitne medicinske pomoći, DZ Bečej, Braće Tan 3, 21220 Bečej; Srbija;  
E-mail: milenajoksic@hotmail.com

Rad primljen: 12. 3. 2014. Rad prihvaćen: 27. 3. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6.2014.

the Cardiology Department of the Institute for Health Care of Children and Youth, Novi Sad (Novi Sad IZZZDiO). She was discharged with the diagnosis of Tachycardia Paroxysmalis Supraventrikularis (I 47.1) and Propranolol therapy was recommended. In spite of the treatment, attacks of PSVT were still being recorded in the patient. The therapy was replaced by the cardiologist. The applied therapy included Presolol, then Amiodarone, and then combinations Amiodarone and Presolol and since Avgusta 2011 she started using Propafen tablets. Until 10<sup>th</sup> February 2013 the patient had 27 attacks of tachycardia in total. The patient was treated at the Children's Medical Centre Bečeј for five times, four times the ED HCC were invited to take her from the CMC and for 18 times she was brought directly to the ED. In most cases, when the patient was cared for at ED HCC, PSVT was converted to sinus rhythm by Presolol or a combination of Presolol and Amiodaron. In two cases PSVT was converted by Valsalva maneuver. In two thirds of the visits, the patient was sent back home after the therapy and converting PSVT to a sinus rhythm. Nine times she was sent to IZZZDiO in Novi Sad, where he was hospitalized. Conclusion: If the PSVT attacks in children older than one, with a severe clinical course and frequent, continual medical therapy is applied. The highest efficiency is demonstrated by Amiodarone preventing the attacks in even 85% cases. However, in our patient the attacks continued despite of continuous drug therapy. They are frequent, with severe clinical course, limiting the child's daily activities. ED HCC physicians manage to convert most of the attacks to the sinus rhythm, so she does not have to be sent each time to a tertiary health institution and hospitalised.

**Key words:** heart rhythm disorders in children, PSVT, antiarrhythmic drugs

## UVOD

U osnovi aritmija je poremećaj u stvaranju ili provođenju impulsa, ili i jedno i drugo. „Reentry” fenomen kružnog kretanja draži je najčešći mehanizam odgovoran za nastanak tahikardije kod dece. Poremećaj u pretkomorsko-komorskom provođenju je posledica zahvaćenosti atrioventrikularnog čvora ili proksimalnog dela His-Purkinjeveg sistema [1].

Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija (PSVT) spada u pretkomorske aritmije i podrazumeva iznenadnu pojavu ubrzanja srčane frekvence. Najčešće nastaje zbog postojanja dva funkcionalna puta u samom AV čvoru, u kome dolazi do kružnog kretanja električne draži. Kružno kretanje električne draži u sinusnom čvoru ili pretkomorama, ili povećanje automatizma u ovim strukturama može biti uzrok pretkomorskih tahikardija [2].

Napad PSVT nastaje naglo, u vidu lutanja srca, može trajati nekoliko minuta ili više sati, pa čak i dana. Ovo oboljenje je prilično često, naročito među mlađim ljudima. Poremećaji srčanog ritma kod dece nisu retka pojava i ne moraju biti udruženi sa strukturnim oštećenjem srčanog mišića, mogu se javiti i na potpuno zdravom miokardu. Najčešće se javljaju paroksizmalne pretkomorske tahikardije sa incidentom 1:500 [3]. Ove tahiaritmije kod dece karakteriše broj srčanih udara 160-360 u munutu [4,5].

## CILJ

Cilj rada je da se prikaže kvalitet života deteta sa paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom (PSVT) i uloga službe hitne

medicinske pomoći (SHMP) u zbrinjavanju napada tahikardije.

## MATERIJAL I METODE

U radu je korišćeno retrospektivno, opservaciono istraživanje koje je sprovedeno u SHMP Doma zdravlja Bečeј (DZ Bečeј). Naša pacijentkinja je praćena u periodu od 01. 11. 2008. do 10. 02. 2013. Podaci su prikupljeni iz ambulantnih protokola, protokola terenskih ekipa i Zdravstvenog kartona Dečijeg dispanzera DZ Bečeј, o vitalnim parametrima (TA, SpO<sub>2</sub>, frekvencu), EKG zapisima, primenjenoj terapiji, učestalosti recidiva PSVT, broju slanja u IZZZDIO Novi Sad, kao i o broju hospitalizacija u navedenoj ustanovi.

## PRIKAZ SLUČAJA

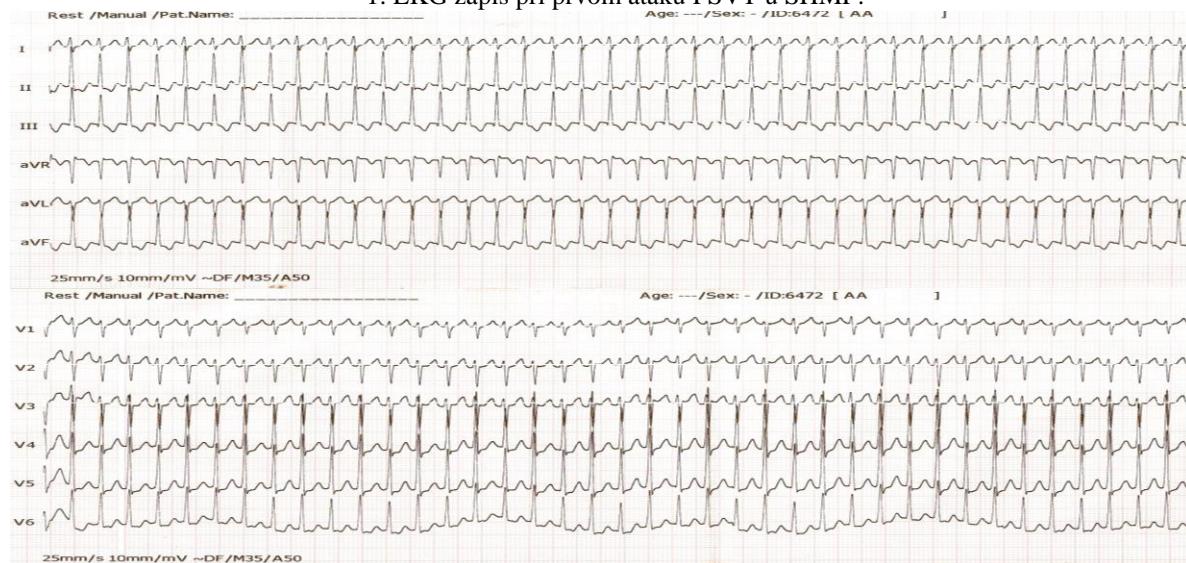
Devojčicu starosti 7 godina dovela je majka u ambulantu SHMP Doma zdravlja Bečeј (DZ Bečeј) 01. 11. 2008. godine u 17:09h zbog lutanja srca. Napad se kod deteta javio prvi put, u naporu, unazad pola sata. Kliničkim pregledom je ustanovljeno da je pacijentkinja hipotenzivna (TA 85/50 mmHg), tahikardna (300 otkucaja/minuti), sa saturacijom kiseonika u perifernoj krvi 100%. Na elektrokardiografskom (EKG) zapisu je očitan sinusni ritam frekvence 300/min, levogram, sa denivelacijom ST segmenta u svim odvodima 3-5mm.

Pacijentkinja je transportovana u pratinji medicinske sestre pod dijagnozom *Tachycardia paroxysmalis* (I 47). Od terapije je primenjen Valsavin manevr, ali bezuspešno, medikamentozna terapija prehospitalno nije primenjena.

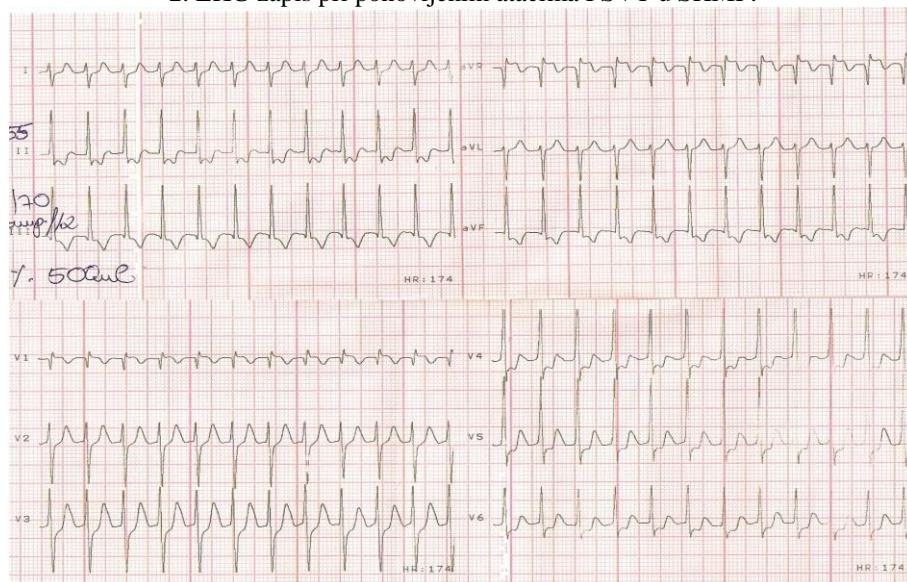
Na prijemu, pacijentkinja je bila svesna, afebrilna, eupnoična, tahikardna, frekvenca oko 300/min, TA 90/50mmHg, saturacija kiseonika u perifernoj krv u 100%. Srčana akcija tahiaritmična, tonovi jasni, šum se ne čuje. Ostali fizički nalaz po organima neupadljiv. EKG na prijemu: PSVT, frekvenca 300. Po prijemu atak PSVT kupiran je parenteralno verapamilom. Hospitalizovana je na Odeljenju kardiologije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu (IZZZDIO Novi Sad) u trajanju od deset dana. Otpuštena je sa dijagnozom *Tachycardia paroxysmalis supraventricularis* (I 47.1) i preporučena je terapija propranololom. I pored primenjene terapije, kod pacijentkinje su se i dalje

javljali ataci PSVT. Terapija je od strane kardiologa zamenjena. Primenjen je presolol, potom amiodaron, onda kombinacija amiodarona i presolola, a od avgusta 2011. koristi propafen tablete. Pacijentkinja je do 10. 02. 2013. ukupno 27 puta imala napad tahikardije. U Dečijem dispanzeru DZ Bečej zbrinjavana je pet puta, četiri puta su pozvani lekari SHMP da je preuzmu iz dispanzera i 18 puta je dovedena u SHMP. U većini slučajeva, kada su pacijentkinju zbrinjavali lekari SHMP, PSVT je konvertovana u sinusni ritam presololom ili kombinacijom presolola i amiodarona. U dva slučaja PSVT je konvertovana Valsava manevrom.

1. EKG zapis pri prvom ataku PSVT u SHMP.



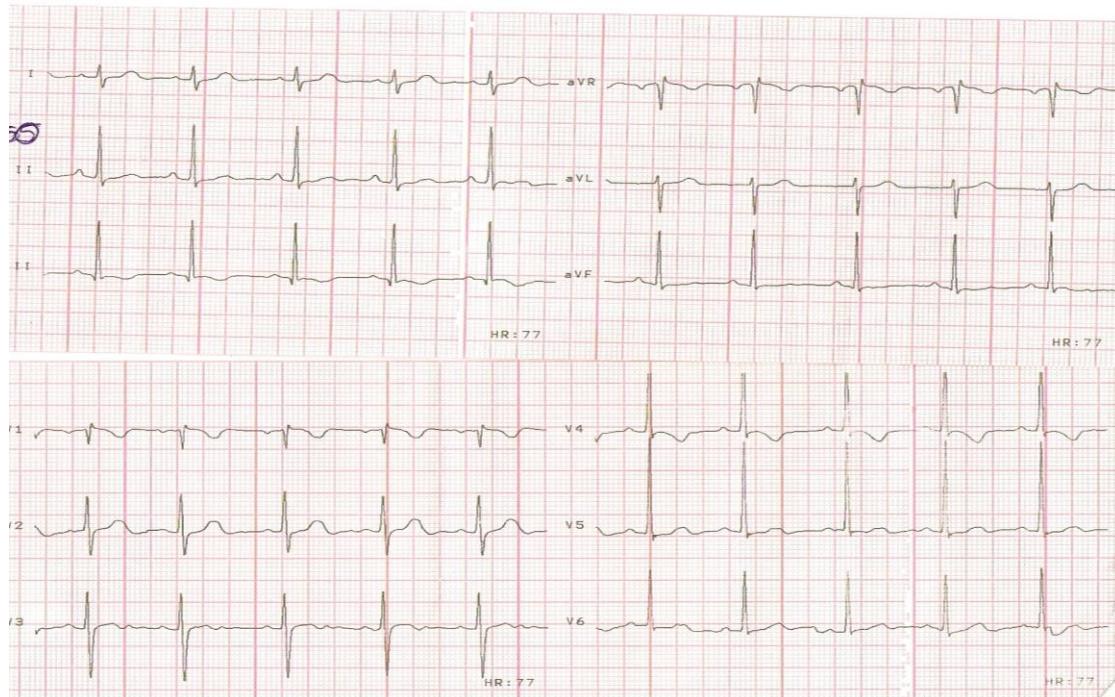
2. EKG zapis pri ponovljenim atacima PSVT u SHMP.



U dve trećine poseta, nakon primenjene terapije i konvertovanja PSVT u sinusni ritam,

pacijentkinja je vraćena kući. Devet puta je poslata u IZZZDIO Novi Sad, gde je i hospitalizovana.

### 3. EKG zapis nakon primenjene terapije u SHMP.



### DISKUSIJA

Prema istraživanju koje je sprovedeno u Službi za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Dom zdravlja Vračar, Beograd u periodu 1988-2001. godine, dokazano je da se PSVT javlja približno u istom broju muške (52%) i ženske dece (48%), što ukazuje da nema bitne razlike u incidenci u odnosu na pol. Uzrast, kada je počela PSVT, varira od 1. dana do 18. godine života. Prva epizoda PSVT je nastala kod 52,6% u prve dve godine života [6]. Učestalost aritmija kod dece prema Jacobsonu i saradnicima, bez organskog oštećenja miokarda, iznosi od 0,8% do 2,2%, a oko 40% dece sa virusnom infekcijom ima elektrokardiografske promene koje upućuju na organsko oštećenje miokarda u sklopu koga se mogu javiti najrazličitiji poremećaji ritma [7].

Poremećaji srčanog ritma se sa lakoćom otkrivaju na EKG-u, promena srčane frekvencije je uvek prisutna i jasna. Najčešća promena na EKG-u je depresija ili elevacija ST segmenta, zatim promene P i T talasa, dok druge promene: reducirani R zubac, izmenjen QRS kompleks, delta talas pokazuju varijabilne vrednosti [8].

Sимптоми који прате poremećaj srčanog ritma су бројни. Надежалостији пратећи симptom је лупање срца – палпитације, отежано дисање,

ангиозни болovi, затим малаксалост, зујање у ушима, мућнина и губитак свести. Симптоми се могуjavljati полагајно и подмукло, али и брзо, нагло и изненада, тако да је њихова учесталост одређена општим стањем болесника или неким другим водећим оболjenjem које прати аритмija (инфаркт миокарда) [9].

Лечење акутног напада PSVT зависи од узраста детета и хемодинамског стања. Код хемодинамски нестабилних pacijenata u узрасту одожета, са постојањем тешке клиничке слике, израженим знакима срчане декомпензације, најпре се дaje интравенски bolus аденоцина 100mcg/kg telesне масе (TM). Уколико не дође до прекида напада, спроводи се електрична кардиоверзија уз седацију и анестезију или без ње, када је pacijent bez свести. Кардиоверзија почиње snagom od 0,5 do 2 J/kg/TM. Код хемодинамски стабилних pacijenata најпре се стимулацијом vagusa покушава купирати напад PSVT (гутљај хладне воде, уранjanje lica u hladnu vodu, stavljanje kese sa ledom na lice i potiljak), а ако напад није прекинут, приступа се давању аденоцина, који је лек избора zbog svog brzog dejstva i blagih nuspojava. У узрасту преko godinu dana, код хемодинамски нестабилних pacijenata, најпре се покушава стимулација vagusa, затим примена аденоцина, а код хемодинамски

stabilnih pacijenata može se dati verapamil ili propranolol [1].

Kod tahikardija koje su rezistentne na medikamentoznu terapiju, sprovodi se lečenje radiofrekventnom kateter ablacijom (RFKA). Koristi se radiofrekventna naizmenična struja, učestalosti 300-750 kHz [10].

U našem slučaju, pacijentkinja najbolje reaguje na kombinovanu terapiju presololom i amiodaronom. U više navrata terapija je bila zamenjena od strane nadležnog kardiologa iz IZZZDIO Novi Sad, međutim, prema našim saznanjima, počinjemo da sumnjamo da pacijentkinja redovno uzima terapiju i da se zbog toga često javljaju napadi PSVT.

#### ZAKLJUČAK

Ukoliko su napadi PSVT, kod dece starije od godinu dana, sa teškom kliničkom slikom i učestalim, pristupa se kontinuiranoj medikamentoznoj terapiji. Najveću efikasnost je pokazao amiodaron koji sprečava pojavu napada u čak 85% slučajeva. Međutim, kod naše pacijentkinje, i pored primene kontinuirane medikamentozne terapije, napadi su se nastavili. Česti su, sa teškom kliničkom slikom i ograničavaju svakodnevnu dečiju aktivnost. Većinu napada lekari SHMP uspevaju da konvertuju u sinusni ritam, tako

da ne mora svaki put da bude poslata u tercijarnu zdravstvenu ustanovu i hospitalizovana.

#### LITERATURA

1. Georgijević-Milić LJ. Lečenje najčešćih aritmija dečije dobi. Pedijatrija danas 2008; 4(2): 136-43.
2. Anderson RH, Becker AE, Wenink AC. Development of the conducting tissues. In: Roberts NK, Gelband H, editors. Cardiac Arrhythmias in the neonate, infant and child. New York: Appelton-Century-Crofts; 1977. p. 91-143.
3. Moak JP. Supraventricular tachycardia in the neonate and infant. Prog Pediatr Cardiol 2000 1; 11(1): 25-38.
4. Gillette PC, Garson A. Pediatric arrhythmias: Electrophysiology and pacing. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990.
5. Buljević B. Racionalni pristup bolesniku sa aritmijom srca. Medicus 2003; 12(1): 91-100.
6. Miladinović O. Supraventrikularna paroksizmalna tahikardija kod dece. Anestezija reanimacija transfuzija 2002; 30(1-2): 147-52.
7. Jacobsen J, Garson A, Gillette P. Premature ventricular contractions in normal children. J Pediatric 1978; 92(1): 36-8.
8. Sobotta: Atlas der Anatomie des Menschen, Urban&Schwarzenberg, München- Wien- Baltimore, 1995.
9. Antić R, Hadži-Tanović V. Bolesti srca- savremena praksa. Beograd: Internacionalna klinika za srce „dr Hadži-Tanović”; 1997.
10. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children <3 or> or =3 years of age. J Am Coll Cardiol 2004; 43(3) ;438-44.

#### Zahvalnost:

Zahvaljujem se mom suprugu Draganu Zeliću na tehničkoj pomoći  
i velikoj podršci u izradi ovoga rada

UDK 616.12-008.3-07; 616.853-07

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.36-43

## **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KARDIJALNE KONVULZIVNE SINKOPE I EPILEPSIJE**

### **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CARDIAC CONVULSIVE SYNCOPES AND EPILEPSY**

*Mirjana Ćeranić, Jovan Balinovac, Irena Matić, Slavica Vitorović*

OPŠTA BOLNICA VALJEVO

**Sažetak:** Uvod: Kardijalna konvulzivna sinkopa je poremećaj moždane funkcije uzrokovani poremećajima rada srca. U nekim slučajevima postoje diferencijalne dijagnostičke teškoće u razlikovanju kardijalne sinkope i epilepsije, što je značajno zbog važnosti procene rizika od iznenadne smrti kod bolesnika sa kardijalnim sinkopama i njihovog kauzalnog lečenja. Prikaz slučaja: Kod 22-godišnje devojke sa ponavljanim gubicima svesti i konvulzijama sprovedeno je neurološko i kardiološko ispitivanje: anamneza, heteroanamneza, fizički i neurološki pregled, laboratorijske analize, EEG, EEG posle deprivacije spavanja, CTC, MR endokranijuma, EKG, Holter EKG monitoring, test ortostaze, MR srca, invanzivno elektrofiziološko intrakardijalno ispitivanje, EKG monitoring putem implantabilnog loop recordera (ILR) koji vrši samo registraciju patološkog EKG tahikardije i bradikardije. Mi predstavljamo slučaj 22-godišnje bolesnice sa ponavljanim kardijalnim konvulzivnim sinkopama, kod koje, uprkos ekstenzivnom ispitivanju, uzrok konvulzivnih epizoda nije razjašnjen do ugradnje implantabilnog loop recorder-a (ILR), koji je pokazao da su gubici svesti izazvani izraženom ventrikularnom tahikardijom (preko 300/min). Lečenje je sprovedeno ugradnjom kardiodefibrilatora. Zaključak: Neuspeh u identifikovanju bolesnika sa konvulzivnim kardijalnim sinkopama i samim tim neprimenjivanje adekvatne terapije izlaže ovu grupu bolesnika značajnom riziku od iznenadne smrti i povređivanja. Kod pacijenata sa refraktarnim konvulzivnim epizodama nedovoljno jasne etiologije, mogući poremećaj srčanog ritma kao uzrok se može ustanoviti pomoću ugradnje ILR-a.

**Ključne reči:** Kardijalna sinkopa, ventrikularna tahikardija, epilepsija.

**Summary:** Introduction: Cardiac convulsive syncope is a disorder of brain function caused by heart failure. In some cases there are diagnostic difficulties in differentiating cardiac syncope and epilepsy, which is important for risk assessment of sudden death in patients with cardiac syncope and their casual treatment. Case report: In a 22-year-old girl with recurrent loss of consciousness and convulsions neurological and cardiological examination were conducted: anamnesis, heteroanamnesis, physical and neurological examination, laboratory tests, EEG, EEG after sleep deprivation, CTC, MR endocranum, ECG, holter ECG monitoring, test orthostasis, MR of the heart, invasive intracardiac electrophysiological examination, ECG monitoring trough implantable loop recorder (ILR) which is just a registration of pathological ECG tachycardia and bradycardia. We present a case of a 22-year-old girl with recurrent cardiac convulsive syncope, in which case, despite extensive testing, the cause of convulsive episodes was not explained until placing an implantable loop recorder (ILR), which showed that the loss of consciousness was caused by pronounced ventricular tachycardia (over 300/min). Treatment was carried out by installing a cardio-defibrillator. Conclusion: Failure to identify patients with convulsive cardial syncopa and therefore the failure to implement adequate treatment of this group of patients exposed them to a significant risk of sudden death and injuries. In patients with refractory seizure like episodes of convulsive activity of unknown etiology, a potential cardiac rhythm disturbance can be considered by ILR placement.

**Keywords:** cardiac syncope, ventricular tachycardia, epilepsy

#### UVOD I PREGLED LITERATURE

Sinkopa je prolazni gubitak svesti nastao zbog tranzitorne globalne hipoperfuzije mozga, koji se karakteriše naglim nastankom, kratkim trajanjem i spontanim potpunim oporavkom.

Termin sinkopa je ponekad korišćen kao sinonim za prolazni gubitak svesti, bez uzimanja u

obzir uzroka gubitka svesti, što predstavlja tako široku definiciju koja obuhvata i epileptične napade. Ovakve nejasnoće se još uvek mogu naći u literaturi [1].

Praveći razliku između prolaznog gubitka svesti i sinkope, izbegava se moguća konceptualna i dijagnostička zabuna.

**Adresa autora:** Mirjana Ćeranić, Vlade Danilovića 50, 14000 Valjevo; Srbija;

*E-mail: mywaymira@yahoo.com*

Rad primljen: 24. 1. 2014. Rad prihvaćen: 4. 4. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

Iako se sinkopa definiše kao naglo nastao gubitak svesti, u nekim oblicima sinkopa može postojati prodromalni period sa različitim simptomima (preznojavanje, mučnina, poremećaji vida).

Tipična sinkopa je kratkog trajanja. Ipak, sinkope mogu nekada biti i dužeg trajanja, čak i do nekoliko minuta, kada je diferencijalna dijagnoza između sinkope i drugih uzroka gubitka svesti otežana [2].

Za sinkopu je uobičajen spontani potpuni oporavak. Ponekad je period oporavka posle sinkope praćen iscrpljenošću i retrogradnom amnezijom, posebno kod starijih osoba [3].

Stanja koja se pogrešno dijagnostikuju kao sinkopa najčešće su poremećaji sa parcijalnim ili kompletним gubitkom svesti, ali bez globalne cerebralne hipoperfuzije: epilepsijski poremećaji (hipoglikemija, hipoksija, hiperventilacija sa hipokapnjom), intoksikacije i tranzitorni vertebrobazilarni ishemijski atak.

Sinkope se klasifikuju na:

- Refleksne sinkope (neuronalnog porekla),
- Sinkope uzrokovane ortostatskom hipotenzijom,
- Kardijalne (kardiovaskularne) sinkope.

Refleksne sinkope mogu biti vazovagalne, situacione, sinkope karotidnog sinusa i atipične forme bez vidljivih trigera i/ili sa atipičnim prezentacijama.

Sinkope uzrokovane ortostatskom hipotenzijom obuhvataju primarni autonomni poremećaj, sekundarni autonomni poremećaj, lekovima uzrokovani ortostatsku hipotenziju i gubitak volumena.

Kardijalne sinkope kao primarni uzrok mogu imati aritmiju (bradikardiju, tahikardiju), strukturnu bolest srca i druge uzroke (plućna embolija, disekcija aorte, plućna hipertenzija) [4, 5].

Različiti su patofiziološki mehanizmi koji dovode do pada krvnog pritiska sa posledičnom cerebralnom hipoperfuzijom kao osnovom sinkope. Iznenadni prekid cerebralnog protoka u trajanju od 6-8 sekundi dovoljan je da izazove potpuni gubitak svesti.

Sistemski krvni pritisak je determinisan srčanim outputom i perifernom vaskularnom rezistencijom, a pad jednog ili drugog može izazvati sinkopu. Često je prisutna kombinacija oba mehanizma [6].

Poremećaji srčanog ritma su najčešći kardijalni uzroci sinkope. Oni uzrokuju hemodinamsku nestabilnost koja može dovesti do

kritičnog smanjenja u srčanom outputu i cerebralnoj perfuziji [7].

Kod intrizične bolesti sinusnog čvora, poremećeno je sino-atrijalno sprovođenje. U ovom slučaju sinkope se javljaju zbog dugačkih pauza u srčanom radu, zbog sinusnog aresta ili sino-atrijalnog bloka.

Kao po pravilu, teže stečene forme atrio-ventrikularnog bloka (Mobitz II, viši stepen, kompletan AV blok) dovode se u blisku vezu sa sinkopom koja nastaje zbog odloženog uključivanja pomoćnih pejsmejkera [5, 7].

Sinkopa ili presinkopa se javlja na početku paroksizmalne tahikardije, pre razvoja vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Svest se obično oporavlja pre terminacije tahikardije. Ukoliko hemodinamska nestabilnost i dalje traje, kao posledica tahikardije, gubitak svesti se održava, oporavak svesti tada nije spontan i više nije u pitanju sinkopa, već srčani zastoj [8].

Neke vrste lekova mogu izazvati bradi i tahiaritmiju i posledično sinkope. Mnogi antiaritmici indukuju bradikardiju delujući na sinusni čvor ili AV sprovođenje, a lekovi koji produžavaju QT interval ne pripadaju samo grupi antiaritmika već su to i vazodilatatori, psihotropni lekovi i nesedativni antihistaminici.

Strukturne bolesti srca mogu biti u osnovi sinkope kada oštećena sposobnost srca da poveća output nije u stanju da nadomesti potrebe cirkulacije [9].

Sinkopa je česta u opštoj populaciji i javlja se u karakterističnom uzrastu [10]. Postoji visoka prevalenca pojave prve sinkope u uzrastu od 10-30 godine starosti, sa pikom oko 15. godine života. Refleksna sinkopa je daleko najčešći uzrok [11]. Incidenca sinkope ponovo raste posle 70. godine života (Framinghajmska studija) [12].

Sinkopa kao posledica kardiovaskularnih oboljenja je drugi najčešći uzrok [3]. Ortostatska hipotenzija je česta kod starijih pacijenata [13].

Prognoza sinkope (odnosno stratifikacija rizika) se razmatra kao rizik od smrti i po život opasnih događaja, kao i rizik od ponavljanja sinkope i fizičkih povreda [14]. Strukturalna bolest srca i poremećaj srčanog ritma su glavni faktori za napršnu srčanu smrt i ukupni mortalitet kod bolesnika sa sinkopom [15].

Orthostatska hipotenzija, kao uzrok sinkope, povezana je sa dvostrukom većim rizikom od smrti zbog ozbiljnosti komorbiditeta u poređenju sa opštom populacijom. Nasuprot tome, mlađi pacijenti bez strukturne bolesti srca i poremećaja srčanog ritma, kod kojih je u pitanju refleksna sinkopa, imaju dobru prognozu [15, 16].

Inicijalna evaluacija bolesnika sa tranzitornim gubitkom svesti sastoji se od pažljivo uzete anamneze i heteroanamneze, tj. istorije bolesti, zatim fizikalnog pregleda i EKG-a.

Na osnovu ovih nalaza može se doneti odluka da se izvrše dopunska ispitivanja: masaža karotidnog sinusa kod bolesnika starijih od 40 godina, ehokardiografija, EKG monitoring, test ortostaze i/ili head-up tilt test, neurološko ispitivanje, laboratorijske analize [17].

Posle inicijalne evaluacije treba odgovoriti na tri ključna pitanja: da li je u pitanju sinkope ili ne, da li je poznata etiološka dijagnoza i postoje li podaci koji ukazuju na visok rizik za neki kardiovaskularni događaj ili smrtni ishod?

Važna anamnestička pitanja u inicijalnoj evaluaciji sinkope se odnose na okolnosti koje su prethodile gubitku svesti, u smislu položaja tela, aktivnosti, predisponirajućih i precipitirajućih događaja. Takođe su važna pitanja o početku i kraju napada, kao i heteropodaci o samom napadu. Obavezno pitati o porodičnoj istoriji iznenadne smrti i učestalosti napada [8].

Inicijalna evaluacija omogućava definisanje uzroka sinkope kod 23-50% slučajeva [4]. Kada uzrok sinkope ostane nepoznat posle inicijalne evaluacije, potrebno je najpre uraditi procenu rizika za ozbiljan kardiovaskularni događaj ili iznenadnu smrt na osnovu kratkoročnih visokorizičnih kriterijuma koji zahtevaju hitnu hospitalizaciju ili intenzivnu evaluaciju [14].

Kod sumnje na kardijalnu sinkopu, sprovodi se elektrokardiografski monitoring (neinvazivni i invazivni): holter monitoring, intrahospitalni telemetrijski monitoring, spoljni i implantabilni loop recorder (ILR) [9, 19, 20, 21].

Implantabilni loop recorder je mali uređaj, težine 17 grama, koji se implantira u prednji zid grudnog koša pacijenta. Njegova baterija ima životni vek do 3 godine. Ovi uređaji imaju loop memoriju koja omogućava čuvanje retrospektivnih EKG zapisa, u slučaju aktiviranja od strane samog pacijenta ili posmatrača, obično posle sinkope, ili automatski, u slučaju predefinisanih aritmija. Automatsko aktiviranje je obično programirano za pauze u ventrikularnom ritmu duže od 3 sekunde i ventrikularni ritam niži od 40/min ili viši od 165/min za više od 16 otkucaja. EKG snimci su sačuvani za kasniju procenu i traženje korelacije između sinkopalnih događaja i aritmije [20, 21].

Zlatni standard za dijagnostikovanje sinkope izazvane aritmijom je registrovanje povezanosti između simptoma i dokumentovane aritmije. Prema vodiču za dijagnostiku i lečenje sinkope Evropskog udruženja kardiologa ( ESC ) iz

2009. godine, preporučene su indikacije za upotrebu ILR-a u proceni sinkope (klasa 1, nivo dokaza B):

- u ranoj fazi evaluacije pacijenata sa ponavljanim sinkopama nepoznatog porekla, koji nemaju procenjen visok rizik za ozbiljan kardiovaskularni događaj ili iznenadnu smrt, ali imaju visoku verovatnoću od ponavljanja epizode sinkope tokom trajanja rada baterije ILR-a (do 3 godine);

- kod pacijenata sa procenjenim visokim rizikom od iznenadne smrti i po život opasnih događaja, čija početna procena, uključujući elektrofiziološku evaluaciju, nije identifikovala uzrok sinkope [22].

Indikacije za ugradnju ILR-a u proceni sinkope (klasa 2A, nivo dokaza B) su :

- u proceni uloge bradicardije u pacijenata sa poznatom ili suspektnom refleksnom sinkopom pre razmatranja ugradnje pejsmejkera [22].

Pored neobjašnjениh sinkopa ispitivana je uloga ILR-a i kod bolesnika kod kojih postoji sumnja na epilepsiju, ali je terapija ostala bez efekta kao i kod starijih pacijenata sa neobjašnjениm padovima [22]. Diferencijalna dijagnoza sinkope u odnosu na epilepsiju u nekim slučajevima može biti teška. U toku najvećeg broja epileptičnih napada dolazi do tranzitornog gubitka svesti. Sinkope su obično provočirane, dok epileptični napadi najčešće nisu. Izuzetak su refleksne epilepsije. Pažljivim uzimanjem anamneze obično je moguće razlikovati auru epileptičnog napada od presinkopalnih senzacija [23, 24].

Tokom samog gubitka svesti potpuna relaksacija muskulature obično ne govori u prilog epilepsiji. Jedini izuzetak su atonični napadi, koji se javljaju retko i obično bez provokacije kod dece sa već postojećim neurološkim smetnjama.

Pokreti tela mogu biti prisutni i kod epilepsije i kod sinkope. Kod epilepsije su prisutni tonično-klonični pokreti, klonizmi ili automatizmi, koji traju do nekoliko minuta, dok su kod sinkope tonično-klonični pokreti prisutni retko i traju nekoliko sekundi (manje od 15 sekundi). Trzaji tela kod epilepsije su grubi, ritmični i obično sinhronizovani, dok su oni kod sinkope manjeg obima, aritmični i asinhroni. Ugriz jezika i cijanoza tokom gubitka svesti pre upućuju na epilepsiju, ali nisu isključeni ni kod sinkope. Urinarna inkontinencija se javlja u oba slučaja.

Pacijenti mogu biti zbumjeni i dezorientisani duže vremena posle epileptičnog napada, dok je kod sinkope osvešćivanje trenutno. Glavobolja, bol u mišićima, visok nivo kreatin

kinaze i prolaktina su češći posle epileptičnog napada [4].

Radi razlikovanja epileptičnog napada od sinkope, pored detaljne anamneze i heteroanamneze, potrebno je uraditi neurološki pregled i elektroencefalografiju (EEG). EEG nalaz je normalan između dva napada sinkope. Normalan interiktalni EEG ne može isključiti epilepsiju, mora uvek biti interpretiran u kliničkom kontekstu [25]. EEG nije neophodan ako je sinkopa najverovatniji uzrok tranzitornog gubitka svesti, ali jeste kada je epilepsija verovatni uzrok ili kada klinički nije jasno kom se entitetu radi. EEG se takođe koristi u dijagnostici psihogene pseudosinkope, ukoliko se snima tokom provočiranog napada [26].

CT, MR i dopler ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata i mozga mogu biti od značaja za neurološku evaluaciju nejasnih slučajeva.

Osnovni cilj lečenja bolesnika sa sinkopom je produženje životnog veka, smanjivanje mogućnosti povređivanja i prevencija ponavljanja sinkope. Značaj i prioritet ovih različitih ciljeva zavise od uzroka sinkope.

Terapijske mere su u direktnoj vezi sa uzrokom sinkope i stratifikacijom rizika. Sinkope uzrokovane srčanim aritmijama se moraju lečiti kauzalnom terapijom: pejsmejker terapijom, kateterskom ablacijskom, antiaritmnicima i implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD) [27]. Postoje bolesnici kod kojih je tačan mehanizam sinkope nepoznat ili nesiguran i na kraju kompletne evaluacije. Kod ovih bolesnika primarni cilj lečenja je redukcija rizika za smrtni ishod [28].

#### PRIKAZ SLUČAJA

Mi predstavljamo slučaj bolesnice stare 22 godine, koja je treće dete zdravih roditelja, trudnoća majke uredna, porođaj u terminu, prirodnim putem bez komplikacija, telesna težina na rođenju 3150 gr. Rani psihomotorni razvoj protekao uredno. Nije značajnije bolovala. U porodici nema bolesti od značaja za neurološki i kardiološki hereditet.

Prve tegobe su se javile 2006. godine, u 14. godini života. Osetila je „lupanje srca”, vrtoglavicu, „tačkice pred očima”, izgubila svest, nema heteropodataka, nije se javljala lekaru.

Posle oko godinu dana, 2007. godine, posle časova u školi osetila da joj nije dobro, imala je zamagljen vid, sela, kada se osvestila ležala je na podu, nije bilo očevidaca. Sutradan, posle buđenja predosetila da će se onesvestiti, vrissnula je i više se ne seća ničeg. Majka ju je u sledećem trenutku zatekla kako sedi u krvetu. Neposredno potom, tokom pregleda u Domu zdravlja, imala je dve

epizode tokom kojih je prevrnula očima, ukočila se i imala trzaje ekstremiteta. Dobila je diazepam i.v. i transportovana je na dečije odeljenje bolnice u Valjevu. Urađen joj je CTC koji je opisan kao uredan. Tokom boravka na odeljenju iznenada je kriknula, izgubila svest, imala klonizme, bila je ekstremno bleda. Registrovana je tahikardija od 300/min (bila je na monitoru), potom je nastupio srčani zastoj, reanimirana je, posle oko 90 sec. uspostavljen je sinusni ritam od 70/min.

Transportovana je u Institut za majku i dete u Beogradu. Po priјemu u jedinicu intenzivne nege, započeto je kontinuirano praćenje vitalnih funkcija. Istog dana po priјemu registrovan je iregularni srčani ritam, polimorfne ventrikularne ekstrasistole na monitoru, potom klinički prestanak srčane radnje, reanimirana je, odmah je započeta intravenska terapija amiodaronom, koji se tokom boravka postepeno prevodi na peroralnu primenu uz uvođenje malih doza propranolola. Od momenta uvođenja u terapiju amiodarona napadi se više nisu javljali.

Tokom boravka u Institutu urađeno je sledeće: laboratorijske analize, FOU, u više navrata EKG, 24-satni holter EKG monitoring, radiografija srca i pluća, ehokardiografija, EEG u dva navrata (oba puta iznad centralnih regionala leve hemisfere registrovani su retki solitarni šiljci i oštiri talasi).

U zaključku na otpustu sa Instituta je konstatovano da su na osnovu anamnestičkih podataka, opisa napada, uzrasta deteta i registrovanog srčanog zastoja sa ozbiljnom aritmijom diferencijalno dijagnostički dolazile u obzir epilepsija, Long QT sindrom, tumor u pretkomorama, akutni miokarditis ili aritmogena displazija desne komore (ADDK).

Sprovedenim programom ispitivanja isključene su sve prethodno pomenute dijagnoze, osim aritmogene displazije desne komore. Ultrazvučnim pregledom je registrovana hipertrabekularna desna komora apikalno 3cm pregrađena dubokim recessusima i postavljena je radna dijagnoza ADDK. Preporučena je terapija amiodaron tabletama od 200mg, 1 dnevno i inderal tabletama od 40mg, polovina ujutru, cela uveče. Data je preporuka za MR srca, kontrolni EKG holter monitoring i eventualnu biopsiju srca. Zabranjena joj je fizička aktivnost.

Naredne godine uz amiodaron je u terapiju umesto inderala uveden sotalol u dozi od 3x40mg. Na navedenoj terapiji je bila od 2007. do 2012. godine, bez kriza svesti, osim jedne u 2008. godini, koja se javila kada je samoinicijativno kratkotrajno prekinula uzimanje lekova. Tokom ovog perioda, u više navrata je hospitalizovana na Institutu za

majku i dete, gde su joj rađeni EKG holter monitorinzi i nalazi su bili uvek uredni. U dva navrata je radila MR srca i nisu registrovani znaci za ADDK. U više navrata rađen je EEG u budnom stanju i u spavanju, nalazi su bili uredni. U aprilu 2012. godine primljena je u Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ radi elektrofiziološkog ispitivanja srca. Isključena joj je sva terapija.

U jednom aktu je urađen supraventrikularni i ventrikularni program. Prilikom intervencije bolesnica je osetila malaksalost, vrtoglavicu, jako „lupanje srca“, imala je osećaj da joj se predmeti približavaju i udaljavaju, imala je trzaje rukama i nogama, osećala je strah, svest nije gubila. Ovaj napad nije bio praćen patološkim promenama na EKG-u. Konsultovan je neurolog koji je iskazao sumnju da se radi o konverzivnom napadu. Posle 7 dana urađen je kontrolni ventrikularni program i sve je proteklo bez komplikacija, nalaz je bio uredan. Otpuštena je sa Dedinja bez antiaritmiske terapije, sa preporukom za head-up tilt test, pregled neurologa i EEG.

Dva meseca posle ukidanja terapije, imala je krizu svesti istih osobina kao i ranije. Tada se javila neurologu, koji je uradio neurološku evaluaciju. Neurološki nalaz je bio uredan. Standardni EEG i EEG posle deprivacije spavanja nisu beležili patološke promene. MR endokranijuma je registrovao fokus postis hemijske glioze levo periventrikularno. Uradila je head-up tilt test u KBC „Bežanijska kosa“. Rađen je test pod uglom od 70 stepeni, po konzervativnom protokolu. U samom početku testa javila se izražena tahikardija sa presinkopalnim tegobama, zbog čega je test prekinut. Hemodinamski odgovor je ukazivao na posturalni tahikardični sindrom (POTS) i iskazana je sumnja na vazovagalnu sinkopu.

Tokom 2012. godine u tri navrata je imala krize svesti sledećih osobina: oseti lupanje srca i nedostatak vazduha, izgubi svest, pomodri, nekada ima grčeve ekstremiteta, umokri se, posle napada oseća umor.

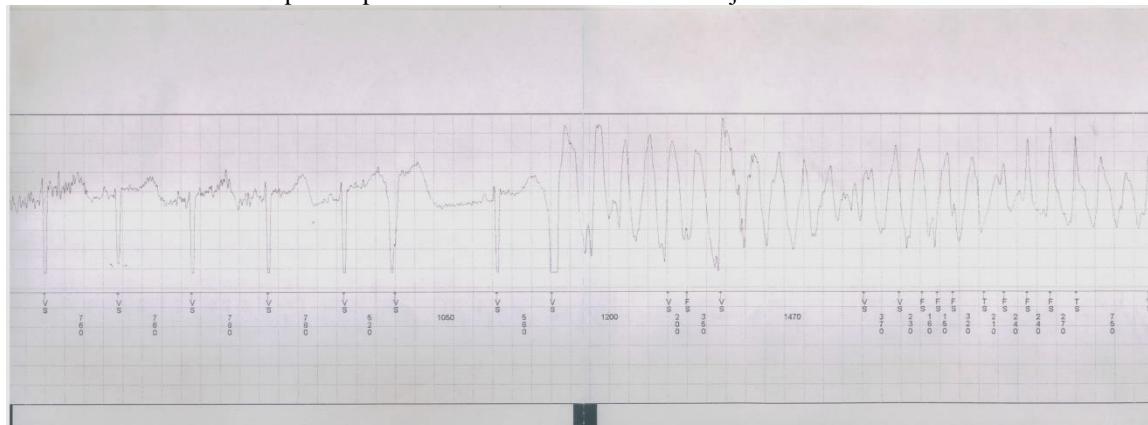
Posle svake od ovih kriza rađeno je kardiološko ispitivanje, nalazi uredni, kardiolozi isključuju kardiološki uzrok gubitaka svesti. Krajem juna 2012. godine u terapiju je uveden valproat (Eftil R tbl.) u dozi od 500mg uveče. Naredna dva meseca je bila bez napada.

Zbog procene neurologa da nije definitivno utvrđen mehanizam nastanka gubitaka svesti i da samim tim postoji značajan rizik od značajnih kardiovaskularnih događaja i iznenadne srčane smrti, konsultovan je tim kardiologa i neurologa, dogovoren je dalje kardiološko praćenje i ukidanje antiepileptika, što je i učinjeno u avgustu 2012. godine.

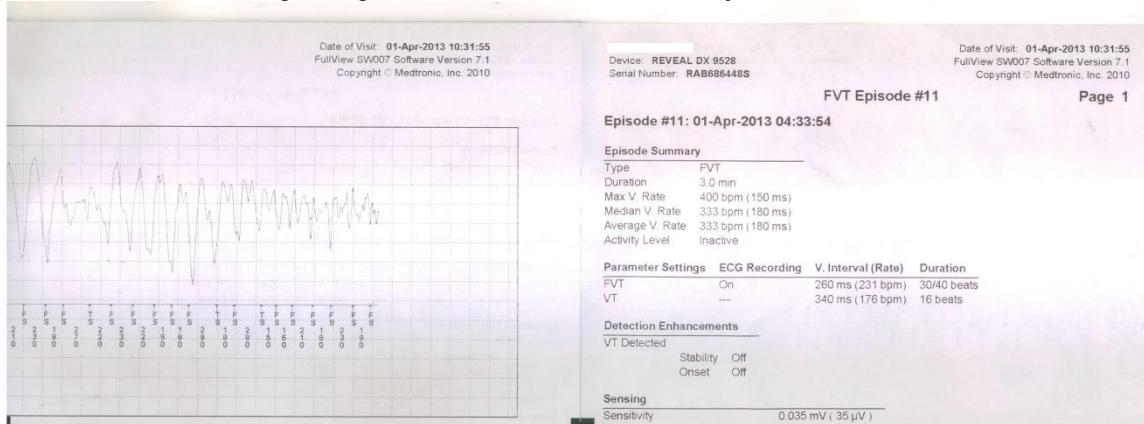
Tokom oktobra 2012. godine javila se serija gubitaka svesti istih osobina, te je hospitalizovana na neurološkom odeljenju bolnice u Valjevu. Posle više konsultacija kardiologa, upućena je na kardiologiju KC Srbije, gde joj je urađena implantacija ILR Medtronic Raveal prepektoralno potkožno (aparat koji samo registruje EKG aktivnost bez mogućnosti defibrilacije), uz amiodaron, jednu tabletu dnevno, 5 dana, vikendom pauza. Otpusna dijagnoza je bila: *Sincopa recidivans. Tachycardia paroxysmalis non specifcata.*

Od oktobra 2012. do aprila 2013. godine nije imala krize svesti. Početkom aprila 2013. godine izgubila je svest, imala grčeve, umokrila se. Primljena je na kardiologiju bolnice u Valjevu, gde je elektronska kontrola ILR-a pokazala kratkotrajnu epizodu polimorfne ventrikularne tahikardije, maksimalne frekvence 330/min.

Slika 1 – Epizoda polimorfne ventrikularne tahikardije sa ILR naše bolesnice.



Slika 2 – Epizoda polimorfne ventrikularne tahikardije sa ILR naše bolesnice.

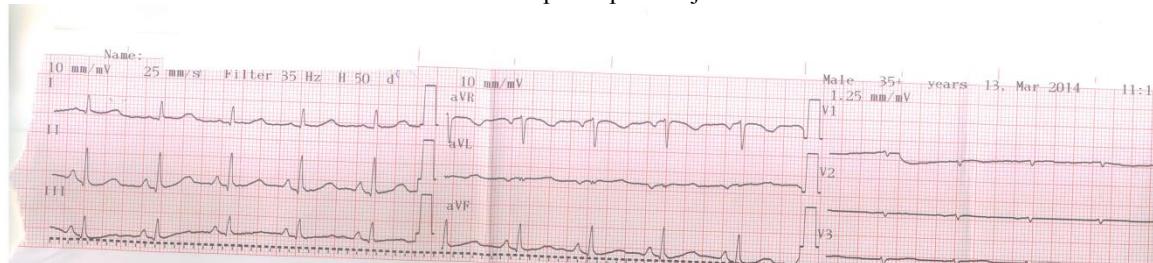


Prevedena je u Pejsmejker centar KC Srbije gde je 3. 04. 2013. godine operisana, urađena je ekstrakcija ILR-a i implantiran je ICD-VR (Implantabile Cardioverter Defibrillator). Preporučena je i terapija propranolol 2x20mg.

Od tada je bez kriza svesti i bez aktivacije defibrilatora.

Poslednje kontrole neurologa i kardiologa su obavljene u martu 2014. godine. Bolesnica je bez neurološke terapije.

Slika 3 – Normalan EKG zapis sa poslednje kontrole naše bolesnice.



Za sada smatramo da se radi o konvulzivnim kardiološkim sinkopama izazvanim ventrikularnom tahikardijom nepoznate etiologije. Za prikaz ovog slučaja autori su imali pisanu saglasnost bolesnice.

#### DISKUSIJA

Tokom hospitalizacije u Institutu za majku i dete 2007. godine iskazana je sumnja, tj. postavljena je radna dijagnoza aritmogene displazije desne komore (ADDK), a paroksizam ventrikularne tahikardije tokom boravka u bolnici je tretiran ampuliranim amiodaronom, koji je uz inderal preporučen i za ambulantni tretman. Kasnije je inderal zamjenjen sotalolom.

Najveća studija sprovedena na 81 bolesniku ukazuje da je sotalol najefikasniji lek u lečenju ADDK sa uspešnošću od 68%, za razliku od amiodarona, gde je uspešnost bila 26% [29]. Zaključeno je da je, ukoliko je terapija sotalolom

neuspešna, neophodno razmišljati o invazivnijem načinu lečenja.

Radiofrekventna kateter ablacija efikasna je za neke pacijente sa ventrikularnom tahikardijom [30]. Iako takav način lečenja može biti efektivan u kratkom periodu, sama procedura je povezana sa visokom stopom ponovnog javljanja (kod 40% slučajeva se ponovi za 3 godine), što govori da je ovaj način zbrinjavanja ADDK palijativne prirode [31].

Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD) konvertuje ventrikularni flater/fibrilaciju u sinusni ritam i ugrađuje se kod selektovanih bolesnika koji su u povišenom riziku od iznenadne srčane smrti. MR srca se smatra zlatnim standardom za neinvazivno postavljanje dijagnoze ADDK i kod naše bolesnice je rađen dva puta; oba puta nalaz je opisan kao uredan. Najverovatnije se smatralo da je tim nalazima isključeno struktorno oboljenje srca, te se odustalo od nagoveštene biopsije srca.

Biopsija miokarda, tj. endomiokardna biopsija se po pravilu uzima iz interventrikularnog septuma desne komore. Biopsija slobodnog zida desne komore se smatra rizičnom jer može prouzrokovati potencijalnu perforaciju i tamponadu, naročito kada je u pitanju istanjeno, fibrozno tkivo [32].

Optimalan način lečenja ADDK je kontroverzan. Postoji više opcija koje obuhvataju antiaritmike, radiofrekventnu ablaciju, implantabilni kadioverter defibrilator, hirurške metode i transplantaciju srca. Naša bolesnica je najpre lečena antiaritmicima, potom kadioverter defibrilatorom.

### ZAKLJUČAK

Predstavljen je slučaj 22-godišnje bolesnice sa ponavljanim kardijalnim konvulzivnim sinkopama, kod koje, uprkos ekstenzivnom ispitivanju uzrok konvulzivnih epizoda, nije razjašnjen do ugradnje implantabilnog loop recorder-a (ILR), koji je pokazao da su gubici svesti izazvani izraženom ventrikularnom tahikardijom (preko 300/min). Lečenje je sprovedeno ugradnjom kardiodefibrilatora.

Prikaz slučaja naše bolesnice ukazuje na teškoće koje se ponekad javljaju u diferencijalnoj dijagnozi između sinkope i epilepsije. U slučaju naše bolesnice, ključna dijagnostička metoda koja je definitivno razjasnila slučaj je bio ILR. Dijagnozom polimorfne ventrikularne tahikardije sa frekvencom 330/min, rešen je dijagnostički problem posle oko 7 godina, a bolesnica je uspešno lečena kadioverter defibrilatorom.

Ovaj slučaj ukazuje na značaj korišćenja ILR-a kod pacijenata sa refrakternim konvulzivnim epizodama nedovoljno jasne etiologije, gde je poremećaj srčanog ritma mogući uzrok. Blagovremena dijagnoza nejasnih sinkopalnih stanja je od izuzetne važnosti zbog velikog rizika od naprásne smrti ove grupe bolesnika.

Naglašavamo veliki značaj timskog rada u obradi i lečenju ove grupe bolesnika, imajući u vidu kompleksnost i multidisciplinarnost ove problematike.

### LITERATURA

- Thijs RD, Benedict DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, van Dijk JG. Definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res* 2005; 15: 35-39.
- Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238: 39-43.
- Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S74-S77.
- Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janovsek J, Kappor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004. *Europace* 2004; 6: 467-537.
- Hilz MJ, Marthol H, Neundorfer B. Syncope – a systematic overview of classification, pathogenesis, diagnosis and management. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 95-107.
- Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3Q-9Q.
- Koller ML, Meesmann M. Neurocardiogenic convulsive syncope – differential diagnosis, pathophysiology and therapy based on a case report. *Z Kardiol* 2000; 89: 1032-1038.
- van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 438-448.
- Pezawas T, Stix G, Kastner J, Woltz M, Mayer C, Moertl D, Schmidinger H. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace* 2003; 5: 305-312.
- Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1431-1435.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-885.
- Savage DD, Corwin L, Mc Gee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study. *Stroke* 1985; 16: 626-629.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1172-1176.
- Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 459-466.
- Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002; 19: 23-27.
- Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Louis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001; 111: 177-184.
- Jhanjee R, van Dijk JG, Sakaguchi S, Benditt DG. Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1160-1190.
- Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, van Dijk JG. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 849-854.
- Kranh AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004; 148: 326-332.
- Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004; 6: 70-76.
- Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, Marangoni E, Donato A, Rossi S, Pala M, Foti F, Lunati M. Utility of implantable4 loop recorder (Raveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005; 7: 19-24.
- Nesan Shanmugam, Reginald Liew. The Implantable Loop Recorder- An Important Additional to the Armentarium in

- the Management of Unexplained Syncope. Ann Acad Med Singapore 2012; 41: 115-124.
23. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 142-148.
  24. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottini N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1921-1928.
  25. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. Epilepsy Behav 2005; 6: 433-434.
  26. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. Epilepsy Behav 2006; 9: 106-110.
  27. Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, Marinchak R, Klin RC, Greer SG, Ehlert F, Foster P, Menchavez E, Raitt M, Wathsen MS, Morris M, Hallstrom A. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and AVID substudy. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators . J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 996-1001.
  28. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. Postgrad Med J 2006; 82: 630-641.
  29. Bomma C, Dalal D, Tandri H, et al. Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2007; 100: 99-105.
  30. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. Circulation. 1992; 86: 29-37.
  31. Polin GM, Haqqani H, Tzou W, Hutchinson MD, Garcia FC, Callans D, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Heart Rhythm. 2011; 8(1): 76-83.
  32. Paul M, Stypmann J, Gerss J, Wirdeier S, Zumhagen S, Breithardt G, et al. Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study analyzing 161 diagnostic procedures. JACC Cardiovasc Interv. 2011; 4(10): 1142-1148.

UDK 61:929 Семелвајс И. Ф. ; 616-089.168-084

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.44-49

**SEMELVAJSOVE HIPOTEZE****- UOČI 150 GODINA OD SMRTI IGNACA FILIPA SEMELVAJSA -****SEMMELWEIS'S HYPOTHESES - ALMOST 150 YEARS SINCE IGNAC FÜLÖP  
SEMMELWEIS PASSED AWAY***Ivana Fratrić (1,2)*(1) INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU DECE I OMLADINE VOJVODINE, NOVI SAD, (2)  
MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U NOVOM SADU, NOVI SAD

**Sažetak:** Ignac Filip Semelvajs (Ignac Fülöp Semmelweis, 1818-1865), poznat u istoriji kao „spasitelj majki”, napravio je preokret u istoriji bolničkih infekcija. Semelvajsov životni cilj bio je traganje za potencijalnim uzrokom i kontrolom visoke stope smrtnosti od puerperalne groznice. Ignac Semelvajs bio je jedan od prvih naučnika koji je koristio formalno prikupljanje podataka i statistiku da bi testirao svoje prepostavke. Metodom opservacije on je postavio nekoliko hipoteza. Prva od njih bila je da pol utiče na ishod porođaja, tj. na višu stopu mortaliteta od puerperalne groznice. Semelvajs je brzo odbacio ovu hipotezu jer je stopa smrtnosti od puerperalne groznice bila identična onoj pre pomenute podele. Druga hipoteza, da prenatranost i gužva utiču na visoke stope obolevanja i smrtnosti porodilja na Prvoj klinici, detaljnijm proučavanjem takođe je odbačena. Tada se rađa nova hipoteza Semelvajsa. Da li strah od smrti i nelagodnost prilikom pregleda od strane muškaraca utiče na visoku smrtnost porodilja? Pažljivo je razmatrao tehniku korišćenu prilikom porođaja. Semelvajs je uveo upotrebu lateralne pozicije porodilja tokom porođaja, ali je mortalitet i dalje ostao nepromenjen. Kako je Semelvajs zapazio, žene koje su se porađale na ulici imale su znatno manji rizik obolevanja od puerperalne groznice u odnosu na žene koje su se porađale u bolnici. Tada se kod Semelvajsa rodila ideja da se radi o endemskoj bolesti. U narednih nekoliko godina Semelvajs je ispitivao hipoteze grubog pregleda studenata medicine, te da li strana sveta prema kojoj je okrenut krevet ima uticaja na pojavu puerperalne groznice, uzimajući u obzir uticaj hladnog vazduha kao uzročnika puerperalne sepse kod porodilja čiji su kreveti bili okrenuti ka severu, zatim uticaj stranih studenata na pojavu puerperalne groznice. Statističkom analizom broja porođaja i smrti porodilja na odeljenju Prve klinike tokom 1846. i 1847. zapazio je nagli pad broja smrtnih slučajeva, što će kasnije biti jasna posledica smanjenog broja autopsija od strane asistenata koji su nakon toga pregledali porodilje. Semelvajsu se rodila ideja da je uzrok smrti velikog broja porodilja nešto što se prenosi rukama, čestice koje je on nazvao „otrov sa kadavera”. Semelvajs objavljuje hipotezu o prenosu ovih čestica u krvotok ubodom noža kod patologa, anatoma i hirurga, odnosno vaginalnim pregledom od strane studenata i lekara koji su dolazili iz obdukcione sale. Takođe zapaža visoku smrtnost kod porodilja koje su bile pregledane u isto vreme kada i porodilje koje su imale ulcerozne promene na nogama sa gnojenjem. S obzirom na činjenicu da nije mogao zabraniti odlazak u obdukcione sale lekarima i studentima, Semelvajs uvodi pranje i dezinfekciju ruku kalcijum-hipohloritom, kao nove principe profilakse, što značajno smanjuje obolevanje i umiranje porodilja. Ovim eksperimentom Semelvajs dokazuje svoju hipotezu o otrovnim česticama. Značaj Semelvajsovog otkrića ostao je neprepozнат за vreme njegovog života, pa će ga tek posle smrti prozvati „spasitelj majki”.

**Ključne reči:** Semelvajs, hipoteze, puerperalna grozna

**Summary:** Ignac Fülöp Semmelweis (1818-1865) made a turnover in the history of hospital infections. His life's aim was to find the cause and to control high rate of mortality from puerperal fever. Semmelweis was one of the first scientists to use formal collecting of information and statistics to test his hypotheses. Using observation, he set several hypotheses. His first hypothesis indicated that the gender of the person doing delivery can cause different mortality rates from puerperal fever. Semmelweis soon abandoned this hypothesis which led to a different one – overcrowding increases the mortality rate of puerperal fever. With further studies he abandoned this hypothesis, too, and set another one. Did the fear of death and discomfort during examination and delivery done by men have the effect on mortality rates? He considered the delivery technique and introduced the use of lateral position for all deliveries, but mortality rate remained the same. Semmelweis noticed that women who delivered their child on the street had lower mortality rate than the women who delivered in hospital. At that time he got the idea that it was due to endemic disease. In the next several years,

**Adresa autora:** Ivana Fratrić, Slobodana Bajića 44/37, 21000 Novi Sad; Srbija;

E-mail: [ivana.fratric@gmail.com](mailto:ivana.fratric@gmail.com)

Rad primljen: 18. 2. 2014. Rad prihvaćen: 28. 3. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

Semmelweis tried to verify several hypotheses: did the rough examinations done by medical students raise the mortality rate, did the orientation of the bed with respect to East, West, North, or South affect the mortality rate from puerperal fever due to cold wind from the north, did examinations performed by foreign medical students affect the mortality rate? None of these hypotheses were verified. Statistical analysis of the number of deliveries and mortality rates showed a lower mortality rate during December 1846 and January, February and March of 1847, which was later attributed to the lower rate of autopsies done by medical students who later did the examinations of women in labour. At that time Semmelweis came to another hypothesis: The cause of high mortality rate was something that could transfer on hands, which he called "Poison from cadaver". He soon announced the hypothesis of transferring these particles into the bloodstream by stabbing themselves during autopsies or surgeries and during vaginal examination done by medical students and doctors after they worked on cadavers. At the same time he noticed high mortality rates in the women who were examined at the same time as the women who had ulcers on their legs with pus. Considering the fact that he could not forbid medical students to do examinations on women in labour right after their pathology class on autopsies, he introduced the hand hygiene and disinfection with calcium-hypochlorite as a way of prophylaxis, which significantly decreased the mortality rate from puerperal fever. By doing this experiment Semmelweis proved his hypothesis that puerperal fever is caused by particles that spread from cadaver. The importance of Semmelweis's discovery remained unrecognized during his life. It was only after his death that he became known as "savior of mothers".

**Key words:** Semmelweis, hypothesis, puerperal fever

Bolničke infekcije predstavljaju veliki problem u čitavom svetu. To su infekcije koje nastaju kod bolesnika i osoblja u bolnici ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi, a koje nisu bile prisutne, niti je bolesnik bio u periodu inkubacije prilikom prijema u bolnicu ili neku drugu zdravstvenu ustanovu [1]. Dok se nerazvijene zemlje još uvek bore sa obezbeđivanjem osnovnih uslova rada u bolnicama, u razvijenim zemljama se u drugoj polovini prošlog veka pristupilo sistematičnom praćenju i organizovanom rešavanju ovog problema. Problem bolničkih infekcija javio se uvođenjem institucije bolničkog lečenja. Pre 150 godina infekcije operativnog mesta bile su tako česte da se gnojenje operativnog mesta smatralo pozitivnom reakcijom organizma na povredu i pored toga što je dve trećine amputacija ekstremita imalo smrtni ishod zbog infekcija [2]. O uzrocima i načinima širenja bolničkih infekcija znalo se malo, a o dezinfekciji, sterilizaciji, aseptičkim tehnikama gotovo ništa.

Preokret u istoriji bolničkih infekcija napravio je mađarski lekar nemačkog porekla Ignac Filip Semelvajs (Ignác Fülöp Semmelweis, 1818-1865) - slika 1.

Rođen je u Budimu kao peto od desetoro dece Jozefa i Terezije Miler Semelvajs. Započete studije prava, protiv očeve volje, zamjenio je studijama medicine u Pešti i Beču, gde je 1844. godine, sa 25 godina diplomirao i postao doktor medicine. Kasnije te godine dobija master diplomu iz oblasti akušerstva i od tada posvećuje svoj život nauci i praktičnom radu u oblasti akušerstva [4, 5]. Iste godine prijavljuje se za rad na akušerskom odeljenju u Opštoj bolnici u Beču (Das allgemeine Krankenhaus) koju je osnovala Marija Terezija



Slika 1. Ignác Fülöp Semmelweis [3]

1763. godine. Bolnica u Beču postala je najveća akušerska bolnica na svetu. Tadašnji rukovodilac bolnice bio je Johann Lucas Boér, najsposobniji akušer svoga vremena, pionir „prirodnog metoda“, koji je iz Engleske doneo uverenje o kontagioznosti peurperalne groznicice i uveo bojažljivu negu, čistoću, pranje ruku, izolaciju septičnih pacijenata i vežbe studenata na fantomu, a ne na lešu. Time je smanjena smrtnost porodilja na ispod 1%. Međutim, bio je primoran da podnese ostavku, a na njegovo mesto postavljen je dvorski miljenik, profesor doktor Johann Klein koji je sve novouvedene mere odbacio kao nepotrebne i ponižavajuće. Smrtnost porodilja se odmah povećala na 8%, a povremeno i na 18%. Akušerska bolnica postala je noćna mora za upravu bolnice, a porodilje su je bukvalno izbegavale. Žene su se radije porađale na ulici na putu do bolnice, nego u bolnici. Iznenedajuće, stopa smrtnosti među porodiljama koje su se porodile na ulici bila je niža u poređenju sa stopom smrtnosti porodilja u bolnici. James Simpson (1811-1870), vrhunski

ginekolog i akušer u Velikoj Britaniji, poreklom Škot, poznat u istoriji medicine kao osoba koja uvodi hloroform kao anestetik u širu upotrebu, ukazuje na postojanje „endemske puerperalne groznice u Beču”.

Semelvajs je, kao mlađi lekar na obaveznoj praksi u Univerzitetskoj bolnici u Beču 1847. godine, bio zgrožen visokom smrtnošću poreklom od puerperalne groznice i traganje za potencijalnim uzrokom i kontrolom ove nemilosrdne bolesti postalo je njegov životni cilj. Ignac Semelvajs bio je jedan od prvih naučnika koji je koristio formalno prikupljanje podataka i statistiku da bi testirao hipotezu [6]. Iako njegova statistika nije na zavidnom nivou, mnogi statističari evaluirali su podatke koje je prikupio i potvrdili tačnost Semelvajsovih rezultata. Pažljivim razmatranjem broja umrlih pacijentkinja od puerperalne groznice u periodu 1841-1846. godine u Univerzitetskoj bolnici u Beču, gde se godišnje obavljalo oko 3000 porođaja, Semelvajs uočava značajno veću smrtnost od puerperalne groznice u porodilištu gde su radili lekari i studenti (Prva klinika), u odnosu na porodilište gde su porođaj obavljale babice (Druga klinika) [6]. U nadi da će pronaći odgovor na pitanje šta tačno uzrokuje veću smrtnost porodilja u Prvoj klinici u odnosu na Drugu, Semelvajs je detaljno proučavao sve faktore u ove dve klinike. Do 1840. godine, studenti muškog i ženskog pola podjednako su raspoređivani u obe klinike. Međutim, odlukom koja stupa na snagu 27. 10. 1840. godine strogo je određeno da isključivo studenti borave u Prvoj klinici, a studentkinje su praksu obavljale isključivo u Drugoj klinici.

Hipotezu da pol utiče na ishod porođaja, tj. na višu stopu mortaliteta od puerperalne groznice, Semelvajs je brzo odbacio jer je stopa smrtnosti od puerperalne groznice bila identična onoj pre pomenute podele. Zatim je proučavao kada se obavlja prijem u ove dve klinike: Prva klinika primala je pacijentkinje od 16h u ponedeljak do 16h narednog dana. Zatim je prijeme preuzimala Druga klinika u narednih 24h, a isti mehanizam je ponavljan do petka u 16h kada je Prva klinika preuzimala sve prijeme do nedelje u 16h. Semelvajs zaključuje da je Prva klinika godišnje radila 52 dana više od Druge klinike, što je rezultovalo hipotezom da prenaratpanost i gužva utiču na visoke stope obolevanja i smrtnosti porodilja na Prvoj klinici. Međutim, detaljnijim proučavanjem Semelvajs je utvrdio da je veći broj pacijentkinja priman upravo na Drugu kliniku, najvećim delom kao rezultat očajnih napora porodilja da izbegnu dolazak na ozloglašenu Prvu kliniku.

Tada se rađa nova hipoteza Semelvajs. Da li strah od smrti i nelagodnost prilikom pregleda od strane muškaraca utiče na visoku smrtnost porodilja? Nakon proučavanja činjenice da veliki broj živorođene dece umire na isti način kao i njihove majke, odbacuje ovu hipotezu objašnjnjem da među novorođenim bebama sigurno ne vlada strah ili nelagodnost, pa samim tim ovi faktori nisu vodeći uzrok smrти porodilja. Pažljivo je razmatrao tehniku korišćenu prilikom porođaja. Posmatranjem porođaja u Prvoj klinici uočio je da su porodilje tokom akta porođaja pozicionirane na leđa, a u Drugoj klinici na bokovima. Semelvajs je uveo upotrebu lateralne pozicije porodilja tokom porođaja, ali je mortalitet u Prvoj klinici i dalje ostao nepromenjen. Detaljnim razmatranjem svih razlika, uključujući i one religiozne, zapazio je veću smrtnost među porodiljama sa produženim periodom dilatacije (prvorotke) na Prvoj klinici, dok podjednako produžen period dilatacije nije predstavljao rizik na Drugoj klinici. Zbog straha od smrti veliki broj porodilja odlučuje da se porodi na putu do bolnice, tzv. „porođaj na ulici”. Kako je Semelvajs zapazio, žene koje su se porađale na ulici imale su znatno manji rizik obolevanja od puerperalne groznice u odnosu na žene koje su se porađale u bolnici. Komisija zadužena za razjašnjavanje ovog problema pripisuje nastajanje puerperalne groznice epidemijskim uticajima koji su bili jasno opisani kao atmosfersko-kosmičke promene, koje se šire preko čitavog grada i izazivaju puerperalnu sepsu porodilja na klinikama. Semelvajs se pitao kako ti slučajevi pogadaju samo Prvu kliniku, a retko se dešavaju u gradu Beču ili njegovoj okolini, što ga je navelo na razmišljanje da se radi o endemskoj bolesti.

Nedugo zatim, komisija ispituje hipotezu grubog pregleda studenata medicine. Semelvajs u opovrgavanju ove hipoteze navodi da je ista tehnika korišćena i u Drugoj klinici, te da znatno veće povrede nastaju tokom prirodnog porođaja. Semelvajs je proučavao hipotezu o tome da li strana sveta prema kojoj je okrenut krevet ima uticaja na pojavu puerperalne groznice, uzimajući u obzir uticaj hladnog vazduha kao uzročnika puerperalne sepsе kod porodilja čiji su kreveti bili okrenuti ka severu.

Ubrzo odbacuje ovu hipotezu i počinje da razmatra uticaj stranih studenata na pojavu puerperalne groznice. Povod tome bila je činjenica strani studenti, koji borave na praksi u Opštoj bolnici u Beču, zbog skraćenog boravka koji je uglavnom iznosio samo dva meseca, moraju da obave praksu iz više predmeta istovremeno, za razliku od domaćih studenata koji su tokom

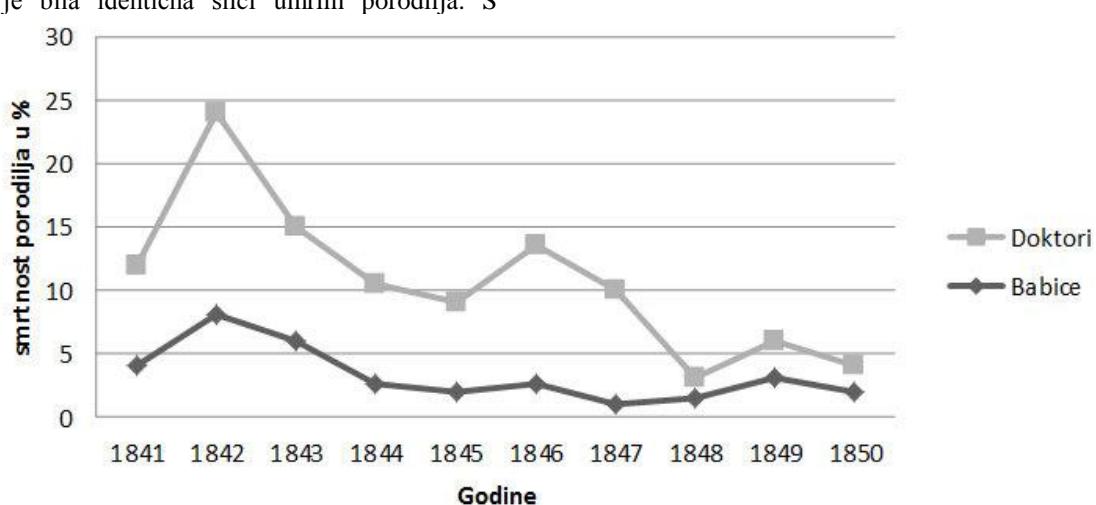
boravka na odeljenju akušerstva obavljali samo tu vrstu prakse. Statističkom analizom broja porođaja i smrти porodilja na odeljenju Prve klinike tokom 1846 i 1847. zapaža se nagli pad broja smrtnih slučajeva u decembru 1846. (16 smrtnih slučajeva, 298 porođaja, 5,37%) zatim tokom januara (10 smrtnih slučajeva od 311 porođaja, 3,21%), februara (6 smrtnih slučajeva od 912 porođaja, 1,92%) i marta 1847. godine (11 smrtnih slučajeva, 305 porođaja, 3,60%), što će kasnije biti jasna posledica smanjenog broja autopsija od strane asistenata koji su nakon toga pregledali porodilje [7]. Naime, na Prvoj klinici bile su obavezne dve vizite. U jutarnjoj viziti su učestvovali profesori i studenti, a u poslepodnevnoj viziti asistenti i studenti. Asistenti su dolazili iz obdukcione sale i redom pregledali sve porodilje, što je bila obaveza i studenata.

Nedugo nakon smrti dragog kolege, dr Jakob Kolletschka, profesora sudske medicine na Univerzitetskoj bolnici u Beču, Semelvajs dolazi do zaključka da je za puerperalnu groznicu odgovorno „nešto što se prenosi rukama”. Naime, profesor Kolletschka tokom izvođenja vežbi iz sudske medicine, zadobio je povredu prsta nožem od strane studenta koji je izvodio autopsiju. Nakon toga oboleo je od limfadenitisa i flebitisa gornjeg ekstremiteta. Kao uzrok smrti profesora Kolletschka navode se bilateralni pleuritis, peritonitis, perikarditis i meningitis. Od davnina piemija je bila strašni neprijatelj svih anatoma, patologa, hirurga i ostalih koji su obavljali disekcije. Vesti o smrti svog dobrog prijatelja Semelvajs je primio u Veneciji gde je otišao 2. 3. 1847. godine, da pobegne od problema visokog mortaliteta porodilja koji ga je proganjao. Danima je Semelvajs mučila slika bolesti dr Kolletschka koja je bila identična slici umrlih porodilja. S

obzirom na činjenicu da se u to vreme nije znalo za mikroorganizme, Semelvaju se rodila ideja da je uzrok smrti njegovog prijatelja i velikog broja porodilja nešto što se prenosi rukama, čestice koje on naziva „otrov sa kadavera”.

Semelvajs objavljuje hipotezu o prenosu ovih čestica u krvotok ubodom noža kod patologa, anatoma i hirurga, odnosno vaginalnim pregledom od strane studenata i lekara koji su dolazili iz obdukcione sale. Takođe, zapaža visoku smrtnost kod porodilja koje su bile pregledane u isto vreme kada i porodilje koje su imale ulcerozne promene na nogama sa gnojenjem. S obzirom na činjenicu da nije mogao zabraniti odlazak u obdukcione sale lekarima i studentima, on uvodi pranje i dezinfekciju ruku kalcijum-hipohloritom, kao nove principe profilakse, što značajno smanjuje obolevanje i umiranje porodilja. Ovim eksperimentom Semelvajs dokazuje svoju hipotezu o „otrovu sa kadavera”.

Kako je miris iz obdukcione sale bio veoma intenzivan, Semelvajs je prepostavio da sapun i voda neće uspeti da ga u potpunosti uklone. Kalcijum-hipohlorit je bio izrazito efikasan u otklanjanju neprijatnih mirisa, te ga je Semelvajs predložio kao metod uklanjanja „otrova sa kadavera” u maju 1847. godine. Nakon godinu dana od uvođenja dezinfekcije ruku kalcijum-hipohloritom, 1848. godine, 45 od 3556 porodilja umrlo je od puerperalne groznice u nastavnoj bazi gde su porođaj obavljali lekari i studenti, te je specifični mortalitet od puerperalne groznice iznosio 1,27%. Na odeljenju gde su porođaj radile babice, tokom istog vremenskog perioda, 43 porodilja je preminulo od ukupno 3219, odnosno specifični mortalitet od puerperalne groznice na ovom odeljenju iznosio je 1,34% [7].



Slika 2. Specifični mortalitet od puerperalne groznice u Opštoj bolnici u Beču tokom godina [7]

Ovi rezultati bili su značajna potvrda Semelvajsove hipoteze. Uprkos ovako važnom otkriću, načelnik odeljenja za ginekologiju i akušerstvo, profesor Klajn, strogo se protivio Semelvajsovim predlozima da zabrani studentima koji dolaze na odeljenje akušerstva boravak u obdupcionoj sali. Kada je Semelvajsu istekao ugovor o radu, marta 1849. godine, profesor Klajn odbio je da mu produži ugovor. Frustriran ovom odlukom, Semelvajs odlazi u Budimpeštu, gde 1850. godine prihvata mesto primarijusa akušera u bolnici St. Rochus u Pešti. Tamo nastavlja šestogodišnju studiju (1850-1856) svoje hipoteze, a stopa smrtnosti od 0,85% bila je najniža do tada na akušerskom odeljenju na kojem je puerperalna groznica bila značajan uzrok smrtnog ishoda kod porodilja. Zvanje profesora dobija 1855. godine na Univerzitetu u Pešti. I ovde svoje ideje sprovodi uz velike probleme: pranje bolničke posteljine je rešio tako što je prljave čaršave bacio na sto upravnika bolnice, von Tandlera. Na njegovom odeljenju stopa smrtnosti od puerperalne groznicе opada na 0,39% što se smatralo najnižom stopom smrtnosti od puerperalne groznicе u Evropi [6, 8].

Značaj Semelvajsovog otkrića ostao je neprepoznat za vreme njegovog života, pa Semelvajsa tek posle smrti nazivaju „spasiteljem majki“. Na žalost, Semelvajs nije lično publikovao svoja otkrića do 1861. godine, kada je na 543 strane objavio svoje remek-delо pod naslovom: „Etologija, pojам и профилакса бабине гроznice“. Ova monografija dokumentovala je četvrtaestogodišnji Semelvajsov rad, ali je ostala nezapažena i odbačena od strane poznatih doktora i vrhunskih stručnjaka u ovoj oblasti. Semelvajsov um dugo je bio preokupiran pronalaženjem etiologije i prevencije babinje groznicе, što je rezultovalo pojavom ekscentričnog ponašanja zbog čega je primljen na lečenje u psihijatrijsku bolnicu. Pri prijemu konstatovana je inficirana rana na vrhu prsta desne šake. Dve nedelje posle prijema u psihijatrijsku bolnicu u blizini Beča, umro je čovek koji je postmortalno postao poznat kao „spasitelj majki“ [9]. Ironično, uzrok Semelvajsove smrti i smrti njegovog dobrog prijatelja dr Kolletschka, koja je doprinela rešavanju misterije puerperalne groznicе, bila je sepsa puerperalnog tipa!

Značaj Semelvajsove hipoteze, kao prethodnika Pastera i Listera, bila je u njegovoj doktrini da se puerperalna groznica širi putem krvi, tj. da se radi o septikemiji koju uzrokuje „čestica“ koju je moguće uništiti primenom antiseptika.

Nesto kasnije, 1867. godine, engleski hirurg Džozef Lister, sledeći Pasterovu hipotezu da mikroorganizmi ne uzrokuju samo fermentaciju i

truljenje, već i supuraciju (gnojenje) tkiva, uvodi antiseptičke principe, koristeći i karbolnu kiselinu u operacionoj sali. Sudeći po rečima dr Roux-a, pravi uzrok puerperalne groznicе otkriven je 11. 3. 1879. godine. Toga dana Paster je na Univerzitetu u Parizu tokom diskusije o puerperalnoj grozniци ukazao da uzročnike prenosi medicinsko osoblje sa bolesne na zdrave žene. Kako je vladala sumnja da se pravi uzročnik puerperalne groznicе nikada neće otkriti, Paster je otisao do table na kojoj je nacrtao dijagram organizama koji formiraju lance (danas poznate mikroskopske osobine roda *Streptococcus*) i rekao: „Evo, ovako izgleda!“ Prisutni su bili iznenadeni ovim ubedljivim izlaganjem koje dolazi od strane osobe koja prvi put stupa na jedno bolničko odeljenje, a istovremeno zahteva da se sva posteljina steriliše. Ovo je okončalo potragu za uzročnikom i prevencijom puerperalne groznicе.

Krajem 1889. godine, uvedene su prvi put u istoriji medicine gumene rukavice u operativni hirurški rad. Iako u prvo vreme nije shvaćen pravi značaj ove inovacije, rukavice su veoma brzo ušle u opštu hiruršku praksu i pokazale se kao otkriće od ogromnog značaja za razvoj asepsе i aseptičkog rada koji je omogućio dalji nesmetan razvoj hirurgije uopšte.

Otkriće antisepsе pripada malom broju otkrića u medicini koja su iz osnova menjala medicinske tokove i imala najveći civilizacijski značaj. U isto vreme, dobar su primer kako se teško dolazi do otkrića i kako se ona još teže prihvataju.

Semelvajsov rad je, za tadašnje vreme, nesvakidašnji primer pažljivog prikupljanja podataka, analize razlika u stopama mortaliteta i morbiditeta u različitim delovima klinike, razumnog razmatranja nekih karakteristika pomoću kojih bi se te razlike mogle objasniti i na kraju same demonstracije da uvođenjem dezinfekcije ruku zdravstvenog osoblja, hipoteza koju je postavio, može biti prihvaćena. „Semelvajsov efekat“ danas je metafora za tendenciju da se refleksno odbijaju nova saznanja ili dokazi jer protivreče postojećim normama, verovanjima ili paradigmama.

#### LITERATURA

- Šuljagić V, Marković-Denić Lj. Bolničke infekcije - problem savremene medicine. Vojnosanit. Pregl. 2005; 62 (7-8): 569-73.
- Wheeler ES. The development of antiseptic surgery. Am J. Surg. 1974; 127 (5): 573-9.
- Zeno.org [homepage on the Internet], cited 2014 February 16. Available from: <http://www.zeno.org/Pages-1901/I/Pa000530>
- Ignjatović M. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865). Vojnosanit Pregl. 2005; 62(12): 945-7.

- 
5. Sinclair W. Semmelweis: his life and doctrine. Manchester: Manchester University Press; 1909.
  6. Loudon I. Semmelweis and his thesis. J R Soc Med. 2005 December; 98 (12): 555.
  7. Academic.ru [homepage on the Internet], cited February 16. Available from: <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/46262>
  8. Shorter E. Ignaz Semmelweis: The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever. Med Hist. 1984 July; 28( 3): 334.
  9. Best M, Neuhauser D. Heroes and martyrs of quality and safety – Ignaz Semmelweis and the birth od infection control. Qual Saf Health Care. 2004; 13: 233-4.

## HIGIJENSKE USTANOVE NA PODRUČJU TIMOČKE KRAJINE IZMEĐU DVA RATA

### MEDICAL INSTITUTIONS IN THE TIMOK REGION BETWEEN TWO WARS

Dr Petar Paunović, *Higijenske ustanove na području Timočke oblasti između I i II svetskog rata – studija*, Bor: Qwerty, 2014.

*Božidar Blagojević*

Dr Petar Paunović, učitelj zdravlja



HIGIJENSKE USTANOVE NA PODRUČJU  
TIMOČKE OBLASTI IZMEĐU  
I I SVETSKOG RATA  
- studija -



Knjiga *Higijenske ustanove na području Timočke oblasti između I i II svetskog rata – studija*, koju je doktor Petar Paunović sačinio, sastoji se iz dva dela: „Život i zdravlje stanovništva” i „Dom narodnog zdravlja u Zaječaru – Centar preventivne medicine Timočke oblasti”. Studija je zasnovana na obimnom istraživanju primarnih izvora, nastalih između dva svetska rata, uz korišćenje literature, naučnih i stručnih dela i radova. Kao dobar poznavalač istorije zdravstva, koristeći se hronološkom metodologijom, dr Paunović je uspeo da javnosti predstavi zanimljivo štivo iz domena zdravstvene zaštite i kulture. U prvom delu: „Život i zdravlje stanovništva”, obrađuje se Timočka oblast, zemljишte i klima, i o njima se daju osnovne karakteristike uslovljene geografskim položajem i zemljишnim tlom,

njegovom konfiguracijom i pedološkim sastavom. Autor zatim piše o stanovništvu koristeći tadašnju administrativnu teritorijalnu podelu. Statistički se iznosi koliko je bilo stanovnika u godinama između dva svetska rata 1921, 1925. i 1931. godine za tadašnje srezove: boljevački, brzopalanački, zaglavski, zaječarski, ključki, negotinski i porečki. Govori se i o kretanju nataliteta i mortaliteta na području Moravske banovine prema popisu iz 1931. godine, kao i o drugim podacima, iskazanim u brojkama – statistički, što autorov rad, analiziranjem brojeva, čini egzaktnijim i uverljivijim. Dr Paunović piše i o kulturi stanovništva, potencirajući, pre svega, zdravstvenu kulturu, koju stavlja u kontekst unapređenja narodnog zdravlja, borbu za zdravlje, u koju uključuje i odnos prema užoj i široj okolini, kako unutar gradskih, tako i seoskih urbanih naselja, u kojima odnos prema ishrani i vodi ima prioritetan značaj, i tu se navode, kao veoma značajan faktor za zdravlje stanovništva, kuće za stanovanje, odevanje, lična higijena, odmor i dokolica, ne zaboravljujući da ukaže i na značaj koji može da bude različit u zavisnosti od obrazovanja i kulture stanovništva: verovanje i religijsko uverenje, razni običaji, nadrilekarstvo i druge pojave. Na kraju ovog poglavlja govori se o braku, potencirajući da je u Timočkoj krajini između dva svetska rata dolazilo do stupanja u prerane brakove, maloletničke, što je itekako imalo velike posledice za zdravlje, utoliko više što ti brakovi u većini slučajeva nisu sklopljeni iz ljubavi, već dogовором starijih, često iz interesa. Autor nije ispustio da pomene posledice koje se javljaju prilikom trudnoće i pobačaja, naročito kada je u pitanju pobačaj koji je obavljen kod neukih baba ili drugih nadrilekara, koji se često fatalno završavao.

Na kraju ovog dela dr Paunović piše i o vašarima i pijacama, koji su imali ne samo ekonomski, već i zabavno-rekreativni značaj: da je stanovništvo živilo za vašare i od vašara, da je boravak na vašarima donosio i određene posledice koje su se manifestovale kroz razne oblike njihovog zdravstvenog i mentalnog stanja.

U drugom delu studije, „Dom zdravlja u Zaječaru – Centar preventivne medicine Timočke oblasti”, doktor Petar Paunović piše o smernicama nacionalne politike u domenu zdravstvene zaštite, ukazujući da su osnove postavili dr Andreja Štampar i dr Milan Jovanović „Batut”, koji su nastojali da se u zemlji otvaraju tzv. Higijenske ustanove, čiji bi sadržaj rada bili: porodice, škole i naselja. Pominju se i higijenske ustanove: bakteriološke stanice po Srbiji, sa tačno naznačenim godinama i imenima mesta, zatim njihova osnovna delatnost rada, transformacije, organizacione i radne prirode. Autor ne zaboravlja da navede, taksativno, poslove kojima su se ove ustanove bavile, načine lečenja, lekare koji su u tim ustanovama radili i borbu protiv zaraznih bolesti, od kojih navodi: pegavac, šarlah, velike boginje, trbušni tifus, dizenteriju, sifilis i druge. Dr Paunović i ovde koristi statističke podatke koji govore o obolelim i izlečenim pacijentima, broju stanovnika po opštinama, strukturi materijala pregledanih u laboratorijama Doma narodnog

zdravlja u Zaječaru, pregled bakteriološkog rada kod važnijih i češćih oboljenja, pregled vakcinisanih protiv variole po srezovima i drugo, čineći ih što egzaktnijim: preglednim, uporednim i jasnim.

Aktivnost ovih ustanova u domenu zdravstvenog prosvećivanja nije izostala. Autor navodi da su se njihove aktivnosti na zdravstvenom prosvećivanju odvijale u naseljima: selima i školama, navodeći teme – bolesti o kojima je bilo reči, lekare koji su se ovim poslovima bavili i probleme sa kojim su se u radu susretali. Pri kraju rada, dr Paunović piše o osnivanju zdravstvenih zadruga, njihovom funkcionisanju kao vanbolničkim zdravstvenim asocijacijama koje deluju pod kontrolom Centralnog higijenskog zavoda u Beogradu i sarađuju sa Domom narodnog zdravlja, navodeći lekare koji su u njima radili i koliki su doprinos dali na zdravstvenom prosvećivanju stanovništva, izlečenju obolelih na selu i suzbijanju opakih zaraznih bolesti.

## ***UPUTSTVO SARADNICIMA***

Timočki medicinski glasnik objavljuje naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine koji nisu prethodno objavljeni i one koji nisu istovremeno podneti za objavljivanje u drugom časopisu. 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. Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuverskim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIO-MEDICAL 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. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim vebajtovima, uključujući i vebajt ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org), kao i na [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://www.tmg.org.rs/saradn.htm)

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com) ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik  
Zdravstveni centar Zaječar  
Rasadnička bb  
19000 Zaječar

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 (formular možete preuzeti na sajtu [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)), 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 honoriju.**

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 poravnjani 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. Prihvatlji 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. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:

paunkovictext.doc  
paunkovicslika1.gif  
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici 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 Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u pravnom 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 [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)

#### **OBIM RUKOPISA**

*Originalni rad* je sistematski obavljen 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* rasvetjava 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* rasvetjavaju 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 različitim medicinskim 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 objavljaju 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, pre-

gleđni 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 izbjeći 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 brojne istorije bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

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

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

**PRILOZI UZ TEKST**

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

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

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštore 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 pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojšavljević N et al. Eponimi i epilepsija. Srpski Arh Celok Lek 1996;124:217-221.

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.

**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.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodializu. 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 časopisu na internetu:**

Abood 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/Watch.htm>

**Monografija na internet:**

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/>.

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

**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>

# TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

---

---



Rene Magritte, 1938

## Rene Magrit

*Lažno ogledalo (Le Faux Miroir)*, 1928.

Ulje na platnu, 54x80,4cm

Museum of Modern Art, New York, USA

Lažno ogledalo nam predstavlja ogromno oko bez trepavica čija dužica gotovo magički oslikava nebo prošarano oblacima, dok se u samom središtu oka (ali i slike) nalazi mat crn krug koji predstavlja zenicu oka.

Već samim nazivom, Rene Magrit nam ukazuje na svoje nadrealističko ubedjenje koje se susreće u gotovo svim njegovim delima. Jukstapozicija, kontrast i kontradiktornost neke su od osnovnih osobina njegovog slikarstva i često su pristune u njegovim delima. Poučeni životnim

iskustvom, mi ipak verujemo u poslovicu da su *oči ogledalo duše* i očekujemo da oko predstavlja portal koji će nas odvesti u dubinu bića čiji deo predstavlja. Oko u *Lažnom ogledalu* čini upravo suprotno – ono nam pokazuje ono što se nalazi spolja i što svako od nas vidi: nebo.

Magrit je bio slikar ideja, vidljivih misli radije nego opipljivih predmeta. Iako je posedovao tehničke veštine slikanja, u svojoj izolovanosti vršio je eksprime koji su bili svesno drugačiji od svega što je znao o slikarstvu. Na ovaj način mogao je osetiti zadovoljstvo slobode u slikanju vrlo nekonvencionalnih slika koje neretko srećemo u nadrealističkom slikarstvu. Nadrealisti su problematizovali pojam vida, tačnije spoljašnjeg vida. Smatrali su da je optički vid ograničen: činjenica da nešto možemo videti ne čini ga stvarnim. S druge strane, unutrašnji vid, halucinacije, snovi u nadrealističkom svetu jednako su stvarni koliko i spoljašnje, vidljive pojave. *Lažno ogledalo* preispituje upravo pojam vida. Ono, na neki način, predstavlja svevideće oko, dok istovremeno velika crna tačka u središtu kao da predstavlja kraj vidika.

Sam naziv dela *Lažno ogledalo* ukazuje na preispitivanje optičkog vida i navodi nas na razmišljanje o razlikama između oka i ogledala: da li je oko zaista ogledalo duše kao što kaže poslovica? Da li oko reflektuje nebo poput ogledala? Da li oko možemo uopšte posmatrati kao ogledalo? Razmišljajući o mnogobrojnim pitanjima koja naviru iz *Lažnog ogledala* uočavamo razlike između oka i ogledala, uviđajući da ogledalo pruža mehanički odraz, dok je oko uvek selektivno, uvek subjektivno po pitanju onoga što vidi.

Iznenadujući nas nebom koje nikako nismo očekivali da vidimo u oku, Magrit nas uvodi u svet nadrealističkog razmišljanja o sopstvenom postajanju i pogledu na svet koji nas okružuje. Posmatrajući oko koje posmatra nas dok nas istovremeno ne posmatra, postajemo deo Magritovog magičnog sveta u kome, vrlo često, stvari nisu onakve kakve se na prvi pogled čine.

Ada Vlajić  
Istoričar umetnosti