



Amadeo Modigliani
Autoportret, 1919. ulje na platnu
Muzej umetnosti u Sao Paulu, Brazil

YU ISSN 0350-2899

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TIMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/
EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR**

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

**POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/
ASSISTANT EDITOR**

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

**SEKRETARI UREDNIŠTVA/
EDITORIAL SECRETARIES**

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

**TEHNIČKI UREDNIK/
TECHNICAL EDITOR**

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prof. dr Slobodan Ilić /MD, PhD/, Niš
Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim dr sci. med. Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar
Ada Vlajić, Belgrade, art historian

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:
Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar
Engleski jezik/English language:
Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд



61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - 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

SADRŽAJ

ORIGINALNI RADOVI

<i>Blagica Radović</i> SOCIODEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE SPUTUM POZITIVNE I SPUTUM NEGATIVNE TUBERKULOZE PLUĆA	62
<i>Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać, Zoran Radojičić, Svetlana Žikić, Milenko Živanović</i> B TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA I TROPONIN T KAO NEZAVISNI PREDIKTORI KARDIOVASKULARNOG MORTALITETA BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM STADIJUMU HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI	69
<i>Veljko Vukićević, Velimir Miličković</i> STANJE UHRANJENOSTI DECE STARIJEG ŠKOLSKOG I SREDNJOŠKOLSKOG UZRASTA U APATINU.....	79

PREGLED LITERATURE

<i>Sonja Smiljić</i> DISFUNKCIJA VASKULARNOG I ENDOKARDNOG ENDOTELA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI	85
<i>Mileta Poskurica, Biserka Tirmenštajn Janković, Mina Poskurica, Đorđe Stevanović, Milenko Živanović, Aleksandar Petrović Nikolić, Dejan Petrović</i> SRČANA INSUFICIJENCIJA SA OČUVANOM EJEKCIJOM LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI	93

PRIKAZ SLUČAJA

<i>Anastasija Raščanin, Ivana Arandjelović, Mila Bastać, Dušan Bastać</i> NEOBIČNO POVOLJAN TOK HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD BOLESNIKA SA DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM I VEOMA NISKOM EJEKCIJOM LEVE KOMORE TOKOM TROIPOGODIŠNJEG PRAĆENJA.....	102
--	-----

ISTORIJA MEDICINE

<i>Marko Jeremić, Ana Vuković, Ninoslav Stanojlović, Dejan Marković</i> ISTORIJAT RAZVOJA APOTEKARSTVA U JAGODINI.....	110
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	117
<i>Ada Vlajić</i> PRIČA O SLICI.....	120

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- Blagica Radović*
 SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SMEAR-POSITIVE AND SMEAR-NEGATIVE
 PULMONARY TUBERCULOSIS..... 62
- Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać, Zoran Radojičić, Svetlana Žikić, Milenko Živanović*
 B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND TROPONIN T AS INDEPENDENT PREDICTORS OF
 CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE..... 69
- Veljko Vukićević, Velimir Miličković*
 NUTRITIONAL STATUS IN PRIMARY SCHOOL STUDENTS (UPPER GRADES) AND SECONDARY SCHOOL
 STUDENTS IN APATIN..... 79

REVIEW ARTICLE.

- Sonja Smiljić*
 VASCULAR AND ENDOCARDIAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HEART FAILURE 85
- Mileta Poskurica, Biserka Tirmenštajn Janković, Mina Poskurica, Đorđe Stevanović, Milenko Živanović,
 Aleksandar Petrović Nikolić, Dejan Petrović*
 HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS
 UNDERGOING HEMODIALYSIS..... 93

CASE REPORT

- Anastasija Raščanin, Ivana Arandjelović, Mila Bastać, Dušan Bastać*
 UNUSUALLY FAVORABLE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENT WITH DILATATIVE
 CARDIOMYOPATHY AND VERY LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION DURING THREE AND A
 HALF YEAR FOLLOW-UP 102

THE HISTORY OF MEDICINE

- Marko Jeremić, Ana Vuković, Ninoslav Stanojlović, Dejan Marković*
 HISTORY OF PHARMACY IN JAGODINA DISTRICT IN SERBIA..... 110

INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS..... 117

- Ada Vlajić*
 A STORY ABOUT THE PICTURE..... 120

RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2017

Bastać Dušan	Lović Branko
Belesnin Branko	Manojlović Snežana
Bjelaković Goran	Martinović Žarko
Bogavac Mirjana	Micić Dragan
Bulat Petar	Milenković Branislava
Čovičković Šternić Nadežda	Mitrović Slobodan
Ćuk Vladimir	Nikolić Maja
Cvejić Vesna	Pejčić Tatjana
Čvorović Vojkan	Pešić Srđan
Dikić Đorđević Ana	Ranković Žarko
Dimitrijević Milovan	Romić Predrag
Đorđević Nataša	Runić Slobodan
Đorđević Vidojko	Saravolac Siniša
Golubović Zoran	Šijački Ana
Hrnjica Sulejman	Spalević Ljiljana
Ignjatović Mile	Srzentić Snežana
Ilić Vekoslav	Stanić Ivica
Jakovljević Vladimir	Suvajdžić Vuković Nada
Joksimović Zoran	Todorović Jelisaveta
Kiralj Aleksandar	Trbojević Božo
Kitić Dušanka	Vasiljević Mladenko
Kocić Gordana	Veljković Radovan
Komazec Zoran	Vučetić Dušan
Kovačev Zavišić Branka	Žigić Dane
Krstić Zoran	Živić Saša
Legetić Branka	Živković Zorica
Lepšanović Lazar	Živojinović Vesna

UDK 616.24-002.5(497.115)"2012/2014"
314.114/.116:616.24-002.5(497.115)"2014/2015"
COBISS.SR-ID 247448332

ISSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 62-68.

SOCIODEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE SPUTUM POZITIVNE I SPUTUM NEGATIVNE TUBERKULOZE PLUĆA

SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SMEAR-POSITIVE AND SMEAR-NEGATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Blagica Radović

ODELJENJE PULMOLOGIJE, KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR KOSOVSKA MITROVICA, SRBIJA

Sažetak: Cilj našeg istraživanja bio je da prikazemo sociodemografske faktore i kliničke karakteristike kod obolelih od sputum negativne i sputum pozitivne tuberkuloze pluća. Metodologija: Prospektivnom studijom obuhvatili smo sve obolele od plućne tuberkuloze (N=43) lečene na odeljenju Pulmologije Kliničko-bolničkog centra u Kosovskoj Mitrovici u periodu od 2012. do 2014. godine. Rezultati: Od sputum negativne tuberkuloze lečeno je 15 (35%) obolelih. Sputum pozitivna tuberkuloza pluća bila je značajno češća kod osoba mlađe životne dobi ($p=0.05$), dok su osobe koje su starije od 50 godina podjednako obolevale od sputum pozitivne ili sputum negativne tuberkuloze. U odnosu na pol, mesto stanovanja i porodični status nije bilo razlike između obolelih. Značajno više obolelih od sputum negativne tuberkuloze pluća bilo je nižeg stepena obrazovanja ($p<0.001$). Kašalj i iskašljavanje su podjednako bili česti. Hemoptizije su bile češće kod sputum pozitivne tuberkuloze pluća ($p=0.08$). Noćno znojenje i malaksalost bili su jednako česti kod obe grupe obolelih. Anemija je bila značajno češća kod sputum negativne tuberkuloze ($p=0.037$). Nije postojala značajna razlika u radiografskim promenama između sputum negativne tuberkuloze i sputum pozitivne tuberkuloze pluća. Pridružene bolesti su jednako bile zastupljene kod obe grupe obolelih, osim hronične opstruktivne bolesti pluća od koje su češće bolovali pacijenti sa sputum pozitivnom tuberkulozom. Zaključak: Sputum negativna tuberkuloza pluća je bila zastupljena kod oko jedne trećine obolelih od tuberkuloze i češće su bolovale osobe starije od 50 godina sa nižim stepenom obrazovanja. Anemija je bila izražena kod sputum negativne tuberkuloze. Hemoptizije i hronična opstruktivna bolest pluća su bili češći kod sputum pozitivne tuberkuloze.

Ključne reči: sputum negativna tuberkuloza pluća, sociodemografski faktori, kliničke karakteristike

Summary: The aim of our study was to show socio-demographic factors and clinical characteristics in patients with smear negative and smear positive pulmonary tuberculosis. Methodology: The prospective study included all patients with Pulmonary tuberculosis (N = 43) treated at the Pulmonology Department of the Clinical Hospital Center in Kosovska Mitrovica during the study period 2012-2014. Results: 15 (35%) patients were treated for smear negative tuberculosis. Smear positive pulmonary tuberculosis was significantly more common in younger population ($p = 0.05$), while people above age 50 were equally infected with both smear positive and smear negative pulmonary tuberculosis. In relation to gender, place of residence and marital status there was no difference between the patients. Significantly more patients with smear negative pulmonary tuberculosis had lower level of education ($p < 0.001$). Cough and expectoration were equally frequent. Hemoptysis was more likely in smear positive pulmonary tuberculosis ($p = 0.08$). Night sweats and exhaustion were equally present in both groups of patients. Anemia was significantly more common at smear negative tuberculosis ($p = 0.037$) patients. There was no significant difference in the radiographic changes between smear negative tuberculosis and smear positive pulmonary tuberculosis. Concomitant diseases were equally present in both groups of patients, except chronic obstructive pulmonary disease which was more frequent in a group of patients with smear positive tuberculosis. Conclusion: Smear negative pulmonary tuberculosis was present in about one-third of tuberculosis patients and more frequently affected persons above age 50 with lower education. Anemia was widespread in smear negative tuberculosis patients. Hemoptysis and chronic obstructive pulmonary disease were more common at smear positive tuberculosis patients.

Adresa autora: Blagica Radović, Odeljenje pulmologije, Kliničko-bolnički centar Kosovska Mitrovica, Srbija.

E-mail: blagicaradovic64@gmail.com

Rad primljen: 18. 05. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15.10. 2017.

www.tmg.org.rs

Key words: smear negative pulmonary tuberculosis, socio-demographic factor, clinical characteristics

UVOD

Podaci Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i Evropskog centra za kontrolu bolesti ukazuju na smanjenje učestalosti oboljevanja od tuberkuloze (TB) [1]. U Republici Srbiji se registruje manje od 20 slučajeva na 100.000 stanovnika što predstavlja nisku stopu novoobolelih od tuberkuloze [2]. Istovremeno, Kosovo ima veću incidencu oboljevanja od tuberkuloze u odnosu na druge oblasti Balkana. Upoređeno sa drugim susednim područjima, kao što su Albanija ili Makedonija, incidenca tuberkuloze na Kosovu je dvostruko viša [3, 4].

Dijagnoza tuberkuloze pluća (TBC) se zasniva na karakterističnim respiratornim simptomima i znacima bolesti, laboratorijskim pokazateljima, pregledu sputuma direktnom baciloskopijom, kulturi bacila i radiografiji pluća. U zemljama sa lošijom zdravstvenom infrastrukturom, dijagnoza tuberkuloze pluća, posebno sputum negativne tuberkuloze (SNTBC), predstavlja poseban problem [5]. Skrining simptoma je ključna komponenta u borbi protiv tuberkuloze i jedna je od glavnih strategija za iskorenjivanje ove zarazne bolesti. U značajne simptome spada kašalj koji traje duže od 2 nedelje, produktivan kašalj, hemoptizije, povišena temperatura, noćno znojenje i gubitak težine [6]. Prepoznavanje simptoma ne zahteva skupu opremu i primenjuje se u svakodnevnoj lekarskoj praksi. Kašalj je glavni simptom tuberkuloze i smatra se pozitivnim ako traje duže od dve nedelje, a može biti praćen iskašljavanjem ili hemoptizijama. Produktivan kašalj je češći kod sputum pozitivne TBC (SPTBC) što je povezano sa 4 - 5 puta višim stepenom transmisije bolesti nego kod sputum negativne TBC [5]. Faktori rizika za obolevanje od TBC jesu neuhranjenost i nizak indeks telesne mase (ITM), pa su simptomi poput gubitka težine i apetita posebno značajni [7].

Neophodno je da se dijagnoza potvrdi na brz i sistematičan način pošto su navedeni simptomi i znaci indikativni za niz drugih respiratornih oboljenja. Uočavanje suspektnih simptoma obezbeđuje pravovremenu sumnju na postojanje bolesti, a daljom radiografijom pluća, kulturom i/ili identifikacijom pozitivnog nalaza sputuma na bacil Koha postavlja se dijagnoza. Analiza sputuma direktnom baciloskopijom trebalo bi da bude rutinska analiza kod svih

pacijenata koji imaju manifestne simptome za tuberkulozu pluća. Kasna dijagnoza TBC velikim delom utiče na nisku stopu pada incidence i vodi ka lošijem zdravstvenom ishodu [7].

Socijalno ekonomski razlozi (mesto stanovanja, zanimanje) kao i navike (pušenje, konzumacija alkohola i droga) ostali su podjednako značajni faktori rizika [8]. Takođe, pušenje, konzumacija alkohola i neuhranjenost mogu uticati na aktivaciju latentne u aktivnu formu tuberkuloze. Socijalni i klinički razlozi neuspeha terapije tuberkulostaticima posledica su pušenja i alkoholizma [9, 10]. Neuspešnost lečenja ima uticaj na samog pacijenta, ali i na javno zdravlje. Zato treba obratiti pažnju na rizične grupe odgovorne za širenje infekcije tuberkuloze.

U savremenom društvu sa popravljanim životnog standarda povećao se broj obolelih od bolesti kardiovaskularnog sistema, diabetesa ili opstruktivne bolesti pluća. Pridružene bolesti održavaju trend oboljevanja od TBC koja je danas češća kod starijih osoba [11, 12].

Cilj našeg istraživanja bio je analiza sociodemografskih faktora i kliničkih karakteristika obolelih od sputum negativne i sputum pozitivne tuberkuloze pluća.

Metodologija

Prospektivna studija je sprovedena na Odeljenju pulmologije Kliničko-bolničkog centra u Kosovskoj Mitrovici, referentnoj ustanovi za lečenje tuberkuloze. Studijom smo obuhvatili sve bolesnike obolele od tuberkuloze pluća lečene u periodu od januara 2012. do decembra 2014. godine. U tom periodu na odeljenju su lečena 43 obolela od tuberkuloze pluća. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili ispitanici sa sputum pozitivnom tuberkulozom (SPTBC, N=28) a drugu grupu sa sputum negativnom tuberkulozom pluća (SNTBC, N=15).

Na prijemu su od pacijenata zabeleženi sociodemografski podaci: godine života, pol, mesto stanovanja, porodični status, obrazovanje i socijalni status. Obradili smo i faktore rizika za oboljevanje od tuberkuloze pluća uključujući pušenje cigareta, konzumaciju alkohola, uzimanje droga, dugotrajnu upotrebu sistemskih kortikosteroida, upotrebu imunosupresivne

terapije i pridružene bolesti, kao što su diabetes mellitus, hronična bubrežna insuficijencija, maligne bolesti, hronična opstruktivna bolest pluća, ciroza jetre, insuficijencija srca i HIV infekcija.

Takođe, analizirali smo inicijalne simptome: kašalj, iskašljavanje, hemoptizije, bol u grudima, povišenu temperaturu, noćno znojenje i malaksalost. Klinički znaci bolesti bili su: gubitak težine, anemija i ubrzana sedimentacija. Vrednost hemoglobina ispod 12 g/dl za žene i 13 g/dl za muškarca uzimana je kao referentna za dijagnozu anemije. Hemoptizije su bile pozitivne ako su se desile najmanje jednom.

Kliničko praćenje je uključivalo pregled sputuma pre tretmana. Kod svih bolesnika je uziman ispljuvak za direktnu mikroskopiju preparata obojenih po Ziehl-Neelsen-u. Takođe je za svaki uzorak obavljeno standardno mikrobiološko ispitivanje, kao i kultivisanje bacila na Lowenstein-Jansen podlozi. Uzorak sputuma je uziman ujutru, našte, nakon spontanog iskašljavanja. Svaki pozitivan sputuma na bacil Koch-a (BK) bio je verifikovan kulturom na Lowenstein-Jansen podlozi. Tuberkuloza pluća je bakteriološki potvrđena ako je u dva nalaza sputuma bacil potvrđen i/ili je pozitivna kultivacija sputuma. Konačna dijagnoza tuberkuloze pluća je postavljana na osnovu M+ u sputumu i/ili radiografije pluća. Abnormalnosti na rendgenogramu grudnog koša su obuhvatale jednostrane ili bilateralne promene u plućnom parenhimu uz dodatnu analizu obima promena (minimalne i umerene/obimne). Istraživanje je sprovedeno u potpunosti poštujući etičke principe.

Analiza podataka

Podaci su analizirani deskriptivnim statističkim metodama i prikazani kao učestalosti i relativni brojevi. Za analizu razlike učestalosti između grupa korišćen je hi-kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0.05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Rezultati

Studijom su bili obuhvaćeni svi oboleli od tuberkuloze lečeni u trogodišnjem periodu, od 2012. do 2014. godine. Lečena su 43 obolela od tuberkuloze. Među obolelima bilo je više osoba muškog pola (67%). Od ukupnog broja

lečenih od tuberkuloze, bilo je više starijih od 50 godina (60%).

U tabeli 1. navode se sociodemografske karakteristike obolelih od tuberkuloze u dve odvojene grupe, lečeni od sputum negativne i sputum pozitivne tuberkuloze pluća. Od sputum negativne TBC lečeno je 15 (35%) obolelih. Sputum pozitivna tuberkuloza pluća bila je značajno češća kod osoba mlađe životne dobi ($p=0.05$), dok su osobe koje su starije od 50 godina podjednako često obolevale od SNTBC i SPTBC.

U odnosu na pol, mesto stanovanja i porodični status nije bilo značajne razlike između obolelih od SNTBC i SPTBC. Značajno više obolelih od SNTBC pluća bilo je nižeg stepena obrazovanja ($p < 0.001$).

Faktori rizika za oboljevanje od tuberkuloze, pušenje cigareta i konzumacija alkohola nisu se značajno razlikovali između obolelih od SNTBC i SPTBC. Takođe i kontakt sa obolelim od tuberkuloze i pozitivna porodična istorija nisu imali značajan uticaj na obolevanje od SNTBC (Tabela 1).

Simptomi od strane respiratornog sistema bili su prisutni kod obe grupe obolelih. Kašalj i iskašljavanje su podjednako bili česti kod obolelih od TBC. Međutim, hemoptizije su bile češće kod sputum pozitivne tuberkuloze pluća, ali ova razlika nije statistički značajna ($p=0.08$). Noćno znojenje i malaksalost bili su podjednako česti kod SNTBC i SPTBC ($p > 0.05$). Od kliničkih znakova, gubitak težine i brzina sedimentacije nisu se značajno razlikovali, ali je anemija bila značajno češća kod sputum negativne TBC ($p=0.037$) (Tabela 2).

Nije postojala značajna razlika u radiografskim promenama kod sputum negativne TBC i sputum pozitivne TBC. Pridružene bolesti su podjednako bile zastupljene kod obe grupe obolelih, osim hronične opstruktivne bolesti pluća od koje su češće bolovali pacijenti sa sputum pozitivnom TBC ($P=0.061$). Nije bilo razlike u dužini hospitalizacije obolelih od sputum negativne i sputum pozitivne tuberkuloze (Tabela 3).

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike pacijenata sa sputum pozitivnom i sputum negativnom tuberkulozom pluća (N=43)
Table 1. Social-demographic characteristics of patients with sputum positive and sputum negative pulmonary tuberculosis (N=43)

	SNTBC N (%)	SPTBC N (%)	
Karakteristike obolelih	15 (35)	28 (65)	
Godine života			
20-29	0 (0)	7 (25)	0.05
30-39	1 (6.7)	4 (14.3)	
40-49	2 (13.3)	3 (10.7)	
50-59	8 (53.3)	6 (21.4)	
> 60	4 (26.7)	8 (28.6)	
Pol			
Muški	9 (60)	20 (71.4)	0.466
Ženski	6 (40)	8 (28.6)	
Mesto stanovanja			
Selo	11 (75.0)	32 (78.6)	0.698
Grad	4 (25.0)	12 (21.4)	
Bračni status			
Samac	8 (53.3)	16 (57.1)	0.811
U braku	7 (46.7)	12 (42.9)	
Obrazovanje			
Osnovno	8 (53.3)	0 (0)	<0.001
Srednje	6 (40)	26 (92.9)	
Više/visoko	1 (6.7)	2 (7.1)	
Pušenje			
Ne	7 (46.7)	14 (50)	0.835
Da	8 (53.3)	14 (50)	
Konsumacija alkohola			
Ne	9 (60)	20 (71.4)	0.446
Da	6 (40)	8 (28.6)	
Socijalna determinanta			
Ne	13 (86.7)	18 (64.3)	0.119
Da	2 (13.3)	10 (35.7)	
TBC kontakt			
Ne	14 (93.3)	23 (82.1)	0.313
Da	1 (6.7)	5 (17.9)	
Porodična istorija			
Ne	13 (86.7)	26 (92.9)	0.505
Da	2 (13.3)	2 (7.1)	

Tabela 2. Simptomi i klinički znaci kod pacijenata obolelih od sputum pozitivne i sputum negativne tuberkuloze pluća (N=43)
Table 2. Symptoms and clinical signs of patients with sputum positive and sputum negative pulmonary tuberculosis (N=43)

	SNTBC N (%)	SPTBC N (%)	
Simptomi	15 (35)	28 (65)	
Kašalj			
Ne	9 (60)	6 (21.4)	0.196
Da	6 (40)	22 (78.6)	
Produktivan kašalj			
Ne	6 (60)	14 (50)	0.531
Da	9 (40)	14 (50)	
Hemoptizije			
Ne	15 (100)	23 (82.1)	0.080
Da	0 (0)	5 (17.9)	
Povišena temperatura			
Ne	12 (80)	20 (71.4)	0.539
Da	3 (20)	8 (28.6)	
Noćno znojenje			
Ne	10 (66.7)	17 (60.7)	0.700
Da	5 (33.3)	11 (39.3)	
Malksalost			
Ne	6 (40)	13 (46.4)	0.686
Da	9 (60)	15 (53.6)	
Gubitak težine			
Ne	10 (66.7)	18 (64.3)	0.876
Da	5 (33.3)	10 (35.7)	
A Anemija			
Ne	14 (93.3)	18 (64.3)	0.037
Da	1 (6.7)	10 (35.7)	
Sedimentacija			
Ne	7 (46.7)	7 (25)	0.148
Da	8 (53.3)	21 (75)	

Tabela 3. Kliničke karakteristike sputum negativne i sputum pozitivne tuberkuloze pluća (N=43)
 Table 3. Clinical characteristics of sputum negative and sputum positive pulmonary tuberculosis (N=43)

	SNTBC N (%)	SPTBC N (%)	P
Kliničke karakteristike	15 (35)	28 (65)	
Tip bolesti			
Novotkriveni	15 (100)	27 (96.4)	
Relaps	0 (0)	1 (5.6)	0.459
Parenhimatozne promene			
Unilateralne	5 (33.3)	6 (21.4)	
Bilateralne	0 (0)	7 (25)	
Kaverne	8 (53.3)	13 (46.5)	
Pleuralni izliv	2 (13.3)	2 (7.1)	0.135
Obim radioloških promena			
Početne	7 (46.7)	15	
Obimne	8 (53.3)	13	0.345
Pridružene bolesti			
Ne	7 (46.7)	9 (32.1)	
Da	8 (53.3)	19 (67.9)	0.348
Diabetes mellitus			
Ne	12 (80)	26 (92.9)	
Da	3 (20)	2 (7.1)	0.210
HOBP			
Ne	14 (93.3)	19 (67.9)	
Da	1 (6.7)	9 (32.1)	0.061
Trajanje bolničkog lečenja (u danima)			
< 30	4 (26.7)	12 (42.9)	
> 30	11 (73.3)	16 (57.1)	0.334

DISKUSIJA

Dijagnoza tuberkuloze se postavlja analizom simptoma, radiografijom pluća direktnom baciloskopijom sputuma, kulturom sputuma ili njihovom kombinacijom. U našem istraživanju obradili smo sociodemografske podatke, simptome, kliničke znake i radiografski nalaz pluća kod dve grupe obolelih od tuberkuloze pluća, sputum negativnih i sputum pozitivnih.

Od tuberkuloze uglavnom oboljevaju osobe muškog pola. Starosna granica za oboljevanje od tuberkuloze se pomerila ka starijem životnom dobu. U studijama novijeg datuma navodi se da od tuberkuloze češće boluju osobe starije od 60 godina i karakteristični su komorbiditeti posebno sa diabetes mellitus-om ili opstruktivnom bolešću pluća [12]. Značajni faktori rizika za oboljevanje od tuberkuloze jesu pušenje i konzumacija alkohola. Faktori rizika su zastupljeniji kod muškaraca nego kod žena, zaključeno je u

istraživanju koje je obuhvatilo 14 zemalja sa najvećom stopom oboljevanja od TBC. Sputum negativna tuberkuloza pluća među obolelim na Severu Kosova bila je zastupljena u 35% slučajeva, što je u skladu sa rezultatima drugih studija [7, 13]. Faktori rizika bili su jednako zastupljeni kod obolelih od sputum negativne i sputum pozitivne TBC.

Značajni simptomi u dijagnozi tuberkuloze jesu kašalj koji je prisutan najmanje 2 nedelje, iskašljavanje, groznica, noćno znojenje, gubitak težine, astenija, bol u grudima i hemoptizije. Moguće je prisustvo jednog simptoma, ali i kombinacija simptoma suspektnih za TBC. Kašalj je glavni simptom tuberkuloze, kao i glavni uzrok transmisije. Posledica je inflamatornog odgovora na infekciju mikobakterijom. Adekvatan odgovor na terapiju se manifestuje redukcijom kašlja. Kod naših ispitanika kašalj i iskašljavanje su bili podjednako zastupljeni. U literaturi se navodi da je kašalj koji traje duže od 2 nedelje značajno

češći kod sputum pozitivne TBC [14], ali kašalj koji traje kraće od 2 nedelje može biti simptomatičan za SNTBC, pa je SZO promenila svoje preporuke za procenu TBC i uključila kašalj bilo kog trajanja [18]. Rana dijagnoza i tretman sputum pozitivne tuberkuloze (SPTBC) u osoba sa hroničnim kašljem je visoki prioritet za redukciju transmisije tuberkuloze [15]. Hemoptizije su češće kod obolelih od sputum pozitivne TBC, što je u korelaciji sa drugim studijama [13]. Noćno znojenje, povišena temperatura, i gubitak težine ne razlikuju se značajno kod ove dve grupe obolelih [13].

Skrining simptoma je jednostavan i primenjuje se u svakodnevnoj lekraskoj praksi. Međutim, u poređenju sa skriningom simptoma, radiografija pluća ima veću tačnost, dok kombinacija ova dva ima daleko veću pouzdanost [16]. Posebnu pažnju treba obratiti u dijagnozi sputum negativne tuberkuloze. U područjima sa višom prevalencom TBC i HIV, klinički znaci i jeftina ispitivanja, kao što su direktna mikroskopija, tuberkulinski test i radiografija pluća su od velikog značaja u dijagnostici TBC [17]. Anoreksija, astenija i manje uporni kašalj su dobri prediktori SNTBC. Ovi simptomi na taj način zaslužuju da se preporuča kao indikatori SNTBC dijagnoze u antituberkuloznom dispanzeru. Morbiditet i mortalitet povezan sa kasnom dijagnozom SNTBC može biti smanjena sa ovom strategijom [18, 19, 20].

Tuberkuloza izaziva laboratorijske abnormalnosti kao što je anemija, ubrzana sedimentacija eritrocita, nizak nivo serum albumina, leukocitozu i hipokalcijemiju. Anemija je u našem istraživanju bila značajno češća kod pacijenata sa sputum negativnom TBC. Anemija je bitan pokazatelj, uz druge karakteristične simptome da neko boluje od sputum negativne TBC. Hronične infekcije, uključujući TBC, dovode do supresije eritropoeze inflamatornim medijatorima i anemije. Gvožđe je važan faktor rasta *Mycobacterium tuberculosis*, a zadržavanje gvožđa u retikuloendotelnom sistemu se smatra jednim od odbrambenih mehanizama. Anemija se popravja anti-TBC tretmanom [16, 21].

Kod obolelih od SNTBC i SPTBC nije bilo razlike u radiografskim promenama. Lokalizacija i obim promena u plućnom parenhimu nije se razlikovao kod lečenih od ova dva oblika tuberkuloze pluća. Ima navoda u literaturi koji su drugačiji od naših rezultata [22]. Pridružene bolesti su podjednako česte kod sputum

negativne tuberkuloze, osim hronične opstruktivne bolesti pluća koja se češće javlja kod sputum pozitivne TBC [11, 12]. U cilju rane dijagnoze tuberkuloze pluća, poželjno je da se kod obolelih od HOBP uradi i pregled sputuma na *Mycobacterium tuberculosis*.

ZAKLJUČAK

Sputum negativna tuberkuloza pluća je bila zastupljena kod jedne trećine obolelih od tuberkuloze. Sociodemografski podaci su ukazali da od sputum negativne tuberkuloze češće boluju osobe starije od 50 godina sa nižim stepenom obrazovanja. Faktori rizika, pušenje, konzumacija alkohola i socijalna determinanta su jednako bili zastupljeni u obe ispitivane grupe.

Respiratoratorni simptomi su bili izraženi kod obe grupe obolelih, osim hemoptizija koje su bile češće kod sputum pozitivne TBC. Anemija je bila češća kod sputum negativne TBC. Hronična opstruktivna bolest pluća je bila značajno češća kod obolelih od sputum pozitivne TBC.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization 2016 (WHO/HTM/TB/2016).
2. Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanovic Batut". Izvestaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2014. godinu. Beograd, 2015.
3. Kurhasani X, Hafizi H, Toci E, Burazeri G. Tuberculosis Incidence and Case Notification Rates in Kosovo and the Balkans in 2012: Cross-country Comparison. *Mater Sociomed* 2014; 26(1): 55-58.
4. Smiljić S, Ivanović M, Parlić M, Andrijević I. Kliničko-epidemiološka evaluacija tuberkuloze pluća. *Praxis medica* 1995; 24:3-4.
5. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:97-107.
6. Proaño A, Bravard MA, Tracey BH, López JW, Comina G, Zimic M et al. Protocol for studying cough frequency in people with pulmonary tuberculosis. *BMJ Open* 2016; 6(4).
7. Patra J, Jha P, Rehm J, Suraweera W. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries. *PLoS One* 2014; 9(5):e96433.
8. Przybylski G, Dąbrowska A, Trzcńska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment - data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland. *Med Sci Monit* 2014; 20: 444-53.
9. Aryanpur M, Mortaz E, Masjedi MR, Tabarsi P, Garssen J, Adcock IM et al. Reduced Phagocytic Capacity of Blood Monocyte/Macrophages in Tuberculosis Patients Is

- Further Reduced by Smoking. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15(3):174-82.
10. Van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, Semple PL, Evans A, Smith P et al. Cigarette smoke impairs cytokine responses and BCG containment in alveolar macrophages. *Thorax* 2014; 69: 363–370.
 11. Smiljić S, Radović B. Clinical and radiographic characteristics of pulmonary tuberculosis. *Med Pregl* 2012; 65(5-6): 196-199.
 12. Osman RK, Mortimer K, Bjune G, El Sony AI. Chronic respiratory disease in adults treated for tuberculosis in Khartoum, Sudan. *Pub Health Action* 2016; 6(3): 199–204.
 13. Campos LC, Rocha MV, Willers DM, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147933.
 14. Kirenga BJ, Ssengooba W, Muwonge C, Nakiyingi L, Kyaligonza S, Kasozi S, et al. Tuberculosis risk factors among tuberculosis patients in Kampala, Uganda: implications for tuberculosis control. *BMC Public Health* 2015; 15:13.
 15. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353:444–449.
 16. Lönnroth K, Corbett E, Golubj, Godfrey-Faussett P, Uplekar M, Raviglione M. Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(3):289–298.
 17. Linguissi LSG, Vouvougui1 CJ, Poulain1 P, Essassa GB, Kwedi S, Ntoui1 F. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis based on clinical signs in the Republic of Congo. *BMC Res Notes* 2015; 8:804.
 18. Smiljić S, Ivanović M. Kliničko-epidemiološka evaluacija adolescentne tuberkuloze pluća. *Praxis medica* 1994; 23 :1-2.
 19. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:97–107.
 20. Smiljić S, Radović B, Ilić A, Trajković G, Savić S, Milanović Z et al. Differences and similarities between the symptoms and clinical signs in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Vojnosanitet Pregl* 2017, on line first May, 2017. (Article in press) DOI:<https://doi.org/10.2298/VSP170301080S>
 21. Smiljić S, Stanisavljević D, Radović B, Mijović M, Savić S, Ristić S et al. The sociodemographic characteristics and risk factors for tuberculosis morbidity between two decades at the beginning of the 21st century in the north of Kosovo. *Vojnosanitet pregl* 2016, on line first November (Article in press) 2016. DOI: 10.2298/VSP160323335S20
 22. Ebrahimzadeh A, Mohammadifard M, Naseh G. Comparison of chest x-ray findings of smear positive and smear negative patients with pulmonary tuberculosis. *Iran J Radiol* 2014; 11(4):e13575.

UDK 616.12-074:577.112
616.61-036.1-06
COBISS.SR-ID 247452940

SSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 69-78.

B TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA I TROPONIN T KAO NEZAVISNI PREDIKTORI KARDIOVASKULARNOG MORTALITETA BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM STADIJUMU HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI

B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND TROPONIN T AS INDEPENDENT PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Biserka Tirmenštajn Janković (1), Dušan Bastać (2), Zoran Radojičić (3), Svetlana Žikić (1), Milenko Živanović (1)

(1) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

(2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“, ZAJEČAR, Kosančićev venac br. 16, 19000 Zaječar

(3) LABORATORIJA ZA STATISTIKU, FAKULTET ORGANIZACIONIH NAUKA, BEOGRAD, Jove Ilića 154, 11000 Beograd

Sažetak: Upotreba kardijalnih biomarkera u prognostičke svrhe široko je ispitivana u opštoj populaciji i populaciji bolesnika na hemodijalizi, ali ne i kod bolesnika u ranijim stadijumima hronične bubrežne slabosti (HBS). Cilj naše studije bio je određivanje prognostičke vrednosti kardijalnih biomarkera [B tipa natriuretskog peptida (BNP-a), njegovog neaktivnog aminoterminalnog fragmenta (NTproBNP-a), troponina T (TnT), troponina I (TnI) i visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a)] za kardiovaskularni mortalitet kod asimptomatskih predijaliznih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS. Istraživanjem je obuhvaćen 61 bubrežni bolesnik (34 M, prosečne starosti 62,6±13,6 godina, GFR 15,8±5,7 ml/min). Svaki ispitanik je podvrgnut kliničkoj proceni, laboratorijskom ispitivanju, ehokardiografskom pregledu i ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija. Tokom perioda praćenja bolesnika (medijana: 28 meseci), zabeleženo je 18 smrtnih ishoda, od čega 9 kardiovaskularnog porekla. U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi, nezavisnu prediktivnu vrednost za kardiovaskularni mortalitet pokazali su: BNP (p=0,004), aortne kalcifikacije (p=0,005), TnT (0,018) i s-urea (p=0,046). Optimalna cut off vrednost BNP-a za predviđanje kardiovaskularnog mortaliteta iznosila je 220,8 pg/ml, sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 78% (AUC= 0,831; p=0,005), dok se cut off vrednost TnT 0,05 ng/ml pokazala takođe značajnom, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 78,8% (AUC=0.798; p=0.005). Stratifikovana analiza Kaplan-Meyer-ovih kriva pokazala je statistički značajnu razliku između bolesnika sa različitim nivoima BNP-a (p=0.024), TnT (p=0.001) i NTproBNP-a (p=0.033) u odnosu na kardiovaskularno preživljavanje. Kao nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta, BNP-a i TnT mogu poslužiti u svrhu stratifikacije KV rizika kod asimptomatskih bolesnika sa uznapredovalom HBS, koji još nisu započeli lečenje dijalizom.

Ključne reči: kardijalni biomarkeri, TnT, BNP, kardiovaskularni mortalitet, hronična bubrežna slabost.

Summary: The use of cardiac biomarkers in prognostic purposes has been widely studied in the general population and the population of hemodialysis patients but not in patients with early-stage chronic kidney disease (peptide (BNP), N-terminal fragment of BNP (NTproBNP-a), troponin T (TnT), troponin I (TnI) CKD). The aim of this study was to determine the prognostic value of cardiac biomarkers [B-type natriuretic and highly sensitive C-reactive protein (hsCRP -a)] for cardiovascular mortality in asymptomatic predialysis CKD patients, stage IV and V. The study included 61 CKD patients (34 M, average age 62.6 ± 13.6 years, GFR 15.8±5.7 ml/min). All subjects underwent clinical evaluation, laboratory testing, echocardiographic examination and carotid artery ultrasound examination of the carotid arteries. During the period of follow-up (median 28 months), there were 18 deaths of which 9 were cardiovascular in origin. In a multivariate Cox regression analysis, BNP (p = 0.004), aortic

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn Janković, Odeljenje nefrologije i hemodijalize, Zdravstveni centar "Zaječar", Rasadnička bb, 19000 Zaječar, E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com
Rad primljen: 22. 6. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15. 10. 2017.

calcification ($p = 0.005$), the TnT (0.018) and serum urea ($p = 0.046$) showed the independent predictive value for cardiovascular mortality. The optimal cut-off value of BNP for predicting _ cardiovascular mortality rate was 220.8 pg/ml. with a sensitivity of 85.7% and specificity of 78% (AUC = 0.831; $p = 0.005$) while the TnT cut off value of 0.05 ng / ml was also found to be significant with a sensitivity of 77.8% and a specificity of 78.8% (AUC = 0.798; $p = 0.005$). In stratified analysis, Kaplan-Meier curves showed _ statistically significant differences in cardiovascular survival in patients with different levels of BNP ($p = 0.024$), TnT ($p = 0.001$) and NTproBNP ($p = 0.033$). As independent predictors of cardiovascular mortality, BNP and TnT can be used to stratify CV risk in asymptomatic patients with advanced HBS who have not started dialysis treatments yet.

Key words: cardiac biomarkers, TnT, BNP, cardiovascular mortality, chronic kidney disease.

UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su primarni uzrok morbiditeta i preranog mortaliteta kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS) [1]. Visoka incidenca KV događaja i preranog mortaliteta pokazuje nagli porast već kada jačina glomerularne filtracije (GFR) opadne ispod 60 ml/min [2], a studije dugoročnog praćenja pokazale su da kod bolesnika sa uznapredovalom HBS (GFR 15–30 ml/min) postoji veća verovatnoća smrti nego započinjanja dijalize (incidenca 45,7 vs 19,9 respektivno, tokom 5 godina praćenja) [3]. Ovakvom ishodu doprinose karakteristike KVB kod bubrežnih bolesnika: visoka prevalenca subkliničkih oblika bolesti, različiti profil faktora rizika u odnosu na opštu populaciju i paradoksalna povezanost pojedinih tradicionalnih faktora rizika i KV ishoda [4]. U cilju rane procene KV rizika kod bolesnika sa HBS, istraživanja su poslednjih decenija bila usmerena na potencijalnu prognostičku primenu novih biomarkera, od kojih su najčešće ispitivani natriuretski peptidi [B-tip natriuretskog peptida (BNP) i N-terminalni fragment BNP-a (NT-proBNP)] i srčani troponini [troponin T (TnT) i troponin I (TnI)].

Natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) privukli su pažnju istraživača kao potencijalno sredstvo u stratifikaciji rizika za KV događaje kod bubrežnih bolesnika zbog visoke prevalencije hipertrofije leve komore (LVH) i sistolne disfunkcije u završnom stadijumu HBS [5–10]. Međutim, interpretaciju povezanosti između natriuretskih peptida i neželjenog ishoda u dijaliznoj populaciji otežavaju studije koje uključuju različite markere (BNP, NT-proBNP ili oba), različite ishode bolesti (ukupni mortalitet, KV mortalitet, KV događaji) i uticaj drugih prognostičkih varijabli pored natriuretskih peptida. Sa druge strane, srčani troponini čije merenje visokosenzitivnim testovima ima suštinski značaj za dijagnozu infarkta miokarda

u opštoj populaciji [11], mogu biti perzistentno ili „hronično“ povišeni kod bolesnika sa HBS bez ispoljenih KV simptoma. Iako patogeneza oslobodanja troponina iz miocita nije u potpunosti razjašnjena [12], povezanost sa kliničkim ishodom je dokazana u brojnim studijama, te je stoga Američka administracija za hranu i lekove (the US Food and Drug Administration) 2004. godine odobrila upotrebu testova za TnT u predviđanju rizika kod bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama [13–14]. Nedavni sistematski pregled literature i metaanaliza o testiranju troponina T kod bolesnika sa HBS bez akutnog koronarnog sindroma, ukazali su da je povišeni nivo troponina kod bolesnika na hemodijalizi zaista bio povezan sa lošom prognozom [15].

Zbog nesrazmerno manjeg broja studija koje su se bavile istraživanjem prognostičkog značaja natriuretskih peptida i srčanih troponina u populaciji predijaliznih bubrežnih bolesnika, mi smo dizajnirali studiju sa ciljem određivanja prognostičke vrednosti kardijalnih biomarkera za kardiovaskularni mortalitet kod asimptomatskih predijaliznih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS.

MATERIJAL I METODE

U studiji su učestvovali asimptomatski bolesnici sa četvrtim i petim stadijumom HBS u predijaliznom periodu (GFR manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti „Zdravstvenog centra Zaječar“ u Zaječaru. Ispitivana grupa je obuhvatila 61 bolesnika (34 muškarca, prosečne starosti 62,6±13,6 godina, GFR 15,8±5,7 ml/min), 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, upotrebom nitrata i/ili istorijom infarkta miokarda) su takođe isključeni iz studije. Diabetes mellitus je bio prisutan kod 4 (6,6%)

bolesnika, od kojih su 3 primala insulin. Od hipertenzije su bolovala 54 (88,5%) bolesnika, od kojih se 13 lečilo monoterapijom, 24 dvojn timerapijom, a 17 bolesnika je koristilo kombinacije 3 ili više lekova. Pre započinjanja studije dobijena je saglasnost Etičkog komiteta i svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću.

Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijske analize uzeti su posle 12-časovnog noćnog gladovanja. Koncentracije BNP-a i TnI u plazmi su određene enzimskim imunoesejom (MEIA – microparticle enzyme immunoassay) na aparatu AxSYM (Abbott Laboratories). Merenje NT proBNP-a i TnT je izvršeno elektrohemitoluminiscentnim imunoesejom na aparatu Cardiac Reader (Roche Diagnostics). Za određivanje visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a) korišćena je imunonefelometrijska metoda (aparat AU2700, Olympus). Klirens endogenog kreatinina (CCr) izračunat je po Cockcroft-Gault-ovoj formuli.

Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000“, multifrekventnom phase array sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Svi ispitanici su podvrgnuti pregledu metodom konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne ehokardiografije, a takođe je izvršena i Doppler analiza transmitralnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom tkivnog Doppler-a. Od strukturnih parametara, izmereni su: endodijastolni dijametar leve komore (LVEDD), endsistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PWTd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTd), a zatim su izračunati masa leve komore (LVM) i indeks mase leve komore (LVMI). Sistolna funkcija je procenjena pomoću ejectionne frakcije LV (EF) i frakcionog skraćenja (FS). Dijastolna funkcija je procenjena merenjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze komorskog punjenja, kao i izračunavanjem odnosa E/A. Takođe je mereno izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT), vreme deceleracije talasa E (DT) i brzina propagacije mitralnog protoka (Vp). Za procenu dijastolne funkcije leve komore tehnikom tkivnog Doppler-a, izvršena su merenja tkivnih brzina miokarda na septalnoj i lateralnoj strani mitralnog anulusa u ranoj (E's, E'l) i kasnoj dijastoli (E's, E'l), a potom su izračunati odnosi E'/A' i E'/E'.

Ehasonografski 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 intimo-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 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.

Prikupljeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Multivarijantna Cox regresiona analiza je upotrebljena da bismo procenili nezavisnu prognostičku vrednost kardijalnih biomarkera za kardiovaskularni mortalitet. Varijable koje su pokazale odstupanje od normalne raspodele podvrgnute su logaritamskoj transformaciji u cilju poboljšanja distribucije vrednosti (BNP, NT-proBNP i hsCRP). Sve demografske, kliničke i ehosonografske varijable koje su u univarijantnoj analizi pokazale statistički značajnu povezanost sa ishodom, analizirane su udruženo u multivarijantnoj Cox-regresionoj analizi. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan Meier-ova metoda, a Kaplan-Meier krive preživljavanja su međusobno poređene Log-Rank testom. Procena vrednosti kardijalnih biomarkera u prognostičkoj stratifikaciji bolesnika izvršena je na osnovu analize površine ispod ROC (receiver-operating characteristics) krive. Vrednost verovatnoće $p < 0.05$ prihvaćena je kao statistički značajna.

REZULTATI

U grupi bolesnika sa HBS tokom perioda praćenja (od 2 do 71 meseca) od KV uzroka smrti preminulo je 9 bolesnika. Najvažniji pojedinačni prediktori KV mortaliteta, analizirani putem Cox-ove univarijantne regresione analize prikazani su u tabeli 1. Među kliničkim i laboratorijskim parametrima univarijantnom analizom izdvojile su se sledeće varijable: starije životno doba ($p = 0.01$), niži nivo Hb ($p < 0.01$) i CCr ($p < 0.01$) i više serumske vrednosti uree ($p < 0.05$). Od ehosonografskih parametara KV statusa, značajnu pojedinačnu

prediktivnu vrednost za KV mortalitet pokazali su parametri dijastolne funkcije mereni metodom tkivnog Doppler-a na septalnom (E's, $p<0.05$; E/E's, $p<0.05$) i lateralnom uglu mitralnog anulusa (E'l, $p<0.01$; E'l/A'l, $p<0.05$; E/E'l, $p<0.05$), aortne i ukupne valvularne kalcifikacije ($p<0.05$) i IMT zajedničke karotidne arterije ($p<0.05$). Od kardijalnih biomarkera, značajna prediktivna vrednost je dobijena za lnBNP ($p<0.01$), lnNT-proBNP ($p=0.01$) i za TnT

($p<0.01$). U model multivarijantne Cox regresione analize uključene su sve varijable koje su pokazale statističku značajnost prema KV mortalitetu na nivou verovatnoće 0.05 primenom univarijantne analize, a kao nezavisni prediktori KV mortaliteta potvrdili su se vrednost uree u serumu ($p<0.05$), prisustvo aortnih kalcifikacija ($p=0.005$), vrednosti lnBNP-a ($p<0.01$) i TnT ($p<0.05$), tabela 2.

Tabela 1. Univarijantna Cox regresiona analiza faktora povezanih sa kardiovaskularnim mortalitetom
Table 1. Univariable Cox regression analysis of factors associated with cardiovascular mortality

Varijable	Odds ratio	95% confidence intervals	p
Starost (godine)	1.105	1.024-1.192	0.01
Hemoglobin (g/L)	0.941	0.901-0.983	0.006
Urea (mmol/L)	1.143	1.107-1.284	0.025
Klirens kreatinina (mL/min)	0.816	0.709-0.939	0.005
E's (cm/s)	0.548	0.331-0.906	0.019
E/E's	1.149	1.018-1.296	0.024
E'l (cm/s)	0.701	0.536-0.917	0.009
E'l/A'l	0.005	0.000-0.374	0.016
E/E'l	1.231	1.035-1.463	0.019
Valvularne kalcifikacije (%)	10.618	1.326-85.035	0.026
Aortne kalcifikacije (%)	14.855	1.849-119.309	0.011
IMT (mm)	721.306	2.410-215845.709	0.024
TnT (ng/mL)	30848.925	39.849-2388E7	0.002
lnBNP	2.821	1.416-5.619	0.003
lnNT-proBNP	5.012	1.479-16.990	0.01

Tabela 2. Cox-ov multivarijantni regresioni model: nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta
Table 2. Cox multivariable regression model: independent predictors of cardiovascular mortality

Varijable	Hazard ratio [Exp (B)]	95% confidence intervals	p
Urea (mmol/L)	1.339	1.005-1.784	0.046
Aortne kalcifikacije (%)	77.979	3.753-1620.038	0.005
TnT (ng/mL)	3.105E9	44.734-2156E17	0.018
lnBNP	6.300	1.809-21.935	0.004

Preživljavanje bubrenih bolesnika u odnosu na KV uzroke smrti, a prema nivoima BNP-a, NT-proBNP-a i TnT-a, prikazali smo Kaplan Meier-ovim krivama preživljavanja. Prema nivou BNP-a, bolesnici su podeljeni u 3 stratusa: stratus 1 sa nivoom BNP-a $\leq 75,5$ pg/ml ($n=17$), stratus 2 sa nivoom BNP-a između 75,6 i 170 pg/ml ($n=17$) i stratus 3 sa nivoom BNP-a $\geq 170,1$ pg/ml ($n=23$). U grupi 1 nije zabeležena nijedna smrt KV porekla, u grupi 2 zabeležena je 1, a u grupi 3-6 takvih smrti. Stratifikovana analiza pokazala je da bolesnici sa nižim nivoima BNP-a imaju značajno bolje KV preživljavanje u odnosu na

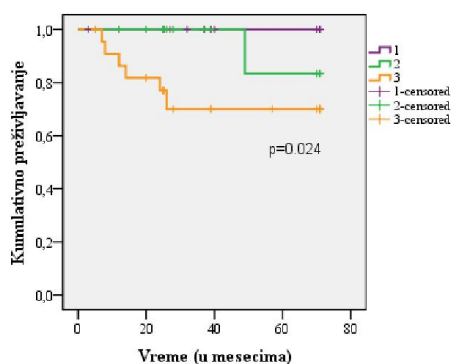
bolesnike sa višim nivoima BNP-a ($p<0.05$, log-rank test, grafikon 1). Statistički značajna razlika je zabeležena i između 3 grupe bolesnika sa različitim nivoima NT-proBNP-a (grupa 1, $n=18$: NT-proBNP ≤ 400 pg/ml; grupa 2, $n=18$: NT-proBNP od 400-1201 pg/ml; i grupa 3, $n=25$: NT-proBNP ≥ 1201 pg/ml;) u odnosu na KV preživljavanje ($p<0.05$, log-rank test), grafikon 2. U grupi 1 nije evidentirana nijedna smrt KV porekla, u grupi 2 evidentirane su 2, a u grupi 3-7 takvih smrti. Log-rank test je pokazao još značajniju razliku u KV preživljavanju između grupe od 43 bolesnika sa nivoom TnT <0.1

ng/ml (2 KV uzroka smrti) i grupe od 18 bolesnika sa nivoom TnT-a ≥ 0.1 ng/ml (7 KV uzroka smrti), $p=0.001$, grafikon 3.

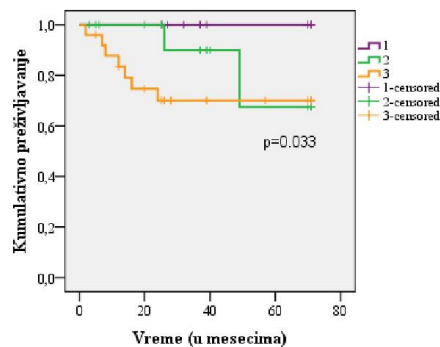
Cut off vrednosti BNP-a, NT-proBNP-a i TnT u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta dobijene su analizom ROC krive za svaki od ovih biomarkera. Optimalna cut off vrednost BNP-a iznosila je 220,8 pg/ml, sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 78% ($p=0.005$; AUC=0,831; 95% CI: 0,677-0,986), grafikon 4. Za NT-proBNP dobijena je cut off

vrednost 1480 pg/ml, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 75%. Površina pod krivom je bila AUC=0,833, sa intervalom poverenja 95% CI: 0,706-0,961 i statističkom značajnošću $p=0.002$, grafikon 5. Dijagnostička vrednost TnT za kardiovaskularni mortalitet se takođe pokazala značajnom ($p=0.005$; AUC=0,798; 95% CI: 0,625-0,971), pri čemu je utvrđena cut off vrednost 0,05 ng/ml, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 78,8%, grafikon 6.

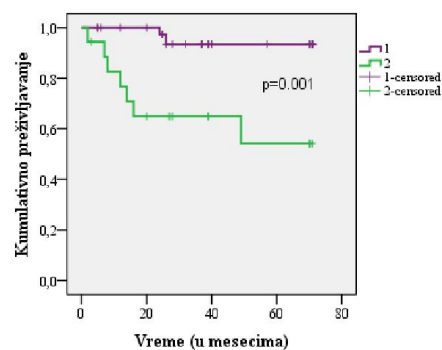
Grafikon 1. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema tertilima BNP-a
Figure 1. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to tertiles of BNP



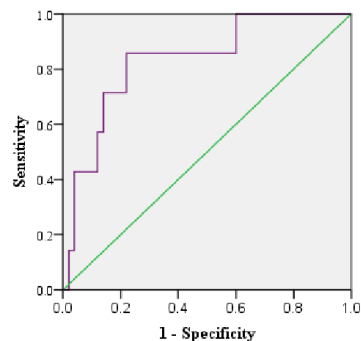
Grafikon 2. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema tertilima NT-proBNP-a
Figure 2. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to tertiles of NT-proBNP



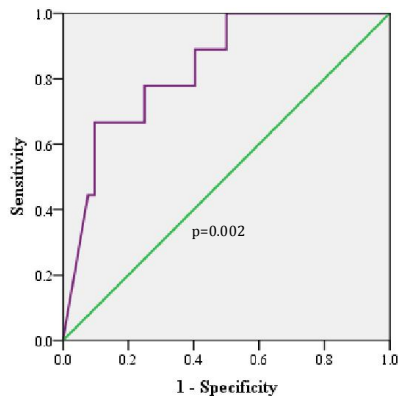
Grafikon 3. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema nivoima TnT
Figure 3. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to levels of TnT



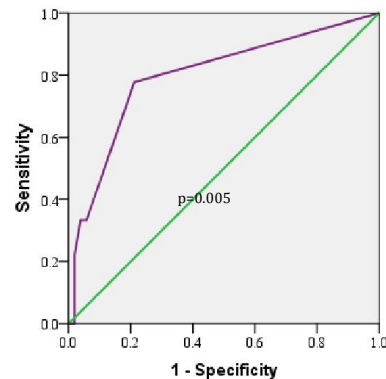
Grafikon 4. ROC (receiver operating characteristic) kriva za BNP u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 4. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows BNP values for prediction of cardiovascular mortality



Grafikon 5. ROC (receiver operating characteristic) kriva za NT-proBNP u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 5. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows NT-proBNP values for prediction of cardiovascular mortality



Grafikon 6. ROC (receiver operating characteristic) kriva za TnT u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 6. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows TnT values for prediction of cardiovascular mortality



DISKUSIJA

U studiji kojom smo ispitivali prognostičku vrednost kardijalnih biomarkera za KV mortalitet predijaliznih, asimptomatskih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS, kao značajni prediktori KV mortaliteta izdvojili su se: lnBNP-a ($p < 0.01$), prisustvo aortnih kalcifikacija ($p < 0.01$), TnT ($p < 0.05$) i nivo serumske uree ($p < 0.05$). Precizno predviđanje KV rizika u ranijim fazama HBS posebno je važno zbog pravovremene identifikacije visokorizičnih bolesnika, jer se uprkos nedavnim ohrabrujućim podacima o stabilnom trendu opadanja ukupnog mortaliteta bubrežnih bolesnika, KVB i dalje smatra odgovornom za više od polovinu svih smrtnih ishoda kod bolesnika lečenih ponavljanim dijalizama [16].

Sposobnost natriuretskih peptida za predviđanje mortaliteta i neželjenih KV događaja u populaciji dijaliznih bolesnika dokazana je u brojnim studijama, ali znatno ređe je ispitivana u predijaliznom stadijumu HBS. U našem radu, kod bubrežnih bolesnika koji još nisu započeli dijalizno lečenje, potvrđena je povezanost i BNP-a i NT-proBNP-a sa KV mortalitetom u univarijantnim modelima, ali nezavisnu prognostičku vrednost u multivarijantnom regresionom modelu pokazao je samo lnBNP (Hazard ratio: 6,300; 95% CI: 1,809–21,935). U jednoj od prvih studija koje su procenjivale prognostički potencijal NT-proBNP-a za KV

događaje, ukupni mortalitet i progresiju ka terminalnom stadijumu HBS kod predijaliznih bolesnika bez kliničkih dokaza srčane insuficijencije, Carr i saradnici su dokazali da je NT-proBNP nezavisni prediktor ukupnog mortaliteta ili KV događaja, čija visoka senzitivnost i negativna prediktivna vrednost dozvoljavaju selekciju onih bolesnika koji se sa sigurnošću mogu isključiti iz daljih dijagnostičkih postupaka [17]. Naši rezultati su potvrdili visoku senzitivnost i specifičnost BNP-a u predviđanju KV mortaliteta (za cut off vrednost od 220,8 pg/ml, specifičnost je bila 78%, a senzitivnost 85,7%, AUC 0,831), ukazujući na potencijalnu korist od merenja BNP-a u stratifikaciji KV rizika asimptomatskih predijaliznih bolesnika. Saglasno sa našim rezultatima, Tagore i saradnici su ispitivanjem asimptomatskih bolesnika sa III i IV stadijumom HBS pronašli inverznu nezavisnu korelaciju između GFR i NT-proBNP-a, ali ne i BNP-a, te su stoga zaključili da u ovoj populaciji bolesnika BNP može biti prikladniji marker kardijalne disfunkcije od NT-proBNP-a [18]. Nedavno su objavljeni rezultati velike japanske prospektivne studije koja je istraživala da li BNP može biti pouzdani biomarker budućih KV događaja u kohorti bolesnika sa blago oštećenom renalnom funkcijom, koja je selektovana iz opšte populacije. U istraživanju koje je obuhvatilo 13526 osoba, HBS je definisana na osnovu GFR

<60 ml/min i proteinurije, a BNP je pružio snažnu prognostičku informaciju o nastupajućim KV događajima i kvalifikovao se kao potencijalno oruđe u stratifikaciji rizika ovih bolesnika [19].

Zajednički nedostatak većine studija koje su istraživale prognostički potencijal natriuretskih peptida jeste odsustvo ehokardiografske procene, s obzirom da je u mnogim istraživanjima dokazana snažna korelacija oba natriuretska peptida sa funkcijom LV i LVH. U jednoj od retkih studija, Takase i saradnici su određivali vrednosti BNP-a i ehokardiografski procenjivali dijasolnu funkciju LV u grupi od 98 stabilnih bolesnika na HD sa normalnom sistolnom funkcijom, koje su zatim pratili tokom naredne 2 godine za neželjene KV događaje. Rezultati univarijantne Cox proporcionalne regresione analize su potvrdili njihovu hipotezu da dijasolna disfunkcija LV i nivo BNP-a predstavljaju značajne prediktore KV događaja [20].

Nedavno objavljena metaanaliza, koja je obuhvatila više od 8000 ispitanika sa terminalnom HBS iz 27 dugotrajnih prospektivnih studija, pružila je dokaze da povećani nivo BNP-a/NT-proBNP-a predviđa 4x veći rizik ukupnog i KV mortaliteta i preko 7x veći rizik neželjenih KV događaja. Na bazi indirektnih komparacija sa prethodnim meta studijama, zaključeno je da su povećane koncentracije BNP-a/NTproBNP-a snažnije povezane sa rizikom smrti u odnosu na neke druge dobro utemeljene faktore rizika: CRP, albumin, troponin ili homocistein [21].

Razumevanje mehanizama koji dovode do povećanja BNP-a/NT-proBNP-a među bolesnicima sa završnim stadijumom HBS je od naročitog značaja za formiranje terapijskih odluka. Prethodne studije ukazuju da su mehanizmi odgovorni za porast natriuretskih peptida rezultat strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti LV [7], na osnovu čega se natriuretski peptidi mogu smatrati potencijalnim markerom LVH u ovoj populaciji bolesnika. Pored toga, postoje novi dokazi da povećanje natriuretskih peptida u cirkulaciji može indikovati ishemiju ili nekrozu usled koronarne ateroskleroze koja je prevalentna u uznapredaloj HBS [7, 22], što podržava snažnu povezanost između povećanog nivoa BNP-a i KV mortaliteta u našoj analizi. Dalje, s obzirom da se BNP i NT-proBNP oslobađaju u odgovoru na povećani stres zida miokarda, može se pretpostaviti da cirkulišući natriuretski peptidi

moгу biti koristan marker volumnog statusa u terminalnoj HBS [23]. Ekspanzija volumena može uticati na intenzitet hronične inflamacije putem edema crevne sluzokože, koji dozvoljava translokaciju bakterijskih endotoksina iz intestinalnog lumena u krv i doprinosi povećanju mortaliteta [24]. Međutim, druge studije nisu uspele da potvrde povezanost između uklanjanja tečnosti tokom hemodijalize i promene nivoa BNP-a, što ukazuje da ovi mehanizmi nisu definitivno razjašnjeni [25]. Naši rezultati podržavaju pretpostavku da su kardiovaskularni uzroci osnova povezanosti između povišenog nivoa BNP-a i kardiovaskularnog mortaliteta, čak i kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBS.

Prediktivna vrednost srčanih troponina za ukupni mortalitet, KV mortalitet i KV događaje kod bolesnika sa HBS opisana je u brojnim studijama, mnogo češće kod bolesnika na hemodijalizi nego u ranijim stadijumima bubrežne slabosti, i mnogo češće za TnT nego za TnI. U našoj studiji, kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBS, jedino je TnT ispoljio nezavisnu prognostičku vrednost za KV mortalitet. U jednom od pionirskih radova, Mallamaci i saradnici su pokazali da je nivo TnT kod bolesnika na hemodijalizi bez akutnog koronarnog sindroma i bez srčane insuficijencije nezavisno povezan sa masom LV i da predviđa ukupni i KV mortalitet [26]. Nakon toga, Wood i saradnici su saopštili da je već blago povišeni nivo TnT kod bolesnika sa HBS pre započinjanja dijaliznog lečenja povezan sa lošim preživljavanjem [27]. U metaanalizi koja je obuhvatila 28 studija, Khan i saradnici su potvrdili da povišeni nivo TnT u grupi asimptomatskih dijaliznih bolesnika identifikuje podgrupu bolesnika sa lošim preživljavanjem i visokim rizikom srčane smrti [13]. Sa druge strane, u svojoj prethodnoj studiji Khan i saradnici nisu uspeali da tokom 2 godine praćenja grupe od 126 bolesnika na hemodijalizi pronađu povezanost nivoa TnI sa ukupnim mortalitetom, KV mortalitetom, ukupnim i kardijalno uzrokovanim hospitalizacijama [28]. Očigledno je u ovom periodu prognostička vrednost TnT potvrđena u velikom broju studija, dok je prognostička vrednost TnI ređe ispitivana, a rezultati su bili negativni ili nedovoljno statistički potkrepljeni [28–29].

Međutim, zahvaljujući komercijalno dostupnim visoko senzitivnim troponinskim

testovima novije generacije, poslednjih godina je dokazana prediktivna vrednost oba srčana troponina za KV događaje i mortalitet kod bolesnika sa HBS, nezavisno od prisustva simptoma ili kliničke sumnje na infarkt miokarda [12, 15]. Michos i saradnici su nedavno objavili rezultate meta- analize koja je obuhvatila 98 studija sprovedenih u populaciji bolesnika sa HBS bez suspektnog akutnog koronarnog sindroma i zaključili da su oba troponina udružena sa ukupnim i KV mortalitetom, pri čemu je hazard ratio (HR) za KV mortalitet iznosio 3,3 za TnT i 4,2 za TnI [15]. Bez obzira na ohrabrujuće nalaze, autori se pitaju da li su ovi biomarkeri prikladniji od kliničkih modela za reklasifikovanje bolesnika sa HBS, i da li bi takva klasifikacija mogla pomoći u vođenju terapije bolesnika sa najvećim rizikom smrti.

Metaanaliza podataka o prediktivnoj vrednosti srčanih troponina i CRP-a za ukupni i kardiovaskularni mortalitet bolesnika sa HBS obuhvatila je 32 studije i demonstrirala veću prediktivnu vrednost srčanih troponina (HR 2.93 vs. 3.27, respektivno) u odnosu na CRP (HR 1.21 vs. 1.19, respektivno) [30]. U našoj studiji, CRP nije pokazao povezanost sa ishodom, što se može objasniti karakteristikama studijske populacije, kao i pretpostavkom da je povišeni nivo CRP-a u ovom slučaju verovatnije rezultat smanjenog renalnog klirensa ili degradacije, nego povećane produkcije usled inflamacije [31]. Sa druge strane, snažna povezanost troponina sa ukupnim i KV mortalitetom zahteva nove studije koje će preciznije objasniti mehanizme ove povezanosti. Hayashi i saradnici su upotrebili TnT kao marker okultne opstruktivne koronarne arterijske bolesti (CAD) kod 142 bolesnika na početku terapije zamene bubrežne funkcije i primenom koronarne angiografije utvrdili da od 60 asimptomatskih bolesnika u trenutku evaluacije, 35 ima opstruktivnu CAD, od čega 27 višesudovnu [32]. Porast srčanih troponina takođe može biti rezultat mikroembolizacije, neishemične kardiomiopatije ili LVH [26, 30, 33]. Od razjašnjenja ovih mehanizama zavisi i implementacija potencijalnih intervencija u grupi bolesnika sa HBS.

Naši rezultati su takođe pokazali da se u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi kalcifikacije aortnih valvula izdvajaju kao značajni nezavisni prediktor KV mortaliteta bubrežnih bolesnika. Brojne opservacione kohortne studije demonstrirale su prognostičku

važnost vaskularnih i valvularnih kalcifikacija kod bolesnika u terminalnom stadijumu HBS. Studija Wang-a i saradnika pokazala je sličnu stopu ukupne i KV smrti među bolesnicima sa valvularnim kalcifikacijama i aterosklerotičnom vaskularnom bolešću, sugerišući da su valvularne kalcifikacije verovatno surogatni marker vaskularne bolesti [34]. Isti autori su pokazali da bolesnici u V stadijumu HBS sa kalcifikovanim valvulama imaju značajno povećanje IMT i češće kalcifikacije karotidnih arterija [35]. Nedavno je Bellasi sa saradnicima objavio da su kalcifikacije srčanih valvula usko povezane sa vaskularnim kalcifikacijama kod bolesnika na hemodijalizi, potvrđujući na taj način da se radi o zajedničkim patogenetskim mehanizmima [36]. U našoj studiji, povezanost IMT i valvularnih kalcifikacija sa KV mortalitetom u univarijantnoj analizi delimično svedoči u prilog izložene hipoteze, iako su u multivarijantnom modelu nezavisni prognostički značaj za KV mortalitet ispoljile samo aortne kalcifikacije. Prognostički značaj aortnih kalcifikacija može se objasniti hemodinamskim razlozima zbog kojih kalcifikacije aortnih veluma i aortnog prstena u uslovima sekundarnog hiperparatireoidizma koji prati HBS, dovode do progresivnog razvoja aortne stenozе, opterećenja LV pritiskom i razvoja koncentrične LVH [37–38].

Prema prikazanim rezultatima, kao nezavisan prediktor KV mortaliteta, u našoj studiji izdvojio se i nivo serumske ureje. Komparativne studije indeksa bubrežne funkcije ukazale su da je ureja moćan prediktor KV ishoda i ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nestabilnim koronarnim sindromom i infarktomiokarda, te da može služiti kao bolji prognostički marker od GFR [39–41]. Iako se nekada smatralo da serumska koncentracija ureje nije dobar prediktor mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi, nedavno je u kohorti od 242 bolesnika lečenih hemodijalizom otkrivena kompleksna povezanost ureje sa mortalitetom koja se grafički prikazuje krivom U oblika, pa su se u multivarijantnoj analizi i niske i visoke vrednosti ureje pojavile kao nezavisni prediktori ukupnog mortaliteta [42].

Nivo ureje u serumu odražava balans između produkcije ureje i renalne ekskrecije. Povećanje nivoa ureje koje se viđa u stanju povećane produkcije (steroidi, visoko-proteinska dijeta, gastrointestinalno krvarenje),

primarno se pripisuje smanjenoj ekskreciji usled smanjene GFR. U srčanoj insuficijenciji, smanjeni minutni volumen vodi vazokonstrukciji, povećanoj reapsorpciji ureje i porastu nivoa ureje u krvi. Međutim, kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, porast ureje u krvi nije samo odraz smanjene GFR, već i izmena u balansu volumena tečnosti, neurohumoralnim aktivnostima i hemodinamici [43]. Smanjenje mišićne mase i kaheksija kod bolesnika sa uznapredovalom srčanom i bubrežnom slabošću takođe mogu doprineti povećanju nivoa ureje [44]. Stoga se ureja može shvatiti kao sveobuhvatniji marker koji, reflektujući međuodnos između renalne i kardijalne disfunkcije, može poslužiti i kao potencijalni surogat za povećanu upotrebu lekova na koje utiče bubrežna funkcija (visoke doze diuretika ili ACE inhibitora) ili za malnutriciju.

ZAKLJUČAK

Rezultati prikazane studije podržavaju hipotezu da merenje BNP-a i TnT može poslužiti kao dodatni alat u stratifikaciji KV rizika kod predijaliznih bolesnika sa HBS. Logaritamski transformisane vrednosti BNP-a, prisustvo aortnih kalcifikacija, TnT i nivo serumske uree bili su značajni i nezavisni prediktori KV mortaliteta kod naših bolesnika, u prisustvu svih drugih kliničkih, laboratorijskih i ehosonografskih parametara KV statusa. Potrebna su dalja istraživanja koja bi utvrdila da li agresivne intervencije usmerene na KV faktore rizika u predijaliznom periodu mogu smanjiti nivo BNP-a i TnT i, u skladu sa tim, proporcionalno poboljšati KV ishod kod bolesnika sa HBS.

LITERATURA

- Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Nephrology*. 1999; 12: 69–76.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351(13): 1296–1305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004; 164(6): 659–663.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R. Biomarkers in hemodialysis patients. *Adv Clin Chem* 2012; 57: 29–56.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357–2368.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.
- Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
- Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 1009–1019.
- Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 321–330.
- Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515.
- Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.
- Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 350–356.
- Coudrey L. The troponins. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1173–1180.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020–2035.
- Vaduganathan M, Bhatt DL. Elevated troponin levels in stable patients undergoing hemodialysis: a red flag or a red herring? *Am J Nephrol* 2016; 43: 170–172.
- Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112: 3088–3096.
- K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl 3): S1–153.
- Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 491–501.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, et al. US renal data system 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3 suppl 1): Svi, S1–S305.
- Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci* 2005; 109: 75–82.
- Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1644–1651.
- Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level

- and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease in a Community-Based Population. *Circ J* 2010; 74: 792-797.
23. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka, Shinbo H, et al. B-type natriuretic peptide levels and cardiovascular risk in patients with diastolic dysfunction on chronic haemodialysis: cross-sectional and observational studies. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 683-690.
 24. Cheng YJ, Yao FJ, Liu LJ, Tang K, Lin XX, Li WJ, et al. B-type Natriuretic Peptide and Prognosis of End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): e79302.
 25. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1201-1208.
 26. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP—marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1036-1040.
 27. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif* 2011; 31: 70-76.
 28. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 551-557.
 29. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
 30. Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Bultana A, McDowell G, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1610-1615.
 31. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ, Tun A, Singh N, Singh HK, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: a two year outcome analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 991-998.
 32. Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azzarito M, Sturniolo A, et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 942-946.
 33. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Zhang J, Cheng Yj, Lin XX, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clinics (San Paulo)* 2015; 70(4): 301-311.
 34. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293(14): 1737-1745.
 35. Hayashi T, Obi Y, Kimura T, Iio K, Sumitsuji S, Takeda Y, et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2936-2942.
 36. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3) 657-671.
 37. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-168.
 38. 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: 327-332.
 39. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol* 2012; 25(2): 211-218.
 40. 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(10): 1795-1801.
 41. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated Progression and Morbidity in Patients With Aortic Stenosis on Chronic Dialysis. *Circ J* 2005; 69: 1535-1539.
 42. Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, Appleton D, Nusca A, Varma A, et al. Relation of Blood Nitrogen to Long-Term Mortality in Patients With Heart Failure. *J Cardiol* 2008; 101: 1643-1647.
 43. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1781-1786.
 44. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Foody JM, Masoudi FA, Rathore SS, et al. Serum urea nitrogen, creatinine, and estimators of renal function: mortality in older patients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1134-1142.
 45. Stosovic M, Stanojevic M, Simic-Ogrizovic S, Jovanovic D, Djukanovic Lj. Relation between Serum Urea and Mortality of Hemodialysis Patients Urea and Mortality of Hemodialysis Patients. *Renal Fail* 2009; 31: 335-340.
 46. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
 47. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; 66: 2054-2060.

UDK 613.2-053.5(497.11)
COBISS.SR-ID 247449868

SSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 79-84.

STANJE UHRANJENOSTI DECE STARIJEG ŠKOLSKOG I SREDNJOŠKOLSKOG UZRASTA U APATINU

NUTRITIONAL STATUS IN PRIMARY SCHOOL STUDENTS (UPPER GRADES) AND SECONDARY SCHOOL STUDENTS IN APATIN

Veljko Vukićević, Velimir Miličković

FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA UNIVERZITETA U NOVOM SADU, SRBIJA

Sažetak: Na uzorku od 901 ispitanika, od toga 496 ispitanika muškog pola i 405 ispitanika ženskog pola, uzrasta od 10,5 do 18 godina mereni su telesna visina i telesna masa i nakon toga je određen indeks telesne mase (ITM) u odnosu na pol i uzrast ispitanika. Za obradu podataka korišćeni su Hi-kvadrat test razlika (χ^2). Nakon analize rezultata utvrđeno je da postoji pozitivna tendencija povećanja gojaznosti dece od desete do osamnaeste godine. Takođe je dokazano da postoje statistički značajne razlike u gojaznosti dece u predadolescenciji, ranoj adolescenciji i kasnoj adolescenciji. (rana adolescencija od 12 do 15 godina, srednja adolescencija od 15 do 17 godina i pozna adolescencija posle 17 godina). Rezultati su pokazali da je najkritičniji period prvi razred srednje škole, odnosno šesnaesta godina, i da postoje velike promene u gojaznosti između starijeg i srednjoškolskog uzrasta. Rezultati do kojih se došlo posmatranjem dečaka i devojčica po uzrastu pokazuju da postoji tendencija povećanja gojaznosti.

Ključne reči: Indeks telesne mase, gojaznost, adolescencija

Summary: On a sample of 901 respondents of which 496 male and 405 female, aged between 10,5 and 18, height and weight were measured and then BMI was determined in relation to sex and age of respondents. Chi-square test (χ^2 test) was used for data processing. Analyzing the results, it was found that there was a positive tendency of increasing obesity in children between ten and eighteen. It has also been found that there are statistically significant differences in the obesity in children in pre-adolescence, early adolescence and late adolescence. (pre-adolescence from 12 to 15, early adolescence from 15 to 17 and adolescence after the age of 17). The results showed that the most critical period is the first grade of high school, that is, the age of sixteen, and that there are major changes in obesity between the primary school students – upper grades and secondary school students. The results has shown that there is a tendency to increase obesity especially if we look at boys and girls according to their age.

Key words: body mass index, obesity, adolescence

UVOD

Gojaznost je proglašena za globalnu epidemiju još pre desetak godina [1]. Posebno zabrinjava što je protekle dve decenije broj gojazne dece u svetu narastao više puta, tako da je danas u svetu preko 150 miliona dece gojazno [2]. Mada je gojaznost najzastupljenija u visokorazvijenim zemljama, brzo se širi ka svetu u razvoju, posebno ka državama u tranziciji [3], tako da je trendove gojaznosti dece potrebno brižljivo i kontinuirano pratiti. U strukturi morbiditeta i mortaliteta dece i omladine u

Republici Srbiji gojaznost postaje sve značajniji problem čije rešavanje zahteva urgentan, celovit i dugoročan program multidisciplinarnih mera i aktivnosti.

Procenat gojazne savremene svetske populacije je oko 7%, dok dva do tri puta više ljudi ima preveliku težinu [3]. Procenjuje se da je u SAD 2000. godine bilo 20% gojaznih odraslih osoba (ITM- 30 kg/m²), 2015. godine 30%, a predviđa se da će ih 2025. godine biti preko 40% [3]. U našoj zemlji, prema podacima iz 2000. godine, od ukupnog broja odraslih osoba 54% je prekomerno uhranjeno – od toga 36,7% spada u kategoriju predgojaznih, a 17,3% je u kategoriju

Adresa autora: Veljko Vukićević, Milivoja Čobanskog 151, Vrbas 21460, Srbija.

E-mail: vukicevicveljko9@gmail.com

Rad primljen: 30. 06. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15. 10. 2017.

gojaznih [4]. Stepenn gojaznosti je porastao čak 300% u periodu od 1989. do 2009. godine. U Srbiji je u trenutku ispitivanja zdravlja stanovnika, 2013. godine, bilo 40,4% normalno uhranjenog stanovništva, 35,1% predgojaznog stanovništva i 21,2% gojaznog stanovništva. Procenat pothranjenog stanovništva veći je u kategoriji najmlađih (od 15 do 24 godine) i iznosi 10,4%, ali i u kategoriji najstarijih stanovnika (85 i više godina), gde iznosi 8,3%. Procenat normalno uhranjenih najveći je među najmlađim stanovnicima Srbije: uzrasta od 15 do 24 godine iznosi 67,8%, dok u periodu od 25 do 34 godine iznosi 52,7%. S druge strane, gojaznih osoba ima najviše u okviru starosnih kategorija od 55 do 64 godine (31,7%) i od 65 do 74 godine (33%). Takođe, karakteristično je da je procenat gojaznih osoba veći među stanovnicima najnižeg obrazovnog profila (26,3%), dok je procenat normalno uhranjenih veći među osobama najvišeg obrazovnog profila (44,9%) [5].

Zbog jednostavnosti izračunavanja i procene gojaznosti, u svetu, ali i kod nas, najpopularnija i najprimenjenija metoda za procenu stanja uhranjenosti je Body mass index (BMI), odnosno indeks telesne mase (ITM). Formula predstavlja odnos telesne težine podeljen sa visinom na kvadrat. Osnovni nedostaci ovog načina procene pothranjenosti ili prehranjenosti ogledaju se u tome što se prilikom procene ne pokazuje procenat masnog tkiva u komparaciji sa mišićnom ili koštanim masom, što dovodi do odstupanja kod onih osoba i dece koji se bave nekim sportom [6]. Poremećaji stanja uhranjenosti idu u dva pravca: na jednoj strani je pothranjenost, koja predstavlja lični, pojedinačni i opšti društveni problem ekonomski nerazvijenih zemalja sveta, a na drugoj je gojaznost, koja postaje rastući socijalno-zdravstveni problem savremenog sveta. Gojaznost koja se ispolji već u detinjstvu, a pogotovo kada se produžava na kasniji uzrast, može biti temelj rastućeg rizika za različite psihosomatske poremećaje. Ona doprinosi i povećanju morbiditeta, smanjenoj radnoj sposobnosti, i uopšte, skraćenom životnom veku gojaznih osoba. Rastuća prevalencija gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji već u detinjstvu nosi rizik za nastanak udruženih metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih, ortopedskih i drugih bolesti i poremećaja. Posebno je važno prepoznavanje dece koja su u riziku za razvoj metaboličkog sindroma koji se kod odraslih definiše udruženošću poznatih

faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tipa 2, a koji obuhvataju abdominalnu gojaznost, dislipidemiju, intoleranciju glukoze i hipertenziju. Imajući u vidu razlike između dece i adolescenata različitog uzrasta i pola novi kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes (IDF) su podeljeni prema različitim uzrasnim grupama. Dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva postojanje abdominalne gojaznosti i dve ili više drugih komponenti sindroma koje obuhvataju visok nivo triglicerida, nizak nivo HDL-holesterola, visok krvni pritisak i povećane koncentracije glukoze u plazmi. Modifikovani kriterijumi se koriste kod dece i mladih uzrasta 10–16 godina, dok se adultni kriterijumi mogu primeniti kod adolescenata starijih od 16 godina [8].

Cilj rada je analiza stanja uhranjenosti kod dečaka i devojčica starijeg školskog i srednjoškolskog uzrasta u Apatinu.

MATERIJAL I METODE

Uzorak ispitanika obuhvatio je 901 ispitanika, od toga 496 ispitanika muškog pola i 405 ispitanika ženskog pola, 165 ispitanika petog razreda, 113 ispitanika šestog razreda, 129 ispitanika sedmog razreda, 100 ispitanika osmog razreda, 96 ispitanika prvog razreda srednjih škola, 122 ispitanika drugog razreda srednjih škola, 101 ispitanika trećeg razreda srednjih škola, 75 ispitanika četvrtog razreda srednjih škola. 507 ispitanika Osnovne škole „Žarko Zrenjanin“ iz Apatina, 158 ispitanika Gimnazije „Nikola Tesla“ iz Apatina, 133 ispitanika Tehničke škole iz Apatina, 103 ispitanika Građevinske i drvoprerađivačke škole iz Apatina. Sva deca su merena od 8. 2. 2016. do 12. 2. 2016. Prosek godina ispitanika je 14,25 godina.

Mereni su telesna visina i telesna masa i nakon toga je određena ITM. Telesna visina je merena pomoću antropometra po Martinu. Telesna masa pomoću digitalne vage. ITM je određen na osnovu formule $ITM = \frac{TM}{TV^2}$. Telesna masa (TM) je izražena u kilogramima, a telesna visina (TV) u metrima. Na osnovu vrednosti ITM svi ispitanici su svrstani u tri kategorije: normalna uhranjenost, predgojaznost, gojaznost. Nakon prikupljenih relevantnih podataka, obrada podataka je vršena pomoću statističkog paketa SPSS 20.0. Prvo su izračunati osnovni

statistički parametri. Nakon toga za obradu podataka korišten je Hi-kvadrat test razlika (χ^2).

REZULTATI

Tabela 1. Učestalost gojaznosti u različitim uzrasnim kategorijama

Table 1. Frequency of obesity in different age categories

Godine /Years	Kategorija -ITM BMI/Categories-BMI		
	1	2	3
10,50	100,0%	0,0%	0,0%
11,00	97,3%	2,7%	0,0%
11,50	96,6%	3,4%	0,0%
12,00	90,8%	7,7%	1,5%
12,50	86,7%	13,3%	0,0%
13,00	98,3%	1,7%	0,0%
13,50	97,0%	3,0%	0,0%
14,00	97,6%	2,4%	0,0%
14,50	87,1%	12,9%	0,0%
15,00	76,4%	20,0%	3,6%
15,50	75,0%	19,2%	5,8%
16,00	71,7%	21,7%	6,5%
16,50	73,3%	13,3%	13,3%
17,00	80,0%	13,3%	6,7%
17,50	77,8%	18,5%	3,7%
18,00	78,5%	12,1%	9,3%
Ukupno/Total	85,7%	10,8%	3,6%
$\chi^2=90,279$ $df=30$ $p=0,000$			

Od desete godine ka osamnaestoj raste broj predgojaznih (2) i gojaznih (3). Nakon petnaeste godine je taj procenat konstantno iznad 20%,

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u povećanju stanja uhranjenosti između desete i osamnaeste godine.

čak u šesnaestoj godini dostiže kritičnih 28,3% što predstavlja da je skoro svako treće dete predgojazno ili gojazno.

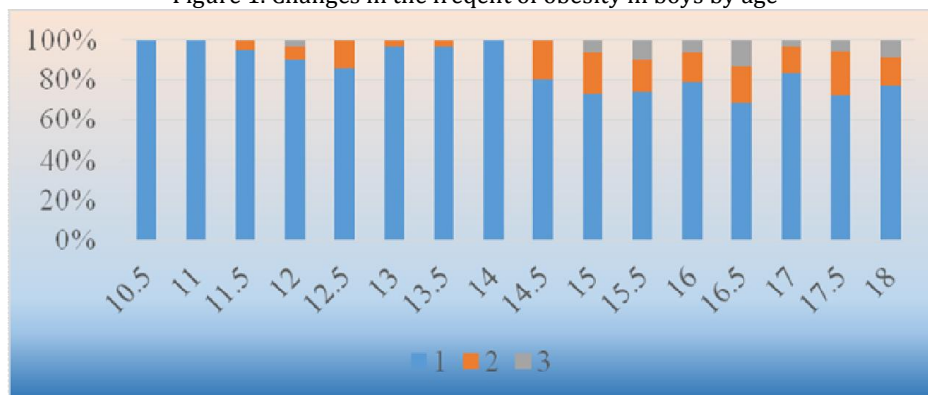
Tabela 2. Rezultati razlika gojaznosti između dečaka i devojčica

Table 2. Results of obesity difference between boys and girls

Pol/Gender	Kategorija -ITMBMI/ Categories-BMI		
	1	2	3
Dečaci/Boys	83,5%	12,3%	4,2%
Devojčice/Girls	88,4%	8,9%	2,7%
Ukupno/Total	85,7%	10,8%	3,6%
$\chi^2=4,527$ $df=2$ $p=0,104$			

Hi-kvadrat testom razlika (χ^2) je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica kada se ispituje gojaznost. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u okviru starosne grupe ispitanika. Povećanje gojaznosti je zabeleženo do prvog razreda srednje škole, nakon toga opada procenat predgojaznih i gojaznih. Procenat predgojaznih i gojaznih je najveći u prvom razredu srednje škole i iznosi 28,1%, s tim da je broj predgojaznih najveći u prvom razredu srednje škole i iznosi 21,9%, a procenat gojaznih je najveći u četvrtom razredu srednje škole i iznosi 9,3%.

Grafikon 1. Promene učestalosti gojaznosti kod dečaka po godinama
Figure 1. Changes in the frequent of obesity in boys by age

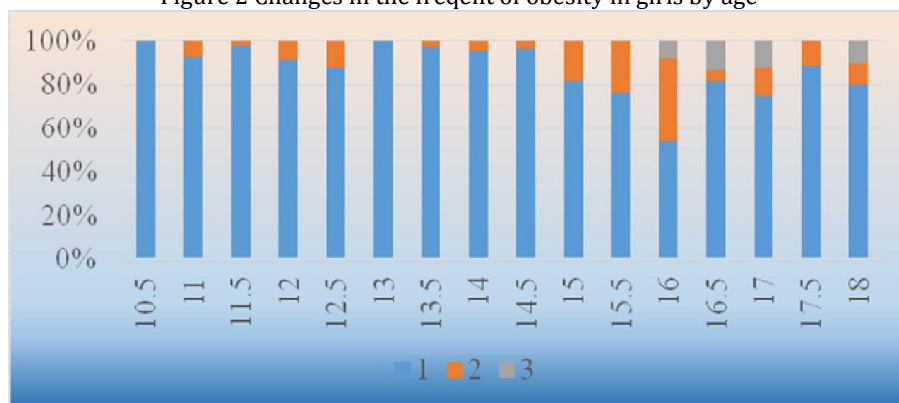


Legenda: 1 – normalno uhranjeni; 2 – predgojazni; 3 – gojazni
Legend: 1 – normally nutrition; 2 – overweight; 3 – obese

Na grafikonu 1 prikazana je promena u gojaznosti kod dečaka po godinama. Na grafikonu se vidi pozitivan rast gojaznosti dečaka od 10 do 12,5 godina kada gojaznost raste od 0% do 14,3%, nakon čega sledi

negativan rast do četrnaeste godine kada nema ni predgojaznih ni gojaznih odnosno vraća se na 0%. U narednim godinama gojaznost varira između 17,2% (17 godina) pa do 31,6% (16,5 godina).

Grafikon 2. Promene učestalosti gojaznosti kod devojčica po godinama
 Figure 2 Changes in the frequent of obesity in girls by age



Legenda: 1 – normalno uhranjeni; 2 – predgojazni; 3 – gojazni
 Legend: 1 – normally nutrition; 2 – overweight; 3 – obese

Na grafikonu 2 prikazana je promena u gojaznosti kod devojčica koje pohađaju različite razrede. Na grafikonu se vidi pozitivan rast gojaznosti kod devojčica od 10 do 12,5 godina koja raste od 0% do 12,5% sa izuzetkom u 11,5 godini kada iznosi samo 2,1%. U trinaestoj godini procenat gojaznosti iznosi 0%, ali nakon toga sledi pozitivan rast do šesnaeste godine kada procenat gojaznosti iznosi kritičnih 46,2% što znači da skoro svaka druga devojčica je predgojazna ili gojazna. U 16,5 godina procena opada na 18,2%, ali zabrinjava procenat gojaznih od 13,6% naspram procenta predgojaznih od 4,5%. U sedamnaestoj godini procenat gojaznih je na visokom nivou od 12,5%, ali je i procenat predgojaznih porastao na 12,5%. U 17,5 godina gojaznih nema dok predgojaznih ima 11,1%, u osamnaestoj godini i gojaznih i predgojaznih ima po 10%.

Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u gojaznosti kod devojčica po uzrastu. Procenat gojaznosti do 14,5 godina je ispod 10 %, osim u 12,5 godini kada iznosi 12,5%. Od petnaeste do osamnaeste godine taj procenat varira od 11,1% do 46,2%, što su velika odstupanja. U šesnaestoj godini procenat gojaznosti je 46,2%, a od toga je procenat predgojaznih 38,5%.

Adolescencija se najčešće deli u podfaze: ranu, srednju i kasnu adolescenciju. Rana

adolescencija počinje s pubertetom i završava s usporavanjem fizičkog rasta, praćena je odvajanjem od roditelja i približavanjem grupi vršnjaka, a obuhvata period između 11 i 14 godina. U periodu rane adolescencije dolazi do brojnih promena u telesnom funkcionisanju i fizičkom izgledu među kojima su najznačajnije: promena hormonskog statusa organizma (pojačano lučenje polnih hormona: testosterona i estrogena koji utiču na razvoj jajne ćelije i spermatozoida i ubrzavaju metaboličke procese), pojava sekundarnih polnih karakteristika kao rezultat promene hormonskog statusa, razvoj skeleta, nagli porast visine i težine. Proces rane adolescencije kod devojaka počinje oko dve godine ranije nego kod dečaka. On počinje s 10,5 godina, a kod dečaka s 12,5 godina [6].

Srednja adolescencija je doba orijentacije na vršnjake. Karakteristična je po jakom izražavanju polnog identiteta i obuhvata period između 15 do 17 godina. Kasna adolescencija je razdoblje usavršavanja i konsolidacije identiteta u kojem se porodica, prijatelji i sopstveni identitet opažaju na uravnoteženiji i složeniji način. Njen kraj je teško proceniti, ali obično je to razdoblje između 18. i 22. godine.

Tabela 3. Razlike u gojaznosti dece u predadolescenciji, ranoj adolescenciji i kasnoj adolescenciji
Table 3. The difference of obesity in children in adolescence, early adolescence, late adolescence

Uzrast/age	Kategorija-ITMBMI/ Categories-BMI		
	1	2	3
Predadolescencija/Adolescence Early	92,8%	6,8%	0,4%
Rana adolescencija/adolescence	88,8%	9,8%	1,5%
Kasna adolescencija/Late adolescence	76,6%	15,1%	8,3%
Ukupno/Total	85,7%	10,8%	3,6%
$\chi^2=45,458$ $df=4$ $p=0,000$			

U predadolescenciji procenat gojaznosti je nizak i iznosi 7,2%, u ranoj adolescenciji se primećuje rast i procenat gojaznosti iznosi 11,2%, u kasnoj adolescenciji se nastavlja rast gojaznosti i iznosi 23,4%. Procenat predgojaznih i gojaznih od 23,4% u kasnoj adolescenciji je kritičan pogotovo kada se uzme u obzir da procenat gojaznih iznosi 8,3%.

DISKUSIJA

Ako se posmatraju deca od desete do osamnaeste godine, primećuje se da među decom starijeg školskog uzrasta, a to su deca do četrnaeste godine, postoji veoma mali procenat predgojaznih i gojaznih. Izuzetak su deca sa 12,5 godina kod kojih je taj procenat 13,3%. Kritični period je šesnaesta godina kada procenat predgojaznih i gojaznih iznosi neverovatnih 28,3% što je skoro trećina, odnosno to znači da skoro svako treće dete spada u kategoriju predgojaznih ili gojaznih. Rezultati nisu puno bolji ni u sedamnaestoj i osamnaestoj godini. Ako se prati po razredima koje deca pohađaju, primećuje se da u sedmom razredu ima najmanje predgojaznih i gojaznih i taj procenat iznosi samo 1,6%, dok u prvom razredu srednje škole taj procenat iznosi 28,1%, što pokazuje da su velike razlike u procentu gojaznosti između starijeg i srednjoškolskog uzrasta. Kod dece uzrasta 12 godina na teritoriji Vojvodine utvrđeno je da populacija devojčica ima sklonost ka gojaznosti u 9,9% slučajeva, odnosno da je 2,9% devojčica gojazno, kod dečaka, 15,1% ima sklonost ka gojaznosti, dok je 7,9% gojaznih [7] što se podudara sa rezultatima ovog istraživanja koja pokazuju da gojaznost raste u ranoj adolescenciji. Na osnovu uzrasta kom deca pripadaju vidi se povećanje gojaznosti od predadolescencije do kasne adolescencije kada procenat gojaznosti raste od 7,2% do 23,4%. Taj nagli prelaz je između rane adolescencije i kasne adolescencije kada procenat gojaznosti raste s

11,2% na 23,4%. Ako se ovi rezultati uporede sa rezultatima gojaznosti dece iz Srbije [8], primećuje se da nema velikih odstupanja jer prosečan procenat predgojaznih i gojaznih u Apatinu iznosi 14,3%, a u Srbiji 18%). Veliki problem je to što procenat predgojazne i gojazne dece srednjoškolskog doba iznosi 24,4% što znači da svako četvrto dete srednje škole u Apatinu je predgojazno ili gojazno.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da postoji povećanje prevalencije gojaznosti u periodu od desete do osamnaeste godine i to da nagli skok gojaznosti počinje od četrnaeste godine. Istraživanje koje je kao kriterijum uzelo godine starosti pokazuje da, postoji razlika između dečaka i devojčica, pogotovo u periodu od četrnaeste do osamnaeste godine. Rezultati pokazuju da je najkritičniji period prvi razred srednje škole, odnosno najlošije rezultate imaju deca sa šesnaest godina. Predadolescencija nije kritičan period za gojaznost, blagi rast se vidi u ranoj adolescenciji dok je kasna adolescencija period koji je kritičan jer se u njemu pojavljuje veliki procenat gojaznosti. Gojaznost postaje sve veći problem sa kojim ne možemo da se izborimo, jer porast procenta gojazne dece raste u zadnje dve decenije. Uočljivo je da je period prelaska iz starijeg školskog uzrasta u srednjoškolski uzrast kritična tačka. Treba naći razloge koji dovode do gojaznosti i na njih delovati odnosno sprečiti da do nje dodje. a ne ispravljati posledice koje su zbog nje nastale.

LITERATURA

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical Report Series No 894. WHO, Geneva, 2010.
2. International Obesity Task Force. Childhood obesity. Report. 2009; 1-5.
3. Caballero B, Himes JH, Lohman T. Body composition and overweight prevalence in 1704 schoolchildren from 7 American Indian communities. *Am J Clin Nutr.* 2009; 78:308-12
4. Luciano A, Bressan F, Bolognani M, Castellarin A. Childhood obesity: different definition criteria, different prevalence rate. *Minerva Pediatr.* 2011; 53(6):537-41.
5. (Republička stručna komisija za izradu i implemetaciju vodiča u kliničkoj praksi, 2004.)
6. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe, Proceedings of ILSI Europe Mini-workshop on Overweight and Obesity in European Children and Adolescents: Causes and Consequences - Prevention and Treatment 1 December 1998, Brussels, Belgium, *Eur J Pediatr.* 2014) 159: Suppl S14-S34
7. Obradović D, Milošević Z, Srdić B. Status uhranjenosti devojčica starijeg školskog uzrasta. Antropološki status i fizička aktivnost dece, omladine i odraslih – zbornik radova, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja. Novi Sad, 2007; 89-97.
8. Ostojić S, Stojanović Marko D, Stojanović V, Marić J, Njaradi N. Correlation between Fitness and Fatness in 6-14-year Old Serbian School Children, *Journal of Health, Population, & Nutrition*; 2013; 29 (2):53-60.

UDK 616.12-008.46-092
611.12/.13.018.74
COBISS.SR-ID 247451404

SSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 85-92.

DISFUNKCIJA VASKULARNOG I ENDOKARDNOG ENDOTELA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI

VASCULAR AND ENDOCARDIAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HEART FAILURE

Sonja Smiljić

INSTITUT ZA FIZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET PRIŠTINA SA PRIVREMENIM SEDIŠTEM U KOSOVSKOJ MITROVICI

Sažetak: Srčana insuficijencija se definiše kao klinički sindrom koji je posledica poremećaja u strukturi ili funkciji srca što ga onemogućava da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom neophodnog za izbalansirani metabolizam svih tkiva. U patogenezi srčane insuficijencije značajno mesto ima aktivacija i disfunkcija endokardnog i vaskularnog endotela. Aktivacija i disfunkcija endotela praćena je funkcionalnim promenama, uključujući promene u autokrinom i parakrinom signaliziranju, u distribuciji i broju receptora, antinflatornim i antikoagulantnim osobinama. Smatra se da je endotelna disfunkcija nastupila kada izostane očekivana vazodilatacija posredovana azot oksidom endotelnog porekla u odgovoru na acetilholin, bradikinin, supstancu P i/ili serotonin. Nivo endotelina-1 u endokardnom endotelu, u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca je povećan. Neuregulin-1 ima ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije kardiomiocita. Efekti su posredovani preko seta tirozin kinaza ligand zavisnih receptora ErbB2 ErbB3 i ErbB4. Kod pacijenata sa metastaskim tumorom karcinoma dojke koji su u terapiji primali i monoklonska antitela anti ErbB2, lek trastuzumab, sam ili u kombinaciji sa antraciklinom, češće se javljala srčana insuficijencija i sistolna disfunkcija komora. Koronarna vaskularna endotelna disfunkcija dovodi do koronarne vazokonstrikcije, proliferacije i remodelovanja glatkih mišićnih ćelija, povećanja lipidnih depozita u zidu krvnog suda i moguće koronarne tromboze. Ovi procesi oštećuju koronarne arterije, pogoršavaju miokardnu perfuziju i indirektno doprinose progresivnoj srčanoj insuficijenciji i ishemijskoj miokardiopatiji. Disfunkcija i lezija endokardnog endotela su uvek udruženi sa snažnim promenama u mehaničkim performansama miokarda. Disfunkcija endotela je rani događaj koji vodi ka progresiji srčane insuficijencije. Pri umerenom opterećenju pritiskom kod hipertrofije leve komore potpuno je supresovana ventrikularna relaksacija zbog izostanka oslobađanja endotelnog NO. Zaštita koronarnog endotela od oksidativnog stresa se poboljšava biodostupnošću NO. To značajno popravlja relaksantni odgovor komora na endogeni NO, inhibira razvoj hipertrofije leve komore i srčane insuficijencije.

Ključne reči: vaskularni endotel, endokardni endotel, srčana insuficijencija

Summary: Heart failure is defined as a clinical syndrome due to disorders in the structure or function of the heart that prevents it from meeting the needs of the organism for the oxygen necessary for the balanced metabolism of all tissues. In the pathogenesis of cardiac insufficiency, the activation and dysfunction of the endocardial and vascular endothelium are significant. Activation and endothelial dysfunction are followed by functional changes, including changes in auto- and paracrine signaling, in the distribution and number of receptors, anti-inflammatory, and anticoagulant features.

It is considered that endothelial dysfunction occurred when the expected vasodilatation mediated by nitric oxide of endothelial origin in response to acetylcholine, bradykinin, P and/or serotonin does not appear. The endothelin-1 endotelin-1 endocrine endothelial capillary as well as in cardiomyocytes has an increased heart rate. Neuregulin-1 plays a role in the proliferation, differentiation, and preservation of the cardiomyocyte function. The effects were mediated through a set of tyrosine kinases of receptors ErbB2, ErbB3, and ErbB4. Patients with metastatic tumor of breast cancer who received anti-ErbB2 monoclonal antibodies, the drug trastuzumab alone or in combination with anthracyclines were more likely to have

Adresa autora: Sonja Smiljić, Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici,

E-mail: sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

Rad primljen: 30. 06. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15.10. 2017.

cardiac insufficiency and systolic dysfunction of the chamber. The effects were mediated through a set of tyrosine kinases of ligand-dependent receptors ErbB2, ErbB3, and ErbB4. Coronary vascular endothelial dysfunction leads to coronary vasoconstriction, proliferation and remodeling of smooth muscle cells, an increase in lipid deposits in the wall of blood vessel, and possible coronary thrombosis. These processes damage coronary arteries, exacerbate myocardial perfusion and indirectly contribute to progressive heart failure and ischemic cardiomyopathy. Dysfunction and lesion of the endocardial endothelium are always associated with strong changes in the mechanical performance of the myocardium.

Endothelial dysfunction is an early occurrence that leads to the progression of heart failure. With moderate pressure loads in case of left ventricular hypertrophy, ventricular relaxation was completely suppressed due to the absence of endothelial NO release. Protection of coronary endothelium from oxidative stress is improved by bioavailability of NO. This significantly improves the relaxant response of the chamber to endogenous NO, inhibits the development of left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency.

Key words: vascular endothelium, endocardial endothelium, heart failure

UVOD

Srčana insuficijencija je zajednički krajnji ishod progresivnih kardiovaskularnih bolesti. Najčešće se definiše kao klinički sindrom koji je posledica poremećaja u strukturi ili funkciji srca što ga onemogućava da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom neophodnom za izbalansirani metabolizam svih tkiva. Smanjena kontraktilna funkcija srca dovodi do aktivacije kompenzatornih mehanizama. Kompenzatorni mehanizmi, srčani i vanskirčni, kao što su dilatacija ili hipertrofija miokarda, neurohumoralni faktori, citokini i aktivacija endotela, obezbeđuju adaptaciju koja može progresirati u maladaptivni odgovor, a u krajnjem slučaju vodi do dekompenzacije i srčane insuficijencije. Maladaptacija se manifestuje kroz hemodinamske poremećaje, neurohumoralni disbalans, preveliko oslobađanje citokina i endotelnu disfunkciju [1]. Različiti stresori ili bolesti mogu da dovedu do oštećenja i/ili aktivacije srčanog endotela što ima za posledicu njegovu disfunkciju. Aktivacija i disfunkcija srčanog endotela praćena je brojnim funkcionalnim promenama, uključujući promene u autokrinom i parakrinom signaliziranju, u distribuciji i broju receptora, antiinflamatornim i antikoagulantnim osobinama [2].

Tokom poslednje tri decenije svedoci smo impresivnog napretka u demistifikaciji patogeneze srčane insuficijencije i objašnjenju strukturnih i funkcionalnih promena srčanog mišića. Strukturne promene manifestuju se kroz hipertrofiju kardiomiocita, miokardnu intersticijalnu fibrozu i razredjenost kapilara. Funkcionalne promene su predstavljene miokardnom krutošću. Takođe, postoji abnormalna intramiokardna signalizacija koja je evidentna na endotelnim ćelijama na kojima je

povećana adhezija molekula, inflamatornim ćelijama koje luče profibrozni transformišući faktor rasta (TGF- β), i na nivou cikličnog guanozin monofosfat (cGMP) – protein kinaza G (PKG) signalnog puta [4]. Izražen je i oksidativni stres koji povećava sadržaj nitrotirozina. Miokardna signalizacija preko cGMP-PKG je ključna za normalnu kardiovaskularnu fiziologiju. Ona inhibira maladaptivnu hipertrofiju i povećava komplijansu kardiomiocita kroz PKG posredovanu fosforilaciju sarkomernog proteina titina [3]. Krutost kardiomiocita je uglavnom određena titinom, elastičnim proteinom sarkomere.

Fosforilacija titina preko protein kinaze A (PKA) i protein kinaze G (PKG) povećava komplijansu, čime direktno smanjuje krutost kardiomiocita. Hipofosforilacija titina rezultat je smanjene aktivnosti srčane PKG i smanjenog nivo cGMP. Sinteza drugog glasnika cGMP rezultat je aktivacije solubilne guanilat ciklaze (sCG) putem azot oksida (NO) i aktivacije partikulatne GC (pGC) putem natriuretskih peptida. Sintetisani cGMP aktivira PKG dozvoljavajući PKG posredovanu fosforilaciju velikog broja ciljnih proteina ispoljavajući širok spektar nishodnih efekata poput pojačanog preuzimanja kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum, inhibiciju ulaska kalcijuma, suzbijanja hipertrofije preko inhibicije G proteina vezanog za receptor i inhibicije katjonskih kanala zavisnih od prolaznog potencijala (TRPC). Inhibira i oštećenja koja su posledica ishemije/reperfuzije fosforilacijom ATP-senzitivnog kalijumovog kanala i stimulišu relaksaciju i distensibilitet leve komore preko fosforilacije troponina i (TNI) i segmenta titin N2B [3,5].

Signalni sistem cGMP-PKG u srčanoj insuficijenciji sa očuvanom ejakcionom frakcijom odnosi se na smanjenje srčanog BNP, povećanje mikrovaskularne inflamacije i oksidativni stres što smanjuje aktivnost oba signalna puta NP-cGMP i NO-cGMP [5]. Nizak nivo BNP u miokardu može da dovede do povećane ekspresije fosfodistereze 9 koja razlaže cGMP i smanjuje aktivnost NP-PKG [6].

Disfunkcija i aktivacija vaskularnog endotela

U patogenezi srčane insuficijencije značajno mesto ima aktivacija i disfunkcija endotela. Endotel odgovara na moguća oštećenja promenom u fenotipu kao delu fiziološkog adaptivnog odgovora. Ove fenotipske promene uključuju promene u citoskeletu, promene u kaskadnoj signalizaciji, faktorima transkripcije sa rearanžiranjem genske ekspresije. Širok spektar ispitanih fenotipskih promena sugerise da one mogu biti različitog stepena i preklapaju se sa statusom endotelne aktivacije, koja može voditi u manifestnu endotelnu disfunkciju [7]. Endotelna disfunkcija predstavlja deo patofizioloških poremećaja kada endotelna aktivacija postaje neodgovarajuća ili nedovoljna. U nekim formama srčani endotel nakon aktivacije može ponovo uspostaviti svoju normalnu funkciju dok u drugima postaje i/ili ostaje disfunkcionalan. Endotelna disfunkcija može u ekstremnim slučajevima dovesti do vidljivih strukturnih oštećenja, i eventualno do endotelne nekroze i otvorenog ogoljavanja [8].

U kliničkoj praksi endotelna disfunkcija se uglavnom odnosi na smanjenu produkciju endotelnog azot oksida (NO) i njegovu biodostupnost. Smatra se da je endotelna disfunkcija nastupila kada izostane očekivana vazodilatacija posredovana NO endotelnog porekla u odgovoru na acetilholin, bradikinin, supstancu P i/ili serotonin. Istovremena primena donora NO, na primer nitroprusida, dovodi do očekivane vazodilatacije [9]. Osim nedostatka NO, u dijagnozi endotelne disfunkcije treba uzeti u obzir i mnoge druge auto/parakrine medijatore kao što su endotelin-1, prostaglandini ili angiotenzin. Sinteza i oslobađanje različitih stresora u okolini endotela, kao što su medijatori inflamacije (citokini), oksidativni stresori (superoksidni anjoni), ili hipoksija indukuju promene na endotelu koje su veće od neuravnoteženosti parakrine signalizacije [10].

Disfunkcija endotela perifernih sudova u srčanoj insuficijenciji

Eksperimentalna i klinička ispitivanja su pokazala da se u srčanoj insuficijenciji dešava aktivacija endotelnih ćelija i disfunkcija endotela. U obe grupe krvnih sudova, provodničkim i otporničkim, kao na primer u skeletnim mišićima, endotelna disfunkcija se koristi da objasni raniji zamor i intoleranciju na opterećenje u srčanoj insuficijenciji. Neodgovarajući, endotelom posredovani, vazokonstriktorni odgovor sa smanjenjem vazodilatatornog kapaciteta doprinosi povećanju perifernog vaskularnog otpora [11, 12]. Endotelna disfunkcija perifernih sudova ukazala je na činjenicu da se progresija u srčanoj insuficijenciji pripisuje sniženju aktivnosti endotelne azot oksid sintaze (eNOS) i ciklooksigenaze (COX-1) [13, 14]. Promene na vaskularnom endotelu u plućima može imati štetne posledice zbog same uloge pluća u razmeni gasova i dalje dovodi do pogoršanja ukupne kardiovaskularne regulacije. Disfunkcija endotela perifernih krvnih sudova doprinosi razvoju srčane insuficijencije [15].

Patofiziološki mehanizam srčane insuficijencije obuhvata: endotelnu aktivaciju, disfunkciju i insuficijenciju uključujući disfunkciju kompletnog vaskularno-endotelnog sistema sa značajnom disfunkcijom endokardnog endotela i endotela miokardnih kapilara; aktivaciju citokina (faktor nekroze tumora- α interleukin-1, interleukin-6); neurohumoralni disbalans sa povećanjem nivoa kateholamina, renina, angiotenzina, aldosterona, anti-diuretskog hormona, natriuretskih peptida, prostaglandina i dopamina i konačno hemodinamsku abnormalnost koja uključuje srčanu disfunkciju i preopterećenje (povećanje pre i afterload-a) sa srčanom dilatacijom i remodelovanjem srca uz smanjenje miokardne kontraktilnosti. Insuficijencija srca kao pumpe dovodi do kongestivne srčane insuficijencije i smrti.

Disfunkcija endotela u koronarnim arterijama

Endotelna disfunkcija koronarnih sudova dovodi do mikrospozma u koronarnoj cirkulaciji. Koronarna cirkulacija u pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazuje smanjen vazodilatatorni odgovor na acetilholin ili bradikinin [15]. Koronarna endotelna disfunkcija doprinosi smanjenju aktivnosti endotelne sinteze NO, što predstavlja jedan od ranih događaja koji doprinosi progresiji srčane

insuficijencije [16]. Tako, koronarna vaskularna endotelna disfunkcija dovodi do koronarne vazokonstrikcije, proliferacije i remodelovanja glatkih mišićnih ćelija, povećanja lipidnih depozita u zidu krvnog suda i moguće koronarne tromboze. Ovi procesi oštećuju koronarne arterije, pogoršavaju miokardnu perfuziju i indirektno doprinose progresivnoj srčanoj insuficijenciji i ishemijskoj miokardiopatiji [17].

Disfunkcija endokardnog endotela u srčanoj insuficijenciji

Neposredna uloga endokardnog endotela i endotela miokardnih kapilara u modulaciji kontraktilnih performansi, ritmičnosti i remodelovanja srca sugerišu da endotelna disfunkcija na ova dva mesta može biti važna u patogenezi srčane insuficijencije.

Brojna su klinička stanja u kojima dolazi do selektivnog oštećenja endokarda i subendokardnog intersticijuma, kao što su endokarditis, feohromocitom, karcinoidni sindrom, hipereozinofilna endomiokardna fibroza (Loffler), endokardijalna fibroelastoza i starenje. Karakteristična lezija ćelija endokardnog endotela opisana je i u stanju preopterećenja komora volumenom ili pritiskom, u eksperimentalnom dijabetesu i hiperlipidemiji kao i u kokainom indukovanoj kardiomiopatiji.

Eksperimentima in vitro pratilo se selektivno oštećenje EE pri izlaganju visokoj koncentraciji brojnih neurohormona i stresora, poznatih patogenetskih faktora, kao što su kateholamini, angiotenzina atrijsalni natriuretски peptid, serotonin, vazopresin, LDL, homocistein, holne kiseline i eozinofili. Lezija endokardnog endotela je uvek udružena sa snažnim pomenama u mehaničkim performansama miokarda [18, 19].

Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti istovremeno su patogeni za endokardno endotelne ćelije. Oni u ranoj fazi deluju na endokardne ćelije i doprinose razvoju i progresiji srčane insuficijencije. Udružnost lezija endokardnog endotela (EE) i mikrovaskularnog endotela (MVE) u određenim stanjima mogu doprineti nastajanju srčane insuficijencije, ali eksperimentalni podaci da oni to čine nedostaju. U eksperimentu na izolovanim papilarnim mišićima dozno zavisna inotropna kriva, kao odgovor na fenilefrin, pokazuje značajnu promenu na većim koncentracijama. Do sličnog

dolazi posle selektivnog oštećenja EE na mišićima kod kontrolnih životinja [20], mada nema morfološkog oštećenja EE viđenih skening elektronskom mikroskopijom. Pretpostavlja se, da EE postaje disfunkcionalan ako se desi desenzitizacija receptora na EE. Desenzitizacija alfa-receptora u srčanoj insuficijenciji bila je demonstrirana u MVE ćelijama izolovanim iz biopsijskog materijala u pacijenata sa različitim formama kardiomiopatija sa redukcijom produkcije NO u odgovoru na acetilholin, bradikinin i alfa agoniste [19]. Nema značajnih dokaza o promenama na MVE u hroničnoj srčanoj insuficijenciji zbog nedostatku drugih znakova aktivacije mikrovaskularnih endotelnih ćelija, kao što su povećana ekspresiju vaskularnog celularnog adhezijskog molekula (VCAM), E-selektina i endoglina. Endoglin je membranski protein povezan sa receptorskim kompleksom za transformišući faktor rasta i ima ključnu ulogu u angiogenezi [21].

Uloga azot oksida u razvoju srčane insuficijencije

Kontradiktorni podaci vezani za aktivnost iNOS i eNOS i funkcionalne uloge NO u razvoju srčane insuficijencije, mogu biti posledica proizvoljno upoređivanih različitih modela životinja ili ljudi, različite etiologije srčane insuficijencije, uzoraka tkiva uzimanih u različitim stadijumima progresije bolesti, nepouzdanosti ćelijskih izvora NO (kardiomiociti, endotelne ćelije, makrofage) ili korišćenja različitih imunohistohemijskih ili molekularnih bioloških tehnika merenja [17, 22]. Takođe, endotelna disfunkcija je uslovljena promenom u nivou i aktivnosti NO i ET, PGI₂ i angiotenzina II, ANP, aldosterona, vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), neuregulina i angiopetina.

Povećana aktivnost enzima iNOS u tkivu insuficijentnog srca izazvana septičkim šokom dovodi do povećane sinteze NO i ima za rezultat smanjenje snage srčanih kontrakcija. Citokini kao što je TNF- α čija je vrednost u plazmi povećana u septičkom šoku predstavljaju snažne induktore iNOS. Glavno mesto sinteze TNF- α u idiopatskoj dilatiranoj kardiomiopatiji kod ljudi su kardiomiociti i srčani endotel. Povećanje nivoa TNF- α u srčanom tkivu može direktno dovesti do depresije srčane funkcije što uzrokuje razvoj dilatirane kardiomiopatije. Sinteza NO nakon aktivacije iNOS

auto/parakrinom kontrolnim mehanizmima podstiče povećanu sintezu TNF- α [17, 23].

Ispitivanje nivoa iNOS u srčanoj insuficijenciji dovela je do razočaravajuće različitih podataka. Induktivna NOS je vrlo često određivana u tkivu insuficijentnog srca, ali su metode određivanja u različitim eksperimentima bile nekompatibilne. Takođe, aktivnost enzima se razlikuje zavisno od etiologije srčane insuficijencije (dilatirana, idiopatska, ishemična, hipertrofična) ili tehnike merenja iNOS (mRNA, imunohistohemijski).

Podjednako su kontradiktorni podaci o aktivnosti eNOS, u nekim studijama je aktivnost bila smanjena a u drugim povećana [24]. U krajnjem stadijumu insuficijencije srca, nivo eNOS je povećan u subendokardnim kardiomiocitima, ali smanjen u endotelnim ćelijama miokardnih kapilara. Uloga NO i aktivnost eNOS/iNOS u srčanom tkivu kod različitih formi srčane insuficijencije ostaje kontroverzna [17, 23, 25].

Takođe, nejasan je tačan uticaj NO na srčanu funkciju bez obzira na mesto produkcije NO u srcu, odnosno endotelne ćelije, kardiomiocite ili makrofage, ili druge ćelije koje proizvode srčani NO. Intrakoronarna administracija NG-monomethyl-L-arginina (L-NMMA) u pacijenata sa različitim stepenom ventrikularne disfunkcije uglavnom nema uticaja na ventrikularnu kontraktilnu funkciju [17, 18]. Slično tome, Drexler i sar. [26] sugerišu da L-NMMA ne utiče na kontraktilne performanse srčanih mišićnih ćelija izolovanih iz ljudskog srca u završnom stadijumu srčane insuficijencije. Pozitivne korelacije aktivnosti endokardne i subendokardne i NOS i eNOS sa ventrikularnim kontraktilnim performansama ukazuju na blagotvorno dejstvo NO oslobođenog iz endotela kod pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom. Endogeni NO ima kardioprotektivni efekat u pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom tako što smanjuje kontraktilni odgovor na beta adrenergičku stimulaciju i na taj način šteti miokardni kiseonik [17, 23].

U akutnoj, endotoksinom izazvanoj srčanoj insuficijenciji, imunohistohemijskim bojenjem pokazano je prolazno povećanje aktivnosti iNOS i COX u endokardnom endotelu i endotelu koronarnih arteriola koje je maksimalna nakon 10–12 sati i normalizuje se posle 36 sati [27]. Istovremeno su osnovni efekti srčanog ET-1 i PGI₂ na srčani inotropizam prolazno naglašeni, i inotropni odgovor na

endogeni ET-1 bio je značajno bolji tokom ove prolazne faze. Ovo predstavlja još jedan primer adaptacije srčane endotelne funkcije i ukazuje na neophodnost da se uvek istovremeno razmotre interakcije svih signalnih puteva.

Uloga endotelina (ET) u patogenezi srčane insuficijencije

Nivo ET-1 u plazmi je povećan u srčanoj insuficijenciji. Smatra se da je suština povećanja ET-1 u plazmi smanjena sinteza albumina sa receptorima za koji se vezuje, smanjeni klirens ili povećano oslobađanje ET u pulmonalnoj cirkulaciji [28]. Nivo ET-1 je povećan, takođe, u endokardnom endotelu, u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca. U srčanoj insuficijenciji, endotelne ćelije i makrofagi više nego kardiomiociti su vodeće mesto sinteze ET-1 u srcu [28].

Nivo ET-1 u miokardnom intersticijumu bio je smanjen kod modela eksperimentalno izazvane srčane insuficijencije poremećajem srčanog ritma, bez obzira na visok ukupni nivo ET-1 u srčanom tkivu. Ovo se može objasniti povećanim preuzimanjem ET-1 od strane kardiomiocita insuficijentnog srca. Ushodna regulacija ET-1 sistema, sa povećanjem mRNA za ppET-1, ECE-1, ETAi ETB receptore, bila je demonstrirana takođe na kardiomiocitima pacijenata sa ishemijskom, ali ne i kod pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom iako je slično povećanje u plazmi ET-1 i u drugoj grupi [29].

U drugoj studiji u krajnjem stadijumu srčane insuficijencije u pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom nisu utvrđene značajne razlike u ekspresiji mRNA za ppET-1, ECE-1 i ETA receptore upoređeno sa kontrolnim srcima. Povećanje tkivne koncentracije ET-1 u poslednjoj studiji, zajedno sa nishodnom regulacijom ETB receptora mRNA, sugeriše da je to posledica smanjenja klirensa pre nego povećanje miokardne sinteze ET-1.

Aktivacija ET-1 signalnog puta može se smatrati na početku adaptacijom, mada uskoro postaje maladaptivna sa činjenicom da preterana aktivacija ETA receptora na kardiomiocitima može dovesti do direktnog toksičnog efekta, neodgovarajuće hipertrofije, iscrpljenosti kontraktilnih rezervi zbog hronične inotropne stimulacije i ventrikularne aritmije [30]. ET-1 pre može delovati kao protektivni faktor kroz blokiranje beta adrenergičkih agonista, ili oksidativnim stresom izazvanu apoptozu kardiomiocita preko ETA receptora. ET-1 je

pokazuje osobinu za jedinstvenom uštedom kiseonika uz povećanje efikasnosti srčane kontraktilnosti [31].

Uloga neuregulina u razvoju srčane insuficijencije

Neuregulin-1 (Nrg-1) pripada epidermalnim faktorima rasta (EGF) koji imaju ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije mnogih tkiva uključujući kardiomiocite. Efekti su posredovani preko seta tirozin kinaza ligand zavisnih receptora ErbB2, ErbB3, i ErbB4. Dobro je opisan signalni put Nrg-1/ErbB zbog neophodne uloge u razvoju srca i nervnog sistema [32]. Kod pacijenata sa metastatskim tumorom karcinoma dojke koji su u terapiji primali i monoklonska antitela anti ErbB2, lek trastuzumab (Herceptin), sam ili u kombinaciji sa antraciklinom, češće se javljala srčana insuficijencija i sistolna disfunkcija komora [33]. Endogeni i egzogeni neuregulini imaju kardioprotektivne i kardioregenerativne funkcije i mogu da utiču na funkciju miocita, uključujući ćelijsko preživljavanje, funkciju mitohondrija, proliferaciju, rast, unos glukoze, nivo kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu i formiranje fokalnih pripoja. Nrg-1/ErbB sistem je odgovoran za fiziološku adaptaciju srca pri promenjenim srčanim zahtevima. Takođe, in vitro studijama je objašnjen ćelijski mehanizam kojim Nrg/ErbB signalni put može regulisati adaptaciju srca na stres. Ovom studijom je potvrđen koncept da parakrini i jukstakrini sistem regulišu interakcije između mikrovaskularnih endotelnih ćelija i kardiomiocita. Brojne izoforme neuregulina se sintetišu u endotelnim ćelijama. Većinom je to tip i pre-neuregulina čija se proteolitička aktivacija mora desiti u neuregulin-1 da bi se iz endotelnih ćelija oslobodio aktivni ligand. Blagi oksidativni stres izaziva oslobađanje i delovanje Nrg-1, testirano u in vitro uslovima, preko membranskih metaloproteaza, kao što je objašnjeno u sistemu nervnih ćelija. Slično, drugi fiziološki stimuli (angiotenzin, fenilefrin, endotelin) mogu da utiču na oslobađanje i delovanje Nrg-1.

Nrg-1, takođe, reguliše adrenergički odgovor kardiomiocita, ima negativan inotropni efekat na izolovane papilarne mišiće i štiti miocite od ćelijske smrti indukovane aktivacijom $\beta 1$ receptora. Poput neuregulina-1 i insulinu sličan faktor rasta (IGF-1), fibroblastični faktor rasta (FGF-1, FGF-2), urokortin, VEGF, TGF- α i kardirotrofin su povezani sa smanjenjem

apoptoze u srcu. Međutim, administracija Nrg-1 nakon ligature prednje leve koronarne arterije (LAD) nema efekta na apoptozu, dok kod tretmana dijabetične kardiomiopatije i u slučaju bivalente administracije Nrg-1 nakon antraciklinom indukovane kardiotoksičnosti izaziva smanjenje kardiomiocitne apoptoze. Kod pacova kod kojih je srčana hipertrofija izazvana aortnom konstrikcijom, nivo Nrg-1 ostaje konstantan dok je broj ErbB2 i ErbB4 receptora značajno manji. Slično, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom nivo Nrg je normalan, dok je ekstremno mali broj ErbB2 i ErbB4. Ovi podaci sugerišu regulaciju receptorima u insuficijentnom miokardu [32, 34].

Na osnovu najnovijih istraživanja, mRNA i nivo proteina ErbB2 i ErbB4 receptora pokazuje nishodnu regulaciju u ranom stadijumu srčane insuficijencije kod životinja sa sekundarnom hroničnom hipertrofijom zbog aortne stenoze. Knock-out NRG1 u istom modelu modela aortne stenoze životinja nije smanjio miokardnu hipertrofiju, ali nije ni ubrzao razvoj srčane insuficijencije [35].

Smanjena NRG-ErbB receptor signalizacija dovodi do prelaska kompenzatorne hipertrofije u insuficijenciju. Ovo gledište je dobilo indirektnu podršku od kliničke observacije pacijenata sa karcinomom pluća tretiranih sa monoklonalnim antitelima protiv ErbB2 receptora, trastuzumab (Herceptin). Bila je jako visoka incidenca trastuzumabom izazvane kardiotoksične kardiomiopatije [33].

Miševi koji u komorama nemaju receptore ErbB2 (knock-out) preživljavaju do adultnog doba, ali pokazuju ranu rapidnu dilatacionu kardiomiopatiju. Dok veliki deo ovih životinja umire prerano, preživele pokazuju značajnu redukciju ejeckione frakcije leve komore, povećavajući end dijasolni volumen, remodelovanje miofibrila, i smanjenu sintezu natriuretskih peptida [32, 34]. U kulturi kardiomiocita, trastuzumab uzrokuje teške kardiomiotiji slične promene, uključujući dezorganizaciju kardiomiocitnog citoskeleta, kao i efekte koji su bili blokirani ili reverzibilni dodavanjem NRG [33].

Kako neuregulin stimuliše adultno srce, ostaje intrigantno polje za istraživače. Endotelin-1 povećava kontraktilnost srca i povećava ekspresiju neuregulina, dok je angiotenzin II i fenilefrin smanjuju. Ovo govori o važnosti mehanizma za regulaciju neuregulin signalnog puta nivoom liganda koji određuje veličinu

srčanih zahteva. Integrini su familija receptora na mnogim ćelijama pa i na kardiomiocitima koji su osetljivi na mehanički stres i mogu biti netipični receptori za Nrg-1. Ekspresija neuregulina u trudnoći je povećana u vreme kada hemodinamski stres povećava srčane zahteve. Paralele su viđene između nrg-1 i drugih faktora rasta potvrđujući ulogu koju imaju u zaštiti srca što može biti značajno u rasvetljavanju terapijskog potencijala srčanih faktora rasta.

ZAKLJUČAK

Disfunkcija vaskularnog i endokardnog endotela su rani događaji koji vodi ka progresiji srčane insuficijencije. Pri umerenom opterećenju pritiskom kod hipertrofije leve komore potpuno je supresovana ventrikularna relaksacija zbog izostanka oslobađanja endotelno NO. Zaštita koronarnog endotela od oksidativnog stresa sa poboljšanom biodostupnošću NO značajno inhibira razvoj hipertrofije leve komore i popravljaju releksantni odgovor komora na endogeni NO.

Mišićne ćelije insuficijentnog srca ponašaju se kao kardiomiociti bez endokardnog endotela. Pretkliničke i kliničke studije naglašavaju važnost koronarne endotelne disfunkcije u srčanoj insuficijenciji. U osnovi, identifikovani smanjeni vazodilatatorni odgovor podržan je činjenicom da smanjenje NO smanjuje miokardnu perfuziju i indirektno doprinosi progresiji srčane insuficijencije. Visoka koncentracija neurohormona uzrokuje selektivno oštećenje EE i MVE i smanjenje mehaničkih performansi susednih kardiomiocita. Tako, aktivacija α 1 adrenergičke protein kinaze A i ET-1 protein kinaze C je ključna u pozitivnoj modulaciji punog razvoja odgovora snaga/frekvenca u srcu, a disregulacija odnosa snaga/frekvenca je jedan od znakova srčane insuficijencije. Nezavisnost inicijalnih patoloških mehanizama u srčanoj insuficijenciji i endotelna disfunkcija igraju glavnu ulogu progresiji bolesti i imaju važnu prognostičku vrednost za klinički ishod.

Ovi nalazi podržavaju ideju da je disfunkcija srčanog endotela kao adaptivni odgovor često prisutna u ranim fazama srčane insuficijencije. Endotelni autokrini i parakrini signalni putevi i većina drugih procesa aktivacije endotela su usko povezani i međuzavisni, tako da aktivacija ili ometanje bilo kog segmenta neophodno neminovno utiču na druge dovodeći

do poremećaja mnogih srčanih endotel-miokardnih interakcija i njihove normalne ravnoteže, sa štetnim ukupnim funkcionalnim ishodom na kome se zasniva razvoj progresivne srčane insuficijencije.

Mnogo suprotstavljenih podataka iz literature o ulozi endotelne disfunkcije u razvoju srčane insuficijencije naglašava činjenicu da uvek treba uzeti u obzir interakcije svih signalnih puteva istovremeno.

LITERATURA

1. Voors AA, Anker DS, Bueno H, Cleland JGH, Coats JSA, Falk V et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. Sun HJ, Hou B, Wang X, Zhu XX, Li KX, Qiu LY. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. *Life Sc*. 2016; 167: 6-11.
3. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J* (2016) 24:227-236 DOI 10.1007/s12471-016-0810-1
4. Borbely A, Falcao-Pires I, Heerebeek van, et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009; 104:780-6.
5. Heerebeek L van, Hamdani N, Falcao-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012; 126:830-9.
6. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015; 519:472-6.
7. McCormick EM, Manduchi E, Witschey RTW, Gorman RC, Gorman III JH, Jiang YZ et al. Spatial phenotyping of the endocardial endothelium as a function of intracardiac hemodynamic shear stress. *Journal of Biomechanics* 2017; 50(2017)11-19
8. Kurvilla L, Kurtha CC. Molecular mechanisms in endothelial regulation cardiac function. *Mol Cell Biochem* 2003; 253 (1-2): 113-23.
9. Smiljić S, Nestorović V, Savić S. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance. *Med Pregl* 2014; 67 (9-10):345-352.
10. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys S. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovascular Research* 1998; 38 (2): 281-290.
11. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-160.
12. Kaiser L, Spickard RC, Oliver NB. Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 1989; 256: H962-H967.
13. Vila-Petrof MG. Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathways by nitric oxide in cardiac myocytes. *Circ Res* 1999; 84: 1020-103.

14. Bayraktutan U, Yang ZK, Shah AM. Selective dysregulation of nitric oxide synthase type 3 in cardiac myocytes but not coronary microvascular endothelial cells of spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 719–726.
15. Maccarthy PA and Shah AM. Impaired endothelium-dependent regulation of ventricular relaxation in pressure-overload cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2000; 101: 1854–1860.
16. Brady AJ et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993; 265: H176–H182.
17. Massion PB et al. Nitric Oxide and Cardiac Function Ten Years After, and Continuing. *Circ Res*. 93:388-398 ; 2003.
18. Shen X, Tan Z, Zhong X, Tian Y, Wang X, Yu B et al. Endocardial endothelium is a key determinant of force-frequency relationship in rat ventricular myocardium. *J Appl Physiol*. 2013; 115 (3):383-93.
19. Smiljić Sonja, Radović Dragica, Miletić Milanka, Nestorović Vojkan, Trjaković Goran, Savić Slađana. Uticaj modifikatora metabolizma cikličnih nukleotida na kontraktilnost desne komore srca pacova s očuvanim i uklonjenim endokardnim endotelom. *Srp arhiv cel lek*. 2010 ; 138 (9-10); 584-589.
20. Li K, Rouleau JL, Calderone A, Andries JL, Brutsaer DL. Endocardial function in pacing-induced heart failure in the dog. *J Mol Cell Cardiol*. 1993; 25: 529–540.
21. Morine KJ, Paruchuri V, Qiao X, Aronovitz M, Huggins GS, De Nofrio Det al. Endoglin selectively modulates transient receptor potential channel expression in left and right heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25(6):478-482.
22. Shah AM, Maccarthy PA. Paracrine and autocrine effects of nitric oxide on myocardial function. *Pharmacol Ther*. 2000; 86: 49–86.
23. Tatsumi T et al. Cytokine induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1338–1346.
24. Xie YW et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the modulation of canine myocardial mitochondrial respiration in vitro. Implications for the development of heart failure. *Circ Res*. 1996; 79: 381–387.
25. Pittis M et al. Canine coronary microvessel NO production regulates oxygen consumption in eNOS knockout mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2000; 32:1141–1146.
26. Drexler H, Kastner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 955–963.
27. Mebaza A, De Keulnaer GW, Paqueron X, Andries LJ, Ratajczak P, Lanone S et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins and nitric oxide. *Circulation*. 2001; 104: 3137–3144.
28. Agapitov VA, Haynes GW. Role of endothelin in cardiovascular disease. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2002; 3: 1.
29. Jacques D, Descorbeth M, Samad AD, Provost C, Perreault C, Jules F. The distribution and density of ET-1 and its receptors are different in human right and left ventricular endocardial endothelial cells. *Peptides*. 2005; 26 (8):1427-1435.
30. Araki M et al. Endothelin-1 as a protective factor against beta-adrenergic agonist-induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1411–1418.
31. Becker R et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:310–320.
32. Smiljić Sonja, Mijović Milica, Savić Slađana. Značaj neuregulina u razvoju srca i bolesne kardiovaskularne nog sistema. *Timočki medicinski glasnik*. 2016; 41 (2): 115-121.
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344:783–792.
34. Lemmens K, Doggen K, De Keulnaer GW. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300: H931–H942.
35. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res*. 2012; 111 (10): 1376-85.

UDK 616.12-008.46:616.61-78-056.24
COBISS.SR-ID 247454732

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 93-101.

SRČANA INSUFICIJENCIJA SA OČUVANOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

Mileta Poskurica (1,3), Biserka Tirmenštajn Janković (2), Mina Poskurica (3), Đorđe Stevanović (3), Milenko Živanović (2), Aleksandar Petrović Nikolić (4), Dejan Petrović (1,3)

(1) KLINIKA ZA UROLOGIJU I NEFROLOGIJU, KLINIČKI CENTAR "Kragujevac", Kragujevac, (2) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, (3) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, Kragujevac, (4) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU, NOVI SAD

Sažetak: Kardiovaskularne bolesti su najčešći (50–60%) uzrok smrti bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega, posebno u njenom završnom stadijumu (ESRD). Simptomatska disfunkcija miokarda leve komore sa očuvanom ejekcijom označava klinički sindrom dijastolne srčane insuficijencije. Klinički se ispoljava dispnejom, smanjenom tolerancijom fizičkog napora i brzih promena zapremine cirkulišuće tečnosti. Često „neočekivan” razvoj akutnog plućnog edema predstavlja njenu najtežu kliničku manifestaciju. Dijagnoza se postavlja na osnovu dijaliznoj populaciji prilagođenih (NYHA-R) kriterijuma, potkrepljenih ehokardiografskim parametrima standardnog i tkivnog dopler pregleda leve komore i leve pretkomore. Preventivne mere i konvencionalna farmakoterapija usmerena na kontrolu anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, ishemijske bolesti srca i drugih doprinosećih činilaca, uključujući i pravilan izbor raspoloživih dijaliznih procedura, predstavljaju osnovne principe prevencije i lečenja.

Ključne reči: kardiovaskularne bolesti, hemodijaliza, srčana insuficijencija, ehokardiografija.

Summary: Cardiovascular diseases are the most common (50-60%) cause of death in patients with chronic renal failure, especially in its final stage (ESRD). Symptomatic left ventricular dysfunction with preserved ejection fraction is defined as a clinical syndrome of diastolic heart failure. This is clinically manifested by dyspnea, reduced tolerance to physical effort and the rapid changes in the volume of circulating fluid. "Unexpected" development of acute pulmonary edema is often the most difficult clinical manifestation. Diagnosis is based on the dialysis population adjusted criteria (NYHA-R) which are supported by the parameters of standard echocardiography and tissue Doppler imaging of the left ventricle and left atrium. Preventive measures and conventional drug therapy for controlling anemia, secondary hyperparathyroidism, ischemic heart disease and other contributing factors including the proper selection of available dialysis procedure are essential for prevention and treatment.

Key words: cardiovascular disease, hemodialysis, heart failure, echocardiography

UVOD

Prevalenca kardiovaskularnih bolesti (cardiovascular disease – CVD) u opštoj populaciji (7–20%) je značajno veća od prevalence bubrežnih oboljenja (5–11%), iako se njihova učestalost značajno povećava sa starenjem [1]. Prevalenca hroničnih bubrežnih

bolesti (chronic kidney disease – CKD I^o-V^o) nije ujednačena po stadijumima: I^o (3,3%), II^o (3,0%), III^o (4,3%), a IV^o i V^o po 0,2% [2].

Udružena pojava kardiovaskularnih poremećaja i bubrežnih oboljenja se ranije jednostavno označavala „komplikacijom prirodnog toka” osnovnog (srčanog ili bubrežnog) oboljenja. Poslednju deceniju su

Adresa autora: Mileta Poskurica, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, 34000 Kragujevac
E-mail: mileta.poskurica@gmail.com

Rad primljen: 11. 07. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15.10. 2017.

obeležila nastojanja timskih ekspertske grupe da takva uzajamno povezana stanja, označe kao poseban klinički entitet – kardiorrenalni/renokardijalni sindrom (cardiorrenal/renocardiac syndrome – CRS/RCS) [3].

Kardiovaskularni poremećaji (srčana insuficijencija, ishemijska bolest, aritmije, naprasna srčana smrt i dr.) u sklopu hronične progresivne nefropatije (CRS tip IV) najčešći su uzroci smrti (46–60%) kod bolesnika lečenih dijalizom, što je 10–20 puta češće nego u opštoj populaciji [2, 4].

Prema podacima iz Američkog registra bubrežnih bolesnika (United States Renal Data System – USRDS), učestalost pojedinih CVD kod bolesnika sa CKD je 3–5 puta veća nego u opštoj populaciji. Veća učestalost i po pravilu brži i nepovoljniji klinički tok CVD odgovorni su za veći broj rehospitalizacija i povećan smrtni ishod, posebno kod osoba starijih od 65 godina [5].

PATOFIZIOLOGIJA

Uremijska kardiomiopatija (uremic cardiomyopathy – UCM) označava patoanatomski supstrat koji predstavlja skup maladaptivnih promena građe i strukture/geometrije preoblikovanog miokarda u uslovima uremijske sredine, kao odgovor na hemodinamski stres pokrenut:

- a) pojačanim srčanim radom usmerenim na savladavanje otpora istiskivanju krvi, sistolno opterećenje pritiskom ili afterload (sistemska arterijska hipertenzija, aortna stenoza, povećan otpor u sistemskoj cirkulaciji, ...);
- b) nesposobnošću leve komore da ostvari očekivani venski priliv bez dodatnog povećanja intrakomorskog pritiska i/ili zapremine krvi na kraju dijastole, dijastolno opterećenje zapreminom ili preload (anemija, hronična hipervolemija, predimenzionirana A-V fistula, aortna regurgitacija, hipertireoza i dr.) [6].

Komorskom preoblikovanju doprinose i drugi činioci koji su manje-više zajednički za oba inicijalna mehanizma, a uglavnom su vezani za uznepredovalu bubrežnu slabost i dijalizno razdoblje. Aktivacija sistemskog i lokalnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), hiperadrenergička aktivnost, oksidativni stres i

proinflamatorni citokini [tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 β), C-reactive protein (CRP)], pojačana ekspresija prohipertrofičkih [cardiotrophin-1, transforming growth factor β (TGF- β)] i profibrotičkih [Fibroblast growth factor 23 (FGF23)] činilaca doprinose strukturnom reorganiziranju i malfunkciji miocita i miofibroblasta.

Hipovitaminoza kalcitriola (odsustvo inhibicije Bsm1 gen – povećanje sarkomera) i efekti hiperapatireoidizma (FGF 23 – zavisna regulacija rasta i diferencijacije miocita, hiperfosfatemija, povećan CaxP proizvod, degradacioni produkti PTH) dovode do fibroznih promena i odlaganja Ca-P depozita u srčanim strukturama i zidovima krvnih sudova, što pogoduje progresiji oštećenja leve komore [7].

Komorsko preoblikovanje po pravilu pokrenuto arterijskom hipertenzijom, označava se kao koncentrična hipertrofija leve komore (concentric left ventricular hypertrophy - cLVH) i registruje se kod 75–80% bolesnika u momentu otpočinjanja lečenja dijalizom. Zbog povećanog opterećenja zapreminom dolazi do nesrazmernog povećanja njenih unutrašnjih dimenzija, što se uz očuvanu debljinu pripadajućih zidova i još uvek povećanu masu leve komore (left ventricular mass index - LVMI), označava kao ekscentrična hipertrofija leve komore (eccentric left ventricular hypertrophy - eLVH). Oba poremećaja po strukturnim i funkcionalnim osobinama leve komore (LV) predstavljaju patofiziološki supstrat njene dijastolne disfunkcije (left ventricular diastolic dysfunction – LVDD) [7, 8].

Dijastolna srčana slabost/insuficijencija (diastolic heart failure – DHF) označava funkcionalno stanje miokarda u kome postoji očuvana ili granična ejectiona frakcija leve komore (left ventricular ejection fraction – LVEF) i registruje se kod 50–65% bolesnika lečenih dijalizom. Prema najnovijoj klasifikaciji Evropskog kardiološkog društva (The European Society of cardiology – ESC) iz 2016. godine, u srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom spadaju bolesnici čija je LVEF \geq 50 (HFpEF), dok bolesnici sa LVEF od 40–49% spadaju u granično ili područje „sive zone“ (HFmrEF) [9].

Dalje preoblikovanje uremijskog miokarda dešava se u odsustvu kompenzatorne miocitne hipertrofije, pa funkcionalni sincicijum zamenjuje hiperprodukcija kolagena i fibrozno

tkivo. Debljina pripadajućih zidova LV se smanjuje, a njena zapremina raste, što se označava kao dilatacija leve komore (left ventricular dilatation – LVD). Patoanatomski, to stanje predstavlja supstrat njene sistolne disfunkcije (left ventricular systolic dysfunction - LVSD) i predvorje kongestivne srčane slabosti (congestive heart failure – CHF) koja se registruje kod oko 30% bolesnika na dijalizi [7, 10].

U funkcionalnom smislu, dijastolna disfunkcija označava smanjenu komplijansu leve komore, usled čega je njena relaksacija usporena, a dijastolno punjenje otežano. Zbog toga dolazi do povećanja end-dijastolnog pritiska sa posledicama retrogradnih maladaptivnih poremećaja na nivou leve pretkomore (left atrium – LA), odnosno plućne kapilarne mreže i desnog srca. Sa pojavom simptoma i znakova srčane slabosti, ovaj poremećaj evoluiru u klinički sindrom dijastolne srčane slabosti (diastolic heart failure – DHF) [11].

DIJAGNOZA

ESC preporučuje sledeće kriterijume za postavljanje dijagnoze DHF:

- klinički simptomi i znaci sa normalnom/graničnom ejeccionom frakcijom LV (EF > 50%);
- povećan završni dijastolni pritisak u LV (> 15 mmHg) izmeren neposredno kateterizacijom ili posredno izvedena vrednost iz ehokardiografskih (ECHO) parametara;
- odgovarajuće promene transmitralnog protoka (E/A; E/e' i dr.);
- izmenjena geometrija leve pretkomore (LAVI > 28 ml/m², LADI,..) [12].

Dopunske dijagnostičke procedure (holter-EKG i 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska – AKMP), druge vizualizacione procedure (MSCT, CMR) i biološki markeri srčane ishemije i insuficijencije (cTn, BNP, NT-pro BNP) [13].

Etiološki i doprinoseći činioci: arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, ateroskleroza arterija srednjeg i velikog kalibra, pretkomorska fibrilacija, dijabetes, gojaznost, metabolički poremećaji, biološka starost i dr.

Simptomi i znaci srčane slabosti se mogu proceniti i klasifikovati prema težini u skladu sa

preporukama Njujorškog kardiološkog udruženja (New York Heart Association – NYHA Functional Classification) po pravilu objektivizirani opisom kliničkog nalaza (A–D klasifikacija), mada su ovi kriterijumi upotrebljiviji kod bolesnika sa CHF [14].

Budući da u uznapređovalim stadijumima CKD postoji stanje hronične hipervolemije koja je u svojevrsnoj ravnoteži sa relativnom poliurijom, kod bolesnika simptomi srčane slabosti obično ne variraju značajnije, osim u stanjima terapijski indukovane ekscesivne diureze, ili ultrafiltracije tokom hemodijalize. U takvim prilikama subjektivni iskaz bolesnika o tegobama pre i nakon hemodijalize se značajno razlikuje, pa se oni ne mogu pouzdano svrstati u određenu NYHA funkcionalnu klasu. Neretko se nakon dijalize, po subjektivnom iskazu, oni mogu vratiti za jednu ili dve funkcionalne klase unazad, da bi se pred narednu hemodijalizu ponovo samoregrutovali u pređašnje stanje više NYHA klase, pa se ta pojava označava kao fenomen „plime i oseke“. Takva saznanja su bila osnovni povod da radna grupa na multidisciplinarnoj konferenciji o unapređenju kvaliteta lečenja akutnom dijalizom – Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2014. godine predloži modifikovani NYHA-R klasifikacioni sistem, tabela 1 [15].

VIZUALIZACIONE TEHNIKE PREGLEDA

I Ehokardiografski kriterijumi DHF su pouzdani, lako izvodljivi i reproducibilni parametri. Obično se standardna (2D/MM/PW/CW) ehokardiografska snimanja rade tri meseca nakon početka lečenja dijalizom, a zatim na 12-18 meseci. Merenja se obavljaju u srednjem nedijaliznom danu u nedelji, najbolje od 12 do 18h, ali i uvek kod pojave novih simptoma ili kardiovaskularnih događaja [16].

Na osnovu dogovorno utvrđenih kriterijuma ehokardiografske procene geometrije leve pretkomore, transmitralnog i protoka u izlaznom traktu LV, težina LVDD se prikazuje kao: smanjena relaksacija (I^o); pseudonormalizacija (II^o) i restrikcija (III^o), tabela 2 [18–20].

Tabela 1. Modifikovani NYHA-R kriterijumi prema ADQI
 Table 1: Modified NYHA-R criteria according to ADQI

Funkcionalna klasa / Functional class	Simptomi / Symptoms	Prelazak u nižu funkcionalnu NYHA klasu nakon HD ili HDF / Transition to lower functional NYHA class after HD or HDF
I	Asimptomatski bolesnici sa ECHO dokazima miokardnog oštećenja	NE
	Asymptomatic patients with ECHO evidence of myocardial damage	NO
II R	Dispnea na napor koja se smanjuje nakon HD/UF Dyspnea on exertion, which decreases after HD/UF	DA YES
II NR	Dispnea na napor koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea on exertion, which does not decrease after HD/UF	NE NO
III R	Dispnea pri uobičajenoj dnevnoj aktivnosti koja se smanjuje nakon HD/UF	DA
	Dyspnea during normal daily activity, which decreases after HD/UF	YES
III NR	Dispnea pri uobičajenoj dnevnoj aktivnosti koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea during normal daily activity, which does not decrease after HD/UF	NE NO
IV R	Dispnea u miru koja se smanjuje nakon HD/UF Dyspnea at rest, which decreases after HD/UF	DA YES
IV NR	Dispnea u miru koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea at rest, which does not decrease after HD/UF	NE NO

Tabela 2. Ehokardiografski kriterijumi za dijagnozu i procenu težine LVDD
 Table 2. Echocardiographic criteria for the diagnosis and assessment of severity of LVDD

DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTIONION			
LVMI > 131 g/m ² (m) LVMI > 100 g/m ² (f)	E > 50%	FS > 25%	RPWT > 0,45 (≤ 0,45)
SMANJENA RELAKSACIJA REDUCED RELAXATION		POVEĆANA RESTRIKCIJA INCREASED RESTRICTION	
E/A < 1	DTE > 250 ms	E/A > 1,6	DTE < 150 ms
PROCENA TEŽINE DIJASTOLNE DISFUNKCIJE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF DIASTOLIC DYSFUNCTION			
PARAMETAR (normalan LAP/normal LAP)	I ^o smanjena relaksacija (normalan LAP) I ^o Reduced relaxation (normal LAP)	II ^o pseudonormalizacija (umereno povećan LAP) II ^o pseudonormalization (moderately increased LAP)	I II ^o restrikcija (značajno povećan LAP) III ^o restriction (significantly increased LAP)
E/A: 0,8-2,0	< 0,8	0,8-2,0	> 2,0
DTE: 160-200 ms	> 200 ms	160-200	< 160 ms
IVRT: 80-100 ms	> 100	60-100	< 60
e': > 8 cm/s	> 8	< 8	< 8
E/e' ≤ 8	≤ 8	9-12	> 13
LAVI: 16-28 ml/m ²	28-34	≥ 34	> 34

Legenda/legend: LVMI – indeks mase leve komore/left ventricular mass index; m – muškarci/male; f – žene/female; E – maksimalna brzina transmitralnog protoka u ranoj dijastoli/peak velocity of early

diastolic transmitral flow; FS – frakciono skraćenje/fractional shortening; RPWT – relativno zadebljanje zadnjeg zida LK/the relative thickening of the LV posterior wall; E/A - relativni odnos rane i kasne maksimalne brzine transmitralnog protoka/the relative ratio of early to late peak velocity of transmitral flow; DTE – vreme deceleracije talasa E/deceleration time of E wave; LAP – pritisak u levoj pretkomori/left atrial pressure; IVRT – vreme izovolumetrijske relaksacije/isovolumetric relaxation time; e' – brzina pokreta mitralnog prstena u protodijastoli/ early diastolic mitral annular velocity; E/e' – odnos E prema e'/ratio of E to e'; LAVI – indeks zapremine leve pretkomore/left atrial volume index;

Ehokardiografski parametri: za 2D, MM i pulsni dopler (PW) se dobijaju standardnim pozicioniranjem ultrazvučne sonde u parasternalni uzdužni i poprečni presek, kao i apikalni položaj sa 4 i 5 šupljina, slike 1 i 2.

Većina parametra se automatski izračunava ugrađenim programskim softverom, mada postoje i oni za koje je potrebno naknadno računanje ili indeksiranje prema telesnoj površini (BSA/m²) [19, 17, 21].

Slika 1. 2D/MM ehokardiografski prikaz: Leva komora

Figure 1. 2D/MM echokardiography image: Left ventricle



LVEDD = završna dijastolna dimenzija leve komore/ *left ventricular end diastolic diameter*

IVSd = debljina međukomorskog septuma u dijastoli/ *interventricular septum thickness at end-diastole*

LVPWd = debljina zadnjeg zida LK u dijastoli/ *Left ventricular posterior wall thickness at end-diastole*

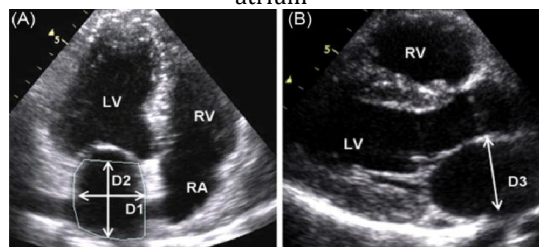
BSA = telesna površina/ *body surface area*

LVMi = $0.8 \times \{1.04 \times [LVEDD + IVSd + LVPWd]^3 - LVEDD^3\} + 0.6$: BSA (g/m²)

RPWT = $(2 \times LVPWd) : LVEDD$

Slika 2. 2D ehokardiografski prikaz: Leva pretkomora

Figure 2. 2D echokardiography image: Left atrium



LAD = dijametri leve pretkomore/*left atrial diameters: D1, D2, D3*

LAVI = $LAV/BSA = (D1 \times D2 \times D3) \times 0,523/BSA = 16 - 28$ ml/m²

MR V_{Max} = maksimalna brzina mlaza mitralne regurgitacije/*peak velocity of the mitral regurgitant jet*

SBP = sistolni krvni pritisak/*systolic blood pressure*

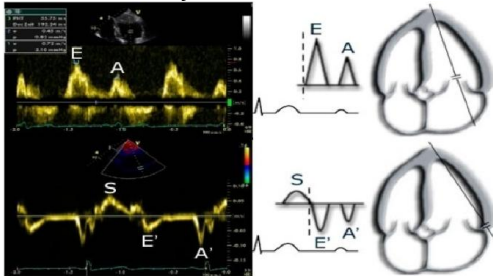
LAP = pritisak u levoj pretkomori/*left atrial pressure: SBP - 4 (MR V_{Max})² ≤ 12* mmHg

PW dopler parametri (standardni + TDI) – transmitralni protok: kada je to moguće, standardni ECHO pregled treba dopuniti i parametrima tkivnog doplera (TDI), kojima se

bolje prikazuju strukture manje amplitude pokretljivosti i objektivnije vrednuje segmentni prikaz pokreta srčanih struktura, slika 3 [17].

Slika 3. PW dopler parametri (standardni + TDI):
transmitralni protok

Figure 3. PW Doppler parameters (standard +
TDI): transmitral flow



E_{MAX} - maksimalna brzina ranog dijastolnog punjenja LK/ *peak velocity of early diastolic filling of LV: 0,8 ± 0,2 m/s (PW)*

A_{MAX} - maksimalna brzina završnog dijastolnog punjenja LK/ *peak velocity of late diastolic filling of LV: 0,5 ± 0,2 m/s (PW)*

E/A odnos/ratio: 0,8 - 2,0

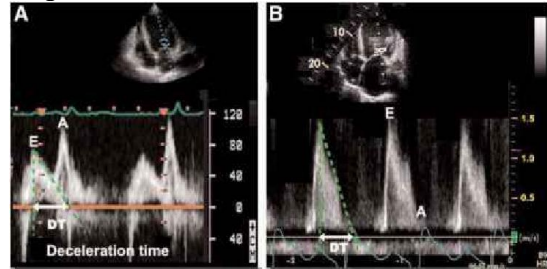
e_s' – septalna brzina pokreta mitralnog prstena u ranoj dijastoli/ *septal velocity of early diastolic mitral annular motion: > 8 cm/s (TDI)*

E/e_s' odnos/ratio: ≤ 8

LAP - pritisak u levoj pretkomori/ *left atrial pressure: 1.9 + 1.24 × E/e_s' ≤ 12 mmHg*

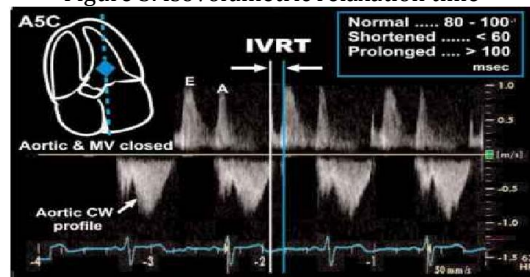
Vremenski intervali komorske dijastole na posredan način reflektuju sposobnost komorskog miokarda da bez dodatnog povećanja endokavitarnog pritiska prihvati priliv krvi iz LA, što se reflektuje na morfologiji talasa E, odnosno njegovog nagiba (DTE) (slika 4). Osim toga, dijastolna disfunkcija leve komore odražava se na dužinu vremenskog intervala koji se odnosi na period od zatvaranja aortnog do otvaranja mitralnog zaliska – izovolumetrijska relaksacija (IVRT), (slika 5).

Slika 4. Vremenski intervali komorske dijastole
Figure 4. Time intervals of ventricular diastole



DTE - vreme deceleracije talasa E/ *deceleration time of mitral E wave: 180 ± 20 ms (PW)*

Slika 5. - Vreme izovolumetrijske relaksacije
Figure 5. Isovolumetric relaxation time



IVRT – vreme izovolumetrijske relaksacije leve komore/ *isovolumetric relaxation time of LV: 80-100 ms (CW/TDI)*

II. Kardiovaskularna magnetna rezonanca (CMR) predstavlja objektivni, neinvazivni pregled kojim se primenom gadolinijuma može dokazati prisustvo miokardne fibroze, ali i sam radiofarmak ima profibrotični efekat, pa nije od koristi kod značajnije oštećene funkcije bubrega [22].

BIOLOŠKI MARKERI MIOKARDNOG OŠTEĆENJA

Standardna upotreba biomarkera srčane slabosti [komorski natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP)] i miokardne ishemije (CK-MB, cTnI/cTnT) kod bolesnika sa bubrežnom slabošću, ograničena je činjenicom da njihove serumske koncentracije zavise od jačine glomerulske filtracije. Zbog toga se povišene

serumske vrednosti moraju tumačiti na način prikazan u tabeli 3 [23, 24].

Budući da se povišene serumske vrednosti mogu registrovati i mimo akutnog ishemijskog događaja ili srčane slabosti (atrijalna fibrilacija,

hipertenzija, plućni tromboembolizam i dr.), preporučuje se praćenje dinamičkih promena njihovim ponavljanim merenjima na 3-6h, kao i u graničnim slučajevima u opštoj populaciji.

Tabela 3. – Biološki markeri miokardnog oštećenja
Table 3. Biological markers of myocardial damage

GFR (ml/min)	HF or ACS	BNP (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	CK (IU/L)	MB-CK (IU//L)	Hs cTnI (ng/mL)	Hs cTnT (ng/mL)
90-120	Ne ili nesigurno No or unlikely	<100	<250	24 -190 m 24-170 f	<25	<0.040	<0.014- 0.052
≥60	Verovatno Likely	100-200	>450	<336 m <176 f	>50	>0.040	>0.053
<60	Verovatno Likely	>200	>1200	>336 m >176 f	>100	>0.60?	>0.100?
ESRD	Verovatno Likely	>400	>7200	>400 m >200 f	>200	>1.00?	1.0-10.0?

Legenda/legend: GFR – jačina glomerulske filtracije/glomerular filtration rate; HF – srčana insuficijencija/heart failure; ACS – akutni koronarni sindrom/acute coronary syndrome; m – muškarci/male; f – žene/female; ESRD – završni stadijum hronične bolesti bubrega/end stage renal disease;

PREVENCIJA I LEČENJE

Pravovremena dijagnoza se zasniva, najpre, na pažljivoj analizi anamnestičkih podataka o tegobama koje često mogu biti nespecifične i "objašnjive drugim pratećim poremećajima" koji su sastavni deo prirodnog toka CKD. Osim toga, životna dob i podaci o višegodišnjoj hipertenziji, ishemijskoj bolesti srca, srčanim aritmijama, dijabetesu, gojaznosti, sekundarnom hiperparatireoidizmu (SHPT), perikaraditisu i drugo, često mogu biti od koristi za otkrivanje doprinosećih činilaca [22, 25, 26].

Preventivne mere treba da obezbede korekciju doprinosećih činilaca za nastanak i održavanje CHF:

- smanjiti telesnu masu kod gojaznih bolesnika (BMI): 25– 30 kg/m²;
- održavati krvni pritisak na vrednostima 130-140/80– 85 mmHg;
- redukcija unosa soli na ≤ 2g/d;
- antihipertenzivi – prema preporukama;
- medikamentna i/ili hirurška kontrola SHPT tako da serumski iPTH bude 150-300 pg/ml, a serumski fosfat i kalcijum (Ca: 2,10–2,37 mmol/L; P: 1,13–1,78 mmol/L) takvi da C a x P proizvod bude manji od 4,4 mmol²/L²;
- kontrola dijabetesa: HbA1C < 7%;
- korekcija anemije: Hgb: 110–120 g/L;

- kontrola nutritivnog, prooksidantnog i proinflamatornog stausa: homocistein < 15 μmol/l; CRP<10 mg/l; a serumski albumin i lipidni status u skladu sa važećim preporukama.
- optimizacija hemodijalize: vantelesna hemodijaliza: Kt/V ≥1.2
- peritoneumska hemodijaliza: 1.7–2.2
- kvalitet vode za hemodijalizu: bakterija (0–100 CFU/ml); endotoksin: (0–0.25 EU/ml)
- jačina protoka kroz A-V fistulu: 500–1000 ml/min;
- interdijalitički porast telesne težine: 3-5% "idealne/suve" telesne mase.

Medikamentno lečenje CHF podrazumeva primenu terapije koja treba da obezbedi:

- bolju komorsku relaksaciju: ACEI, ARBs, Ca-antagonisti;
- regresiju hipertrofične leve komore: ACEI, ARBs, β-blokatori (carvedilol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol), Ca-antagonisti, antagonist aldosterona, cholecalciferol, 1,25 dihidrocholecalciferol, torasemid [27];
- održivu kontrolu sinusnog ritma i kontrolu tahikardije / tahiarimije: β-blokatori, Ca-antagonisti - 2^o generacija, amyodarone, antiagregacioni i/ili antikoagulantni lekovi, interventne procedure (kardioverzija, radiofrekventna ablacija);

- kontrolu ishemijske bolesti srca: medikamentna [nitrati (isosorbid mono-/dinitrat), β -blokatori (atenolol, metoprolol), Ca-antagonisti (diltiazem, verapamil)] i/ili revaskularizaciona terapija (PCI, by-pass grafting).

Izbor dijalizne metode treba da obezbedi adekvatnu dijalizu i ultrafiltraciju, bez naglih promena zapremine cirkulišuće tečnosti i krvnog pritiska. Nadoknada tečnosti tokom dijalize ili u interdijaliznom razdoblju mora biti obazrivo i pažljivo proračunata zbog mogućnosti akutne plućne kongestije kod uznapredovale dijastolne disfunkcije (gr. III^o).

Intermitentna hemodijaliza (IHD) sa bikarbonatnim puferom i biokompatibilnom membranom dovoljno visokog konvektivnog transporta (Kuf 5–10 ml/h/mmHg) je efikasan, najdostupniji i najčešće korišćeni način lečenja bolesnika sa hipervolemijom. Intenzivnu ultrafiltraciju treba izbegavati, posebno kod normo/hipotenzivnih bolesnika, osim u stanjima akutne levostrane srčane slabosti (edem pluća).

Kontinuirani manuelni i automatski modaliteti peritoneumske dijalize mogu biti od koristi zbog uravnotežene i neekscitabilne ultrafiltracije, bolje kontrole hipertenzije, anemije, SHPT i dužeg održavanja rezidualne diureze [7].

LITERATURA

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5(2): 167-173.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–2047.
3. Poskurica M. Kardio-renalni sindrom: definicija, etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika, preventiva i lečenje. U: Akutna bubrežna insuficijencija: preventiva, dijagnostika i lečenje. Poskurica M. Ed. Medicinski fakultet Kragujevac, Inter print Kragujevac, Kragujevac 2009; p.40-48.
4. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med* 2015; 5: 254–266.
5. Epidemiology of Kidney Disease in The United States. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report 2016. Available from: <https://catalog.data.gov/dataset/usrds-annual-data-report>.
6. Paoletti E, Cannella G. Arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58 Suppl 1: S46-51.
7. Poskurica M, Petrović D. Zastojna srčana insuficijencija kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142 (11-12): 747-755.
8. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney International* 2009; 75: 771–773.

ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti su visoko zastupljene u završnom stadijumu hronične bubrežne slabosti i praćene su komplikacijama koje rezultiraju učestalim hospitalizacijama, a opterećene su i dalje zabrinjavajuće ozbiljnim rizikom nepovoljnog ishoda. Dijastolna srčana insuficijencija je klinički sindrom karakterističan za bolesnike na hemodijalizi, koji se nadovezuje na postojeće kardiovaskularne bolesti i dalje razvija zahvaljujući brojnim doprinosećim činiocima. Stoga je vrlo važno pravovremeno postaviti dijagnozu, pridržavajući se, pre svega, kliničkih kriterijuma koji su prilagodjeni specifičnostima dijaliznih bolesnika, kao i ehokardiografskih kriterijuma za dijagnozu disfunkcije leve komore. Preventivne strategije sa ciljem kontrole doprinosećih činilaca, medikamentna terapija kardiovaskularnih bolesti odgovornih za razvoj kongestivne srčane insuficijencije, racionalni izbor dijaliznog modaliteta u odnosu na kardiovaskularni status bolesnika i sprovođenje adekvatne dijalizne procedure su postupci od kojih možemo očekivati poboljšanje kliničkog toka i ishoda kod dijaliznih bolesnika.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
10. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S 24-30.
11. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11: 507–515.
12. Rossi A, Gheorghide M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left Atrium in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Structure, Function, and Significance. *Circ Heart Fail* 2014; 7:1042-1049.
13. Ramrakha P, Hill J. Heart failure. In: Ramarka P and Hill J. *Oxford Handbook of Cardiology*. 1th ed Oxford University Press; 2006. pp. 259-296.
14. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253–256.
15. Chawla SL, Herzog CA, Costanzo RM, Tumlin J, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C, ADQI XI. Workgroup. Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients With End-Stage Renal Disease - Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI Workgroup. *J Am Coll Cardiology* 2014; 63: 1246-1252.

16. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in Chronic Kidney Disease: Diagnostic and Prognostic Implications. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c242-c247.
17. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 224-233.
18. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:9
19. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference Values and Distribution of Conventional Echocardiographic Doppler Measures and Longitudinal Tissue Doppler Velocities in a Population Free from Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3 (5): 614-622.
20. Chiu DY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Echocardiography in Hemodialysis Patients: Uses and Challenges. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (5): 804-816.
21. Nedeljković B, Miloradović V, Radovanović M, Nikolić A, Poskurica M, Petrović D. Dijastolna srčana slabost kod bolesnika na hemodijalizi: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2014; 48 (1): 21-27.
22. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Silvio H. Barberato. Diastolic Heart Failure in Dialysis Patients: Mechanisms, Diagnostic Approach, and Treatment. *Seminars in Dialysis*. 2012; 25: 35-41.
23. Andreoli C, Parisis TJ. Biomarkers in Congestive Heart Failure. In: Tousoulis D, Stefanadis C. *Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. 2013; pp 101-145.
24. Toutousas K, Synteos A, Dracopoulou M. Cardiac Biomarkers in Acute Coronary syndrome. In: Tousoulis D, Stefanadis C. *Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. 2013; pp. 87-100.
25. Poskurica M, Petrović D, Lazarević T, Grubor M. Ishemijska bolest srca. U: Poskurica M, Urednik, Ishemijska bolest srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega; Zbornik predavanja sa KME 2007. Izdavač Medicinski fakultet Kragujevac, "Inter Print", Kragujevac, 2007; pp. 1-27.
26. Poskurica M, Poskurica M, Petrović D. Sekundarni hiperparatireoidizam u hroničnoj bolesti bubrega - etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73 (4): 376-381.
27. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028-2035.

UDK 616.12-008.46-085
COBISS.SR-ID 247457036

ISSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 102-109.

NEOBIČNO POVOLJAN TOK HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD BOLESNIKA SA DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM I VEOMA NISKOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE TOKOM TROIPOGODIŠNJEG PRAĆENJA

UNUSUALLY FAVORABLE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENT WITH DILATATIVE CARDIOMYOPATHY AND VERY LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION DURING THREE AND A HALF YEAR FOLLOUP

Anastasija Raščanin (1), Ivana Arandelović (2), Mila Bastać (1), Dušan Bastać (1)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR.16, ZAJEČAR

(2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

Sažetak: Srčana insuficijencija predstavlja sindrom koji je posledica niza strukturnih srčanih oboljenja, zbog čega srce ne može da obezbedi dovoljno snabdevanje krvlju da bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom. Kod našeg bolesnika je prikazan tok dijagnostike i lečenja teške srčane insuficijencije kod bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom mešovite etiologije (ishemijska, dijabetes, etilizam). Istaknut je značaj rezistencije kako na peroralno davanje diuretika u hroničnoj srčanoj insuficijenciji, tako i mnogo bolji odgovor na kasniju promenu vrste oralnog diuretika: bumetanida umesto furosemida. Bolesnik koji je naizgled bio u terminalnoj fazi srčane insuficijencije, sa idejom da mu se pomogne rekonstrukcijom mitralne valvule, terapijom autolognim matičnim ćelijama, implantacijom kardioverter defibrilatora i stavljanjem na listu za transplantaciju srca oporavljen je putem konvencionalne terapije za srčanu insuficijenciju. Prognoza pacijenta je značajno poboljšana, bez obzira na početnu procenu visokog godišnjeg mortaliteta Seattle Heart Failure Modelom. Detaljna analiza dvodimenzijskih i Dopler parametara rutinski dobijena iz ehokardiografije pružila je značajne prognostičke informacije kod ovog bolesnika. Ejekciona frakcija ovog bolesnika je uz optimalnu nefarmakološku i farmakološku terapiju zadovoljavajuće porasla za 3,5 godine za 14% (EF 18% vs 32 %) iako bez regresije dilatacije leve komore, ali uz redukciju veličine leve pretkomore i poboljšanje dijasolne disfunkcije. Terapija je data na osnovu preporuka evropskog vodiča za srčanu insuficijenciju iz 2016. godine: ACE inhibitor, betablokator, spironolacton, bumetanid, acetilsalicilna kiselina, statin, uz dobru regulaciju dijabetesa i blagu fizičku aktivnost. Mada prospektivne kliničke studije još uvek nedostaju, korišćenje ehokardiografije u individualnom slučaju za praćenje uspeha terapije i za segregaciju rizika trebalo bi da bude uključeno u savremenu strategiju lečenja srčane insuficijencije i da ima uticaj na kliničko odlučivanje za transplantaciju srca.

Ključne reči: srčana insuficijencija, dilataciona kardiomiopatija, redukovana sistolna funkcija leve komore

Summary: Cardiac insufficiency represents a syndrome caused by a wide spectrum of structural heart diseases, which makes the heart unable to provide enough blood supply to meet the body's needs for oxygen. We can see the course of diagnostics and treatment of severe cardiac insufficiency in our patient who has previously been diagnosed with dilatational cardiomyopathy with mixed etiology (ischemic, diabetes, ethylism). There is a significant resistance to dispensation of peroral diuretics in chronic cardiac insufficiency and much better response to switching the type of oral diuretic: bumetanide instead of furosemide. The patient, who was, seemingly, in terminal phase of cardiac insufficiency with an idea to be treated by reconstruction of mitral valve, stem cells, cardioverter defibrillator and placement on a heart transplant list, has made a solid recovery using conventional

Adresa autora: Anastasija Raščanin, Internistička ordinacija Dr Bastać, Kosančićev venac 16, 19000 Zaječar

E-mail: anastasija_rascanin@hotmail.com

Rad primljen: 20. 9. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15. 10. 2017.

cardiac insufficiency therapy The prognosis has been significantly improved, in spite of estimated high rate of mortality using the Seattle Heart Failure Model. A detailed analysis of two-dimensional and Doppler parameters routinely obtained from echocardiography provided significant prognostic information in this patient. The ejection fraction of this patient, with optimal non-pharmacological and pharmacological therapy, increased satisfactorily in 3.5 years by 14% (EF 18% versus 32%), although without regression of left ventricle dilatation, but with size reduction of left atrium and improvement of diastolic dysfunction. The therapy was based on the recommendation of the European Guide for Cardiac Insufficiency published in 2016: ACE inhibitor, beta-blocker, spironolactone, bumetanide, acetylsalicylic acid, statin, with good regulation of diabetes and mild physical activity. Although prospective clinical studies are still to be conducted, the use of echocardiography in an individual case to monitor treatment success and risk segregation should be included in a modern strategy for the treatment of cardiac insufficiency and have an impact on clinical decision for heart transplantation.

Key words: chronic systolic heart failure, dilatative cardiomyopathy, left ventricular ejection fraction, left ventricular diastolic function, secondary mitral regurgitation

UVOD

Srčana insuficijencija predstavlja sindrom koji je posledica niza strukturnih srčanih oboljenja, zbog čega srce ne može da obezbedi dovoljno snabdevanje krvlju da bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom [1]. Za praktične svrhe, srčana slabost se definiše klinički kao sindrom u kome bolesnici imaju tipične simptome (zadihanost, gušenje, ortopneju, otkoče nogu, smanjenu toleranciju na napor, zamaranje i umor) i znake (tahipneja-frekvenca respiracije veća od 16/min, povišen jugularni venski pritisak, plućni kasnoinspiratorni pukoti, treći srčani ton-galopski ritam, srčani šum, hepatojugularni refluks, lateralno pomeren ictus cordis), koji nastaju zbog nenormalnosti u srčanoj strukturi i funkciji [1]. Najčešći uzroci srčane insuficijencije jesu oboljenja miokarda koja dovode do ventrikularne disfunkcije i sniženja ejectione frakcije srca [1]. Srčana insuficijencija je smrtonosna i onesposobljavajuća bolest [2]. U akutnoj srčanoj insuficijenciji (akutizacija hronične srčane insuficijencije, kardiogeni edem pluća, kardiogeni šok) cilj je da se sprovede hitno simptomatsko poboljšanje i spašavanje pacijenta od neposrednog i pretećeg kardiorespiratornog aresta optimizujući hemodinamski i neurohumoralni status i prevenirajući akutno oštećenje miokarda,

bubrega i ostalih organa. Akcenat u akutnoj srčanoj insuficijenciji je na lekovima koji se daju intravenski [3]. U hroničnoj srčanoj insuficijenciji ciljevi su da se spreči hronično progresivno oštećenje miokarda, prevencija ili reverzija remodelisanja srca, da se poboljša kvalitet života, minimizuju simptomi i produži život [3]. Epidemiološka ispitivanja pokazuju da 30-40% bolesnika umire u prvoj godini od postavljanja dijagnoze, dok 60-70% doživi smrtni ishod unutar nekoliko godina. U Framingenskoj studiji medijana preživljavanja je 1,7 godina za muškarce i 3,2 godine za žene, tako da samo 25% muškaraca i 38% žena preživi 5 godina [2]. Jednogodišnji mortalitet 1853 bolesnika iz multicentričnog registra EVITA-HF nemačkih autora [4] je bio 16,8% a ukupno rehospitalizacija ili smrtni ishod 56% za dve godine praćenja pacijenata sa NYHA klasom III/IV. Prognoza bolesnika sa srčanom insuficijencijom i 1, 2 i 3-godišnje preživljavanje se lako izračunava iz kliničkih, laboratorijskih i farmakoloških podataka putem Seattle Heart Failure Model (SHFM) preko sajta <https://depts.washington.edu/ahfm> [2]. Mortalitet je veći kod bolesnika koji su bili hospitalizovani [5] i znatno je veći od smrtnosti bolesnika obolelih od karcinoma dojke, uterusa i prostate [6]. Težina srčane insuficijencije se određuje prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (tabela 1).

Tabela 1. NYHA funkcionalna klasifikacija zasnovana na težini simptoma i fizičkoj aktivnosti
Table 1. NYHA functional classification based on symptoms severity & patient's physical activity

Klasa I	Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija.
Klasa II	Postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.
Klasa III	Bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma.
Klasa IV	Pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane insuficijencije prisutni u mirovanju a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

PRIKAZ SLUČAJA

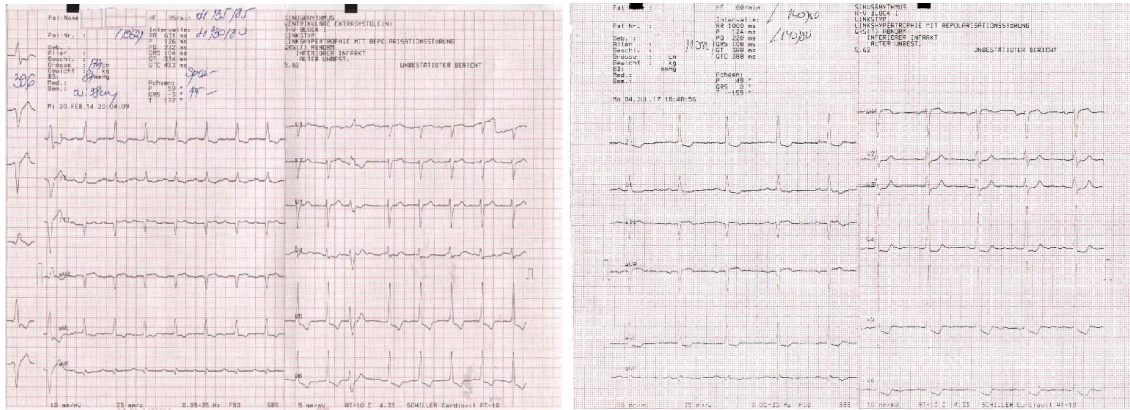
Radi se o pacijentu, gospodinu S.Đ. starosti 62 godine, koji je prvi put došao na pregled 20.02.2014. godine zbog jakog zamaranja i gušenja u stanju mirovanja uprkos ordiniranoj terapiji. Šest meseci unazad, od septembra 2013. javljaju se izražene tegobe: jako zamaranje, otoci nogu, oseća gušenje koje je intenzivnije kada se kreće, na upotrebu NTG-a gušenje prolazi. Oko dva meseca unazad stanje se pogoršava i u toku noći, pacijent spava sedeći (orthopnea per anamnesis), ali se leči ambulantno kod interniste koji ne indikuje hospitalizaciju. Pacijent negira tegobe u vidu stezanja ili nelagodnosti u grudima. Anamnesis vitae: pre 18 godina pacijent je imao infarkt miokarda dijafragmalne lokalizacije a pre 8 godine rađena je koronarografija i tada je uočeno da je desna koronarna arterija (RCA) okludirana a cirkumfleksna grana leve koronarne arterije (RCx) na optuzno-marginalnoj prvoj grani (OM1) sužena oko 90 % koja je tada stentirana. Bio je hospitalizovan na Internom odeljenju pre 9 meseci ali je gušenje shvaćeno kao ekvivalent angine pectoris. Pacijent navodi da je ubrzo posle izlaska iz bolnice ponovo osećao gušenje i zamaranje. Postoji podatak o radionuklidnoj ventrikulografiji iz avgusta 2014, gde je određena EF oko 20%. Na osnovu Holter monitoring 24h EKG-a sa više epizoda asimptomatske kratkotrajne ventrikularne tahikardije predložena je implantacija kardioverter-defibrilatora (ICD) što pacijent nije prihvatio. Pacijent boluje od DM tip II od 2006. godine koji je regulisan (HbA1c 6.2%). Heteroanamnestički ranije prisutan etilizam.

Predhodna peroralna terapija (tablete): Bisoprolol 5 mg 2x1 , Digoksin 0.25 mg 1/2, Enalapril 20 mg 1x1/2 , Furosemid 250 mg 1x1/2, Spironolacton 25 mg 1x1, Atorvastatin 10 mg 1x1, Acetilsalicilna kiselina 100 mg 1x1, Metformin 1000 mg 1x1, Insulin 8 j. s.c. Pri pregledu je utvrđeno da je pacijent kardiopulmonalno dekompenzovan: dispnoičan, ortopnoičan. Ritam nepravilan, frekvenca srca 95/min, tonovi mukli, bez čujnih šumova. Normalan krvni pritisak 130/80 mmHg. Saturacija 97%; telesna masa je TM 84 kg, indeks telesne mase(BMI) 27,8kg/m². Auskultacijom pluća nalazi se bazalno oslabljeno disanje sa difuzno kasnoinspiratornim pukotima u donjim i srednjim plućnim poljima bilateralno. Jetra je meke konzistencije, uvećana oko 12 cm ispod desnog rebarnog luka. Uočava se periferna cijanoza i žuta prebojenost kože, hladni ekstremiteti, izraženi pretibijalni, simetrični, testasti hladni edemi.

Laboratorijske analize: hematološke i biohemijske su u granicama normale (hemoglobin Hb 135 g/L, urea 9.9 mmol/l, kreatinin μ 95 mol/l, holesterol 4.5 mmol/l, trigliceridi 1.2 mmol/l, HDL 0.9, LDL 3.1, kalium 7,8 mmol/l, bilirubin 48 μ mol/l, glikemija 7,1) osim povećane vrednosti kalijuma, bilirubina i glikemije.

EKG na prijemu: sinusni ritam, fr 95/min, normogram, pq interval 232 ms-AV block I stepena, qs oblik u D3, aVF-cicatrix, QRS 104ms, bez septalnog q zubca u V5 i V6-inkompletni blok leve grane, nishodna depresija ST segmenta -2mm V5-V6, negativan t talas u V5-V6 i česte ventrikularne ekstrasistole (VES) (slika 1).

Slika 1. EKG od 20.02.2014. na dolasku i EKG od 04.07.2017. godine na poslednjoj kontroli.
Picture 1. ECG from 20.02.2014 on admission and ECG from 04.07.2017 on last control examination



Ehokardiografski nalaz ukazuje da je leva komora jako dilatirana, globozno remodelisana sa ejectionom frakcijom EF=18% na M modu (Teicholtz) a po Simpsonu u B-modu je oko 20%. Mitralni kuspisi tanki, normalne pokretljivosti sa mitralnom regurgitacijom (MR) 3+ (Slika 2a) na Doppleru, vena contracta 8 mm a parametar $dP/dT = 552$ mmhg/s. Postoji

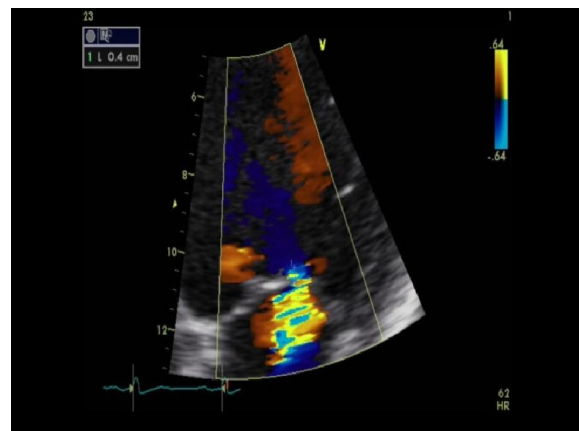
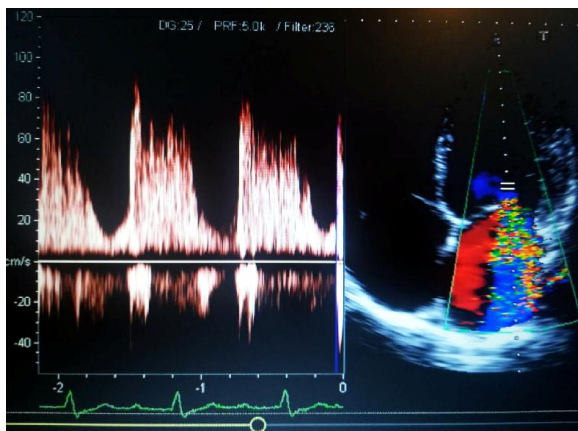
akinezija inferiornog, anteroseptalnog zida kao i apeksa. Desna komora dilatirana, sistolni pritisak desne komore (RVSP) je 57 mmHg (povećan- plućna hipertenzija). Vena cava inferior je dilatirana: 24 mm a jetra dijametara 18,2 cm. Uočava se pleuralni izliv-hidrotorax i to desno bazalno dijametra 4,8 cm a levo dijametra 4,1 cm.

Slika 2a: Dilatirana, globozno remodelisana leva komora sa ejectionom frakcijom EF=18% i teškom mitralnom regurgitacijom (MR)3+ - vena kontrakta 8mm

Slika 2b: Pобољшanje EF na 32%, smanjena vena kontrakta na 5mm

Picture 2a: Dilated left ventricle with globous remodeling and ejection fraction (EF) EF=18%, severe secondary mitral regurgitation(MR)3+ with vena contracta 8mm

Picture 2b: Improvement of ejection to 32%, vena contracta, reduced to 5 mm



Pri ovom prvom pregledu izračunata prognoza ovog pacijenta je loša (Seattle Heart Failure Model-SHF_M): Predikcija mortaliteta je 20% u prvoj godini, 63% u drugoj a 72% posle 5 godina. Odmah je započeta intravenska terapija diuretikom-fractionirano ampule Furosemid 120 mg, a naredna tri dana ampule Furosemid 60 mg intravenski preko dnevne bolnice Internističke ordinacije "Dr Bastać". Istovremeno je primao peroralno inhibitor angiotenzin konvertaze (ACEI), betablokator,

statin i acetilsalicilna kiselina, dok je spironolacton pauziran zbog hiperkalemije. Pacijent je edukovan za kućno merenje diureze, krvnog pritiska i srčane frekvence i da se naredna 3 dana javlja na kontrole. Tokom intenzivne intravenske diuretske terapije dolazi do značajnog poboljšanja. Pacijent se vec narednog dana oseća subjektivno bolje, manje oseća gušenje i zamaranje, a do kraja i.v. diuretske terapije dolazi i do vidljivog kliničkog poboljšanja (tabela 2).

Tabela 2. Efekat intenzivne intravenske diuretske terapije tokom 4 dana
 Table 2. The effect of intensive intravenous diuretic therapy during the course of 4 days.

	20.02.2014.	21.02.2014.	24.02.2014.
PRITISAK	135/85	125/80	125/80
FREKVENCA	95/min	75/min	91/min
DIUREZA	Nije određena	3700 ml	5100 ml
TELESNA MASA	84 kg	82 kg	80 kg
Dimenzija HIDROTORAXA	Desno bazalno:4,8 cm Levo bazalno: 4,1 cm		Desno bazalno: 1,7cm Levo bazalno: 0,6 cm

Na kontroli nakon dva dana, zbog smanjenja subjektivnih tegoba i poboljšanja fizikalnog nalaza i ehokardiografije, pacijentu se ordinirana samo peroralna terapija za srčanu insuficijenciju u tabletama: Zofenopril tbl 7,5 mg 1 x 1, Nebivolol tbl 5 mg 1x1, Digoksin 0,25 mg tbl 1x1: 5 dana, 2 dana pauza; Bumetanid 1mg po šemi 2+2+0; Amiodaron tbl 2x1, Trimetazidin tbl 35 mg 2x1, Acetilsalicilna kiselina tbl 100 mg 1x1, Atorvastatin tbl 20 mg 1x1, Metformin tbl 1000 mg 2x1, dugodelujući Insulin s.c 8 jedinica uveče.

Na daljim kontrolama sledeća tri meseca beleži se odlično kliničko poboljšanje, pacijent je kardiopulmonalno kompenzovan, bez ikterusa. Laboratorijski nalazi su uredni, normokalemia. Nakon stabilizacije stanja, sprovodi se niz dijagnostičkih metoda kako bi se utvrdila veličina mitralne regurgitacije (MR), prisustvo rezidualne ishemije, veličina ejectione frakcije i stanje srčanog mišića. Na Holter monitoringu EKG-a otkrivena depresija delta ST -1 mm u V4-V6 pri penjanju uz stepenice i urađena je rekonarografija gde je utvrđeno da je stent prohodan u RCx-OM1. Ventrikulografijom je nađena teška MR i ejectiona frakcija leve komore EF 10-15%, te je predložena korekcija mitralne regurgitacije i stavljanje na listu za transplantaciju srca. Ordinirajući lekar šalje na re-evaluacija mitralne regurgitacije jula 2014.godine gde se ne

učavaju patomorfološke promene mitralne valvule od značaja, prisutan poremećaj koaptacije sa povišenom tenting areom. PISA metodom volumen regurgitacije iznosi oko 30 ml(normalno manje od 30 ml za sekundarnu mitralnu regurgitaciju), a površina regurgitacionog otvora na mitralnoj valvuli (EROA) je preko 0,20 cm² te se savetuje rekonstrukcija mitralne valvule. Pacijent je pregledan i kao kandidat za terapiju matičnim ćelijama i tada je savetovana najpre operacija rekonstrukcije mitralne valvule a potom da se planira terapija matičnim ćelijama. Predloženu rekonstrukciju mitralne valvule ordinirajući kardiolog nije prihvatio smatrajući da neće doneti benefit pacijentu.

Jedino pogoršanje se javilo kroz 10 meseci (decembar 2014), kada je pacijent imao gušenje sedam dana i brzo zamaranje bez otoka nogu. Tada je uvedena intravenska terapija ampulama furosemid u dozi 60 mg 3 dana uz odličan odgovor i brz oporavak. U martu 2016. se zbog bradikardije otkriva primarna hipotireoza i endokrinolog uvodi supstitionu terapiju. Od anamnestičkog početka manifestne srčane insuficijencije septembra 2014. do jula 2017. pacijent se prati (bez malo 4 godine) i sve vreme samo sa jednom epizodom dekompenzacije a bez ijedne hospitalizacije, ostaje u klasi NYHA II.

Tabela 3. Praćenje ehokardiografskih parametara tokom 3,5 godine
Table 3. The Follow-up of echocardiographic parameters changes during 3,5 years

Datum / parametri	20.02.2014.	13.05.2014.	2015.	2016.	2017.
EF leve komore	18%	25%	29%	30%	32%
LA (mm)	57	51	55	53	49
E/E'	14,8	14,7	9,0	9,8	9,7
Mitralna regurgitacija(MR)stepen	3+	3+	3+	2-3+	2-3+
Vena contracta(mm) MR	8	/	8	6	5
PISA-EROA (cm2)	/	0,20	/	/	
PISA- Regurgitantni volumen (ml)	/	30	/	/	
V.Cava inferior (mm)	24	24	19	15	19
CC dijametar jetre (cm)	18,2	16,3	15,9	17	17
Teledijastolna dimenzija leve komore (LVEDD) (cm)	7,3	7,3	7,4	7,4	7,7
EDV(ml)	389	389	405	405	456
EDV/BSA ml/m ²	198	198	206	206	232

Na kontrolnom pregledu 2017. godine (posle 3,4 godine) pacijent se oseća subjektivno jako dobro, negira zamaranje i gušenje, može da spava na ravnom, bez edema NYHA II- ima dispneju samo pri većem naporu, kardijalno kompenzovan sa EF 25% do 30%. (tabela 3.)

EKG: sinusni ritam, fr 60/min, normogram, pq interval produžen-AV block I stepena, qs oblik u D3, aVF, mikro r u V1, R u V5 + S u V1 41 mm-znaci opterećenja leve komore, horizontalna i nishodna depresija ST segmenta -2 mm u V3-V6 (slika 1b EKG).

Aktuelna peroralna medikamentozna terapija u tabletama jeste: Nebivolol tbl 5 mg 1x1, Zofenopril tbl 30 mg 1x1/2, Digoksin tbl 1x1/2 svaki dan, Bumetanid 1mg 2 tbl ujutru, Spironolacton tbl 37,5 mg, Amiodaron 200mg 1/2, Acenokumarol po šemi, Acetilsalicilna kiselina tbl 100 mg 1x1na drugi dan, Atorvastatin tbl 20 mg 1x1, Metformin tbl 1000 mg 2x1, Insulin s.c 10 IJ uveče, Levotiroksin-Natrijum tbl 50 µg, uz dijetu siromašnu solju i fizičku blagu aktivnost [7]

DISKUSIJA

Iako je pacijent pre dolaska u Internističku ordinaciju lečen načelno po preporukama Evropskog vodiča za dijagnostiku i lečenje srčane insuficijencije [1]-velikom dozom furosevida peroralno 260 mg (1/2 tbl forte oblika) uz spironolacton, ACE inhibitor i betablokator, pacijent je 2 meseca imao ortopneju, to se lako otkriva klinički anamnezom

i inspekcijom te u nejasnim slučajevima dopunskim metodama znakom komete na ultrazvuku pluća ili nalazom pleuralnog izliva [8]. Novi vodič ističe da u takvoj akutizaciji srčane insuficijencije, gde postoji rezistencija na diuretike peroralnim putem te loša intestinalna apsorpcija, obavezno treba rano dati intravenski diuretik a ukoliko je diureza slaba, zameniti ga drugim ili trećim diuretikom (furosemid vs bumetanid vs torasemid). U našeg bolesnika pokazana je rezistencija kako na peroralno davanje diuretika u hroničnoj srčanoj insuficijenciji, tako i mnogo bolji odgovor na kasniju zamenu oralnog diuretika: bumetanida umesto furosevida, što su opisali i drugi autori [9,10,11] kao i genetski osnov rezistencije na određenu vrstu diuretika Henleove petlje [12]. Detaljna analiza dvodimenzijskih i Dopler parametara rutinski dobijena iz ehokardiografije može da pruži prognostičke informacije kod bolesnika koji imaju hroničnu srčanu insuficijenciju sa redukovanom sistolnom funkcijom to jest ejectionom frakcijom leve komore ispod 40% [13]. Ejectiona frakcija našeg bolesnika je uz optimalnu nefarmakološku i farmakološku terapiju zadovoljavajuće porasla za 3,5 godine za oko 10% (EF 18% vs 32 %) bez regresije dilatacije leve komore ali uz redukciju veličine leve pretkomore i poboljšanje dijastolne disfunkcije na terapiju ACE inhibitor, betablokator, spironolacton, bumetanid, (acetilsalicilna kiselina, statin) uz dobru regulaciju dijabetesa i fizičku aktivnost. Mada prospektivne kliničke studije još uvek nedostaju,

korišćenje ehokardiografije u individualnom slučaju za praćenje uspeha terapije i za segregaciju rizika trebalo bi da bude uključeno u savremenu strategiju lečenja srčane insuficijencije. U našeg bolesnika koji je naizgled, bio u terminalnoj fazi sa idejom da mu se pomogne rekonstrukcijom mitralne valvule, matičnim ćelijama, kardioverter defibrilatorom i stavljanjem na listu za transplantaciju srca došlo je do dobrog oporavka sa poboljšanom prognozom, bez obzira na početnu visoku procenu godišnjeg mortaliteta. Rekonstrukcijom mitralne valvule još uvek se dobijaju kontraverzni rezultati [14-15]. Gorman JH i sardanci tvrde da hirurgija mitralne valvule ne utiče na preživljavanje [16]. To objašnjavaju Sannino i saradnici u prvoj meta-analizi sekundarne mitralne regurgitacije u srčanoj insuficijenciji da MR čak i blaga, iako koreliše sa nepovoljnim ishodom kod ishemijske ili idiopatske kardiomiopatije [17] kao intrinzička konsekvencija disfunkcije leve komore nema kauzalni odnos prema mortalitetu. Terapija matičnim ćelijama nije bila indikovana [18]. Našem pacijentu nisu mogle biti određivane vrednosti natriuretskih peptida u serumu, što je nedostatak prikaza [19]. Takođe realni napredak u lečenju dodatnim smanjenjem mortaliteta je

uvođenje inovativnog leka Angiotensin-Nepriylsin inhibicije (Sacubitril-Valsartan) [20], ali lek kod nas nije još egistrovan.

ZAKLJUČAK

Kod našeg bolesnika koji je naizgled bio u terminalnoj fazi D hronične srčane insuficijencije NYHA klase IV, posle uspešnog lečenja akutizacije intravenskim diureticima sa idejom da mu se maksimalno poboljša prognoza urađeno je razmatranje naprednih strategija lečenja: 1. rekonstrukcijom mitralne valvule, 2. lečenje matičnim ćelijama, 3. kardioverter defibrilatorom i 4. stavljanjem na listu za transplantaciju srca. Međutim, i bez tih naprednih terapijskih modaliteta na konvencionalnu terapiju došlo je do dobrog odgovora i oporavka sa poboljšanom prognozom iako je inicijalno prognozirana visoka stopa godišnjeg mortaliteta. Ejekciona frakcija ovog bolesnika je uz optimalnu nefarmakološku i farmakološku terapiju zadovoljavajuće porasla za 3,5 godine za oko 10% (EF 18% vs 32 %) bez regresije dilatacije leve komore ali uz redukciju veličine leve pretkomore i poboljšanje dijasolne disfunkcije.

LITERATURA:

1. Ponikowski P, Adriaan A, Voors, Stefan D. Anker et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27): 2129-2200.
2. Douglas L Mann DL.: Menagement of patient with heart failure with reduced ejection fraction. IN: Mann DJ, Zipes DP, Libby P., Bonow RO, editors. Braunwald's heart disease. 10th ed. Elsevier. 2015; 512-4.
3. Teerlink JR, Silwa K, Opie LH. Heart failure. IN: Opie LH, Gersch BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013; 191-218.
4. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the Evidence based Treatment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(12):1006-14.
5. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep 4. doi: 10.1002/ejhf.901. [Epub ahead of print]
6. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
7. Kondamudi N, Haykowsky M, Forman DE, Berry J, Pandey A. Exercise Training for Prevention and Treatment of Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):115-120.
8. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J heart Fail*. 2017;19(9):1154-1163.
9. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail*. 2014;20(8):611-22.
10. Buckley LF, Seoane-Vazquez E, Cheng JW, Aldemerdash A, Cooper IM et al. Comparison of Ambulatory, High-Dose, Intravenous Diuretic Therapy to Standard Hospitalization and Diuretic Therapy for Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1350-1355.
11. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM et al. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):1-8.
12. Simon de Denu, Jean L Rouleau, Douglas L. Mann et al. A Pharmacogenetic Investigation of Intravenous Furosemide in Decompensated Heart Failure: A Meta-Analysis of 3 Clinical Trials. *Pharmacogenetics J*. 2017;17(2):192-200.
13. Addetia K, Michel C, Holcroft CA, Sheppard R, Rudski LG. Early improvement in serial echocardiographic studies

- in heart failure patients predicts long term survival-a pilot study. *J Card Fail.*2015;21(6):470-8.
14. Atluri P, Acker MA. Mitral valve surgery for dilated cardiomyopathy: current status and future roles. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*2012;24(1):51-8.
 15. Ducas RA, White CW, Wassef AW, Farag A, Bhagirath KM et al. Functional mitral regurgitation: current understanding and approach to management. *Can J Cardiol.*2014;30(2):173-80.
 16. Gorman JH 3, Gorman RC. Mitral valve surgery for heart failure: a failed innovation? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*2006;18(2):135-8.
 17. Sannino A, Smith RL 2nd, Schiattarella GG, Trimarco B et al. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep 6. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2976. [Epub ahead of print]
 18. Sheila A Fisher, Carolyn Doree, Anthony Mathur, Enca Martin-Rendon. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients With Heart Failure. *Circ Res.*2015;116:1361-1377.
 19. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-720.
 20. John J.V McMurray, Milton Packer, Akshay S. Desai, Jianjian Gong et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *Paradigm Investig.*2014;371(11):993-04.

UDK 615(497.11)(091)
COBISS.SR-ID 247457804

ISSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 110-116.

ISTORIJAT RAZVOJA APOTEKARSTVA U JAGODINI

HISTORY OF PHARMACY IN JAGODINA DISTRICT IN SERBIA

Marko Jeremić (1), Ana Vuković (2), Ninoslav Stanojlović (3), Dejan Marković (2)

(1) STOMATOLOŠKA SLUŽBA, DOM ZDRAVLJA JAGODINA, ULICA KARAĐORĐEVA 4, 35 000 JAGODINA, SRBIJA

(2) KLINIKA ZA DEČJU I PREVENTIVNU STOMATOLOGIJU, STOMATOLOŠKI FAKULTET, UNIVERZITET U BEOGRADU, ULICA DR SUBOTIĆA 11, 11000 BEOGRAD, SRBIJA

(3) OSNOVNA ŠKOLA „17. OKTOBAR”, ULICA TESLINA 1, 35 000 JAGODINA, SRBIJA

Sažetak: Cilj istraživanja je analiza i isticanje početka razvoja modernog apotekarstva koje je uticalo na razvoj zdravstvene svesti u Jagodini. Materijal i metod: istraživanje je po tipu opisno, korišćene su metode dokumentacione analize, desk analiza sekundarnih podataka i sinteza istorijskih činjenica. Posmatrani istorijski period je od XII veka do savremenog doba. Rezultati: Vlasnik prve apoteke u Srbiji u 19. veku (1813) bio je Anton Delini. Apotekar Đorđe Krstić je 22. avgusta 1852. godine otvorio prvu apoteku u Jagodini. Zaključak: Otvaranje prvih apoteka predstavljao je važan korak u oblasti razvoja zdravstvene kulture u Pomoravskom okrugu. Na taj način je omogućen razvoj farmacije i savremene medicine. Pioniri apotekarstva su ostavili veliki trag na socijalno-ekonomski i kulturološki razvoj sredine u kojoj su živeli i radili.

Ključne reči: istorija, razvoj, fizikusi, apotekarstvo

Summary: The aim of this study was to analyze and emphasize the importance of contemporary pharmacy which enabled development of modern health care system in Jagodina district in Serbia. Material and method: The research was descriptive, document analysis methods, desk analysis of secondary data and of historical synthesis were used. It covered the historical period from the 12th century till the modern age. The first owner of the pharmacy in Serbia in XIX century was Anton Delini in 1813. The first pharmacy in Jagodina was founded by Mr. Djordje Krstic on August 22nd, 1852 and it was very important for the health care development in Jagodina district. Conclusions: Pioneers in the development of pharmacy in Jagodina had an important impact on the socio-economic and cultural development of this region.

Key words: history, development, physicists, pharmacy

UVOD

Istorija lečenja je stara i ne može se odvojiti od istorije čovečanstva. Težnja da se pobedi bolest primenom lekova i lekovitih sredstava postoji oduvek. Put razvoja istorije apotekarstva bio je težak, dugačak i pun prepreka. Možemo ga pratiti od srednjeg veka, kada su se lekovi prodavali po radnjama, vašarima i saborima, pa do savremene farmaceutske službe u Srbiji. Počeci apotekarstva kao samostalne profesije vezuju se

za gradove Mediterana i za Salernski edikt koji je donet 1240. godine, a nakon šest vekova (1830. godine), mr ph Matej Ivanović je osnovao prvu pravu apoteku u Srbiji [1].

Cilj rada je analiza i isticanje važnosti početka razvoja modernog apotekarstva koje je uticalo na razvoj zdravstvene svesti u Jagodini.

Adresa autora: Marko Jeremić, Stomatološka služba, Dom zdravlja Jagodina, Knjeginje Milice 117, 35000 Jagodina, *E-mail:* marko.m.jeremic@gmail.com
Rad primljen: 30. 5. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15. 10. 2017.

MATERIJAL I METODE

Ovaj rad predstavlja opisno istraživanje o istorijskom razvoju apotekarstva u Jagodinskom okrugu. Posmatrani istorijski period obuhvata vreme od srednjeg veka do današnjice. Nakon prikupljanja podataka i istorijskih činjenica izvršena je njihova sinteza i analiza.

REZULTATI I DISKUSIJA

Razvoj apotekarstva u srednjem veku

U srednjevekovnoj Srbiji, kao i u drugim zemljama tadašnje Evrope, apoteke su bile retkost. Trgovci su donosili lekove karavanima iz Dubrovnika i Kotora i prodavali na pijacama i u trgovinama. Prva apoteka, prema izvoru iz 1326. godine, postojala je u Kotoru, za vreme vladavine Stefana Uroša III Nemanjića [2].

Priručne apoteke za spravljanje melema i rastvora, koje su dopunjavane preparatima iz primorskih gradova i iz susednih zemalja, osnovane su uz srpske srednjevekovne bolnice. Sveti Sava je, po pisanju njegovog biografa Teodosija, pri povratku iz Palestine posetio i egipatskog sultana, a tom prilikom je od njega dobio i različita lekovita sredstva i lekove iz tadašnjeg Egipta [3]. Egipatski sultan je Savi poklonio nešto što do tada na Balkanu nije bilo poznato – balzamovo ulje, datule (urme), šećer od trske, neke indijske lekovite trave i razne skupocene mirise [4]. U okviru *Hilandarskog kodeksa* postoje *Farmakološki spisi* (koji sadrže spisak od 147 lekova, uglavnom, biljnog porekla) i *Toksikološki spisi* (koji sadrže spisak biljnih i životinjskih otrova, kao i kliničke slike trovanja) [2].

Razvoj apotekarstva u novom veku

Za vreme turske vladavine u Srbiji nije bilo apoteka u današnjem smislu reči. Za vreme austrijske okupacije Beogradskog pašaluka (1718–1739) u Beogradu je postojala jedna civilna i jedna vojna apoteka. Po unutrašnjosti zemlje prodaja lekova je bila povezana sa mnogobrojnim zloupotrebama s obzirom da nije postojala nikakva kontrola od strane vlasti [5]. Česta je bila pojava nestručnog doziranja od strane raznih trgovaca i varalica koji su krišom na pijacama i vašarima prodavali takozvane “čudotvorne vodice”, kreme i meleme koji su lečili sve bolesti (od glavobolje i zubobolje pa do sifilisa – fringe, ili čak i epilepsije) [5].

Prvi sačuvani podatak koji dokumentuje rad apoteka na teritoriji današnje Srbije, a tadašnje Austrougarske monarhije, je nalog podžupana Bačke županije iz 15. septembra 1749. godine za isplatu novca upotrebljenih za lekove koji su kupljeni još 1739. godine u *Carskoj apoteci* u Bačkoj palanci. Apoteku je vodio Jovan Josef Pauli, a lekovi su korišćeni tokom epidemije erdeljske kuge. Smatra se da je u pitanju bila vojna apoteka u sklopu Podunavske vojne granice [1].

Do početka procesa stvaranja srpske države (1804–1835) u Srbiji nije bilo organizovanog apotekarstva. Narod se lečio raznim lekovitim biljem, melemima, rastvorima, gatanjima, vraćanjem i drugim praznovericama. Postepenim oslobađanjem od turske vladavine omogućen je dolazak evropskih školovanih lekara i apotekara u Srbiju. U prvoj polovini XIX veka lekovi i sirovine za spravljanje su se prodavali u prodavnicama kolonijalne robe gde su ih držali nestručni trgovci, bez nadzora vlasti. Jevreji, Turci i Cincari su ih nabavljali sa raznih strana, preko razgranatih trgovačkih i rođačkih veza [6].

Vlasnik prve apoteke u Srbiji u 19. veku, (1813), bio je Anton Delini, Grk koji je iz Zemuna prešao u Beograd i radio kao lekar u turskom garnizonu. Posle ustanaka u Srbiji, prva civilna apoteka bila je u vlasništvu italijanskog lekara Vita Romite iz Livorna koji je do 1823. godine bio lični lekar beogradskog vezira, a potom je prešao u službu kneza Miloša u Kragujevac, tadašnju prestonicu Srbije. Romita je sa sobom doveo i apotekara Petra iz Trsta. Vito Romita je ostao u Kragujevcu do 1824. godine kada je premešten u Beograd, gde je preneo i svoju priručnu apoteku koja je postojala do 1828. godine [7].

U vreme otvaranja prvih apoteka u Srbiji nisu postojali zakoni koji bi regulisali ovu delatnost, kao ni zdravstvo u celini. Za početak uvođenja zakonskih mera u zdravstvu bila su posebno važna dva akta: *Hatišerif* (1830) i *Sretenjski ustav* (1835). Sultanovim hatišerifom iz 1830. godine prvi put je u Srbiji dozvoljeno otvaranje zdravstvenih ustanova.

Knez Miloš je beogradskom knezu Petru Lazareviću naložio da od vezira beogradskog zatraži dozvolu za otvaranje apoteke, koju je i dobio 30. aprila 1830. godine. Taj datum se uzima za dan osnivanja prve srpske apoteke i prve zdravstvene ustanove u Srbiji [8]. Osnivač prve prave apoteke u Srbiji je bio Matej Ivanović

(1830). Druga apoteka u Srbiji je osnovana u Kragujevcu (1836). Njen osnivač je bio mr ph. Pavle Ilić – to je bila prva državna apoteka (*Pravitelstvena apoteka*). Ova apoteka je imala i laboratoriju za toksikološke analize i hemijske analize mineralnih voda, te kasnije mr ph. Pavle Ilić postaje i prvi srpski državni hemičar. Sledeća apoteka se otvara u Beogradu (1840). Njen osnivač je bio Antonije Delini. Kao četvrtu po redu, Đorđe Krstić je osnovao apoteku u Jagodini (1852) [6].

Uredbom kneza Miloša iz 1837. godine je regulisana kontrola prodaje lekova. Po ovoj uredbi bila je zabranjena prodaja lekova bez pismenog odobrenja policije koje se dobijalo isključivo na osnovu recepta diplomiranog lekara. Izuzetak su veće varoši u kojima je jedan ovlašćeni trgovac, uz dozvolu diplomiranog lekara, imao pravo da ih nabavlja, prodaje i naznači u koju svrhu će se lek upotrebiti [9].

U mestima gde je postojala apoteka bilo je dozvoljeno davati lekove jakog dejstva na recept koji je propisao diplomirani lekar. Lekove je mogao da izdaje apotekar koji je po završetku studija položio zakletvu da ih neće izdavati mimo zakonskih propisa [10]. Izuzetak su bili samo čajevi [11].

Prvi fizikusi su bili dužni da po naredbi dr Karla Paceka, načelnika Saniteta, o svom trošku nabave i sa sobom nose i ručne apoteke [12].

Razvoj apotekarstva u Jagodini

Važan korak u razvoju zdravstvene kulture u Pomoravskom okrugu u periodu posle dolaska prvih fizikusa je bio otvaranje prve apoteke u Jagodini. Dr Karlo Beloni, prvi okružni fizikus u Jagodini se, pred dolazak u ovaj grad, snabdeo medikamentima na kredit u *Pravitelstvenoj apoteci* u Kragujevcu [11]. Sledeći okružni fizikus, dr Andrej Ivanović, uputio je predlog vlastima da se u Jagodini otvori jedna građanska apoteka, jer su ručne apoteke okružnih fizikusa oskudne i nedostupne. Zahtev nije uslišen, u zemlji nije bilo slobodnih apotekara [13].

Treći po redu fizikus u Jagodini, dr Josip Pančić, preporučio je 1847. godine pretpostavljenima da bi za „Jagodinu probitačno bilo jednu filijalnu apoteku ustanoviti“, obrazlažući da je ta čaršija, posle Beograda, jedna od najznačajnijih u Srbiji, jer se nalazi uz Carigradski drum, a u selu Belici radi Fabrika stakla sa stranim radnicima koji se radije leče

kod lekara nego vračara. Za otvaranje apoteke su počeli sve više da se zalažu i prosveteni građani, na čelu sa okružnim načelnikom Jovanom Naumovićem, navodeći u zahtevima da se narod odriče nadržilekara i da u varoši uspešno rade tri dućana koji drže lekove [14].

Položaj i delatnost apotekara bile su dodatno regulisane donošenjem posebnog zakonskog propisa – *Pravila za državnu apoteku i za javne apoteke* (1845). Srbija nije imala zakon o apotekama i apotekarstvu. Prvi pokušaj otvaranja apoteke je bio početkom 1846. godine. Sa željom da otvori apoteku u Jagodini, apotekar Avgust Kozjak iz Šida je posetio Jagodinu januara 1846. godine. Ocenio je da apoteka, zbog niskog nivoa zdravstvene prosvetljenosti, ne bi mogla opstati, pa je odustao od te namere. Ovaj apotekar iz Šida je o tome izvestio i Sanitetsko odeljenje Ministarstva unutrašnjih dela koje se složilo sa njegovim mišljenjem [15]. Sledeći pokušaj otvaranja apoteke u Jagodini je iz 1851. godine, a podnosilac zahteva je bio apotekar iz Rume Đorđe Krstić (slika 1).

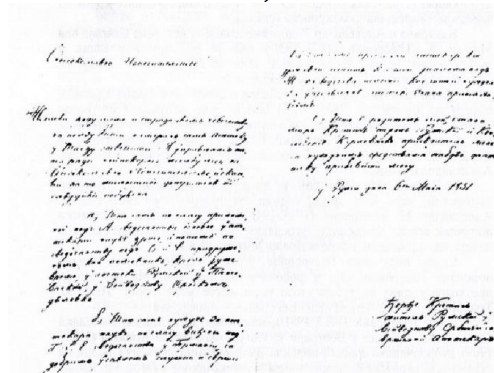
Slika 1. Đorđe Krstić (1825 – 1885)
Zahvaljujemo na ljubaznosti Jasmini Trajkov,
kustosici Zavičajnog muzeja u Jagodini.



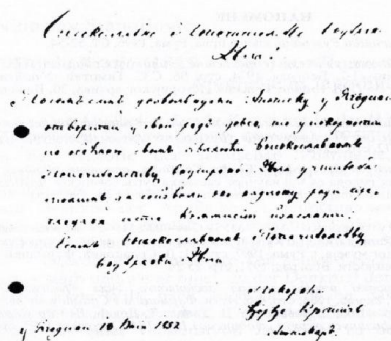
On se najpre obratio Ministarstvu unutrašnjih dela tražeći dozvolu da otvori apoteku u bilo kom mestu u Srbiji u kome bi postojali odgovarajući uslovi. Prvo je uputio molbu da otvori apoteku u Šapcu, 6. maja 1851. godine. Ne čekajući odgovor iz Šapca, Đorđe Krstić se, po nagovoru nekih prijatelja iz Beograda, počeo interesovati za otvaranje apoteke u Jagodini. Čak je i lično posetio Jagodinu. Posle pozitivnih sugestija od strane

stanovnika Jagodine, on je 2. jula 1851. godine uputio molbu Popečiteljstvu unutrašnjih dela da mu odobre otvaranje apoteke u Jagodini [16] (slika 2).

Slika 2. Molba Đorđa Krstića da mu bude odobreno otvaranje apoteke u Jagodini (pisana u Rumi, 13. juna 1851. godine) Zahvaljujemo na ljubaznosti Ninoslavu Stanojloviću



Slika 3. Molba Đorđa Krstića za pregled apoteke, pisana u Jagodini 13. juna 1852. godine Zahvaljujemo na ljubaznosti Ninoslavu Stanojloviću



U odgovoru Popečiteljstvu od 19. jula, napomenuto je da je apoteka potrebna u varoši, jer se narod odriče narodnih lekova, i da apoteka može da opstane zbog broja stanovnika u varoši i okolini. Smatrali su da bi otvaranje apoteke bilo od koristi za stanovništvo, jer se ne bi opterećivali skupim plaćanjem lekarskih recepata, već bi plaćali samo posete lekara. Dr Emerih Lindermajer, načelnik sanitetskog odeljenja Popečiteljstva unutrašnjih dela, dao je pozitivno mišljenje o inicijativi Đorđa Krstića. Kao razloge je naveo da je varoš Jagodina u centralnom delu Kneževine, da je Đorđe Krstić diplomirani apotekar i da raspolaže materijalnim sredstvima da može da otvori apoteku. Na osnovu mišljenja Popečiteljstva i Sovjeta, knez Aleksandar Karađorđević je 10. septembra 1851. godine izdao zvanično odobrenje Đorđu Krstiću da može da otvori apoteku u Jagodini. Po dobijanju dozvole, Đorđe Krstić je počeo sa uređenjem apoteke. S obzirom na prilike u Srbiji, sve je trebalo nabaviti u inostranstvu i dopremiti u Jagodinu.

Potpune pripreme je završio 14. juna 1852. godine i tražio je od Popečiteljstva unutrašnjih dela da pošalje komisiju za pregled apoteke. Komisija, u kojoj su se nalazili okružni načelnik Joca Naumović, Josif Pančić, fizikus kragujevačkog okruga i Pavle Ilić, državni apotekar, dala je 22. avgusta 1852. godine pozitivno mišljenje o opremljenosti apoteke. Tog dana je apoteka zvanično otvorena [16].

Đorđe Krstić je rođen 25. avgusta 1825. godine u Rumi. Potekao je iz ugledne sremačke porodice. Njegov bratanac je bio prof. dr Vojislav Subotić (1859–1923), jedan od osnivača Medicinskog fakulteta u Beogradu, a dalji rođaci poznati novosadski lekari i istoričari medicine dr Vasa Krstić (1895–1940) i dr Uglješa Krstić (1902–1980) [17]. Iz njegove molbe upućene 6. maja 1851. godine Ministarstvu unutrašnjih poslova Kneževine Srbije, a povodom otvaranja apoteke u Jagodini, saznaje se da je po završetku studija farmacije u Nemačkoj radio kao apotekarski pomoćnik u Rumi, u apoteci Johana Karla Hamfogela, odnosno u pančevačkim apotekama Franje Bauera i Vilhelma Hermana fon Grafa [18]. Po sticanju titule apotekara, Krstić je odlučio da pređe u Kneževinu Srbiju. Apoteka je izdavala lekove za ručne apoteke okružnim fizikusima susednih okruga, ćuprijskog, kruševačkog, aleksinačkog i zaječarskog. U to vreme apotekari su često išli na teren i prikupljali lekovito bilje [6].

Godine 1866. donet je i pravilnik o ručnim apotekama okružnih i sreskih lekara, a sa njima i spisak lekova koje treba da sadrži jedna takva ručna, putna ili domaća apoteka. Sa osnivanjem Okružne bolnice u Jagodini, krajem 1867. godine, apoteka je povećala promet, i bila na glasu u celoj Srbiji. Od 1. novembra 1867. godine, do kraja oktobra 1868. godine, povećala je svoj prihod od lekova izdatih bolnici za 278 groša. Ostali prihodi su bili još veći, zahvaljujući afirmaciji koju je stekla kao i povećanju broja građana koji je posećuju [19].

Posle skoro dve decenije pionirskog apotekarskog rada u Jagodini, Đorđe Krstić, koji je po tadašnjim propisima u apoteci i stanovao jer je ona radila danonoćno, molbom 1859. godine zatražio od Ministarstva da mu bude dozvoljena prodaja apoteke drugom licu, jer je lošeg vida i slabog zdravlja [2]. Morao je zvanično da traži dozvolu nadležnog Ministarstva i iznese opravdane razloge za povlačenje, jer je za zdravstvenu službu Srbije, 1871. godine, povlačenje jednog apotekara bio veliki gubitak. U Srbiji je tada bilo ukupno 13 apoteka. Odlukom Ministarstva unutrašnjih dela od 4. avgusta 1871. godine odobrena je kupovina apoteke Đorđa Krstića Antoniju Šohaju, apotekaru iz Šapca. Tako je zvanično apoteka promenila vlasnika, a Jagodina dobila novog apotekara mr Antonija Šohaja, koji će voditi apoteku od 1871. do 1889. godine [2].

Antonije Šohaj se rodio 1842. godine u Pacovu u Češkoj. Potiče iz zemljoradničke porodice i bio je najmlađi od trinaestoro dece. Diplomirao je farmaciju u Pragu 1869. godine. Iste godine prešao je u Srbiju i zaposlio se u Šapcu. Posle dve godine, kupio je apoteku u Jagodini.

Apotekar Šohaj, kao i njegov prethodnik Đorđe, pored rada u apoteci, bavio se skupljanjem i zasađivanjem lekovitog bilja, zemljoradnjom, vinogradarstvom, voćarstvom, kalemarstvom i konjarstvom [2]. U apoteci je kasnije radio i jedan pomoćnik, a apoteka je imala i laboranta. Umro je 1890. godine.

Posle smrti mr Antonija Šohaja, apoteka nije zatvarana, već su je vodili provizori i administrator. Svetislav, njegov drugi sin koji je rođen 1877. godine, završio je medicinu u Pragu i specijalizaciju iz pedijatrije u Berlinu. Kada se vratio u Srbiju, radio je prvo u Rekovcu, zatim je bio upravnik bolnice u Kragujevcu, i na kraju dugogodišnji upravnik bolnice u Jagodini, gde je i penzionisan [2]. Miloje, treći sin Antonija Šohaja,

(rođen 1887. godine) započeo je da studira farmaciju, zatim je učestvovao u Prvom svetskom ratu i diplomirao u Zagrebu 1921. godine. Radio je u nasledenoj očevoj apoteci sve do 1948, kada je ona nacionalizovana od strane tadašnje vlasti [2] (slika 4).

Slika 4. Apoteka Miloja Šohaja, tridesetih godina XX veka
Zahvaljujemo na ljubaznosti Ninoslavu Stanojloviću



Razvoj apotekarstva u XX veku

U periodu od 1924. do 1927. godine doneto još niz zakona koji su regulisali zdravstvenu zaštitu. Upamćeni su pod nazivom *Novo sanitetsko zakonodavstvo*.

U periodu između dva svetska rata, pored apoteke *Sv. Duh* koju je vodio Šohaj, 1932. godine započinje sa radom i apoteka *Sv. Nikole*, Gustava Reznorovića (slika 5).

Slika 5. Apoteka Gustava Reznorovića
Zahvaljujemo na ljubaznosti Dušku Grboviću, savetniku *Zavičajnog muzeja* u Jagodini



Kraljevina SHS je 1932. godine donela Zakon o uređenju sanitetske struke i o čuvanju narodnog zdravlja. Na spisku Apotekarskog priručnika iz

1934. godine, navodi se da u Jagodini, koja je tada imala 6912 stanovnika postoje dve apoteke: prva, u vlasništvu Miloja Šohaja, osnovana je 1852. godine, i apoteka Gustava Reznerovića, osnovana 1932. godine [20].

Apoteke u Jagodini radile su sve do promene državnog i društvenog uređenja u Jugoslaviji, kada dolazi do promene imovinskog statusa jagodinskih apoteka i one 1948. godine bivaju konfiskovane. Šohajeva apoteka dobija naziv *Prva narodna apoteka*, a apoteka Gustava Raznerovića dobija naziv *Druga narodna apoteka*.

Druga narodna apoteka je bila ukinuta sredinom pedesetih godina, a *Prva* je nastavila sa radom sve do 1962. godine, kada je priključena Medicinskom centru Svetozarevo. Pri *Medicinskom centru* je 5. aprila 1974. formirana Farmaceutska služba. Osnivanjem Zdravstvenog centra 13. decembra 1993. godine, obrazuje se Apotekarska ustanova, u čiji sastav ulazi: Gradska apoteka, Apoteka Doma zdravlja i Bolnička apoteka.

Sa razvojem službe i zdravstva uopšte, postepeno je povećavan i broj stručnih lica – farmaceuta, koji su bili neophodni za dalji razvoj apotekarstva u Jagodini. Pedesetih godina u Jagodini su radila 4 farmaceuta, a 1980. godine njihov broj se popeo na 12. Devedesetih godina se ponovo stiču uslovi za otvaranje privatnih apoteka u Srbiji. Reformom sistema zdravstvene zaštite Medicinski centar se od 1. januara 2008. godine transformiše u tri ustanove - Dom zdravlja Jagodina, Opštu bolnicu i Apotekarsku ustanovu. Tokom vremena apoteke su radile, razvijale se i dale generacije novih stručnjaka.

U apotekama su zaposlena 43 radnika i to 15 diplomiranih farmaceuta, 1 specijalista farmaceutske tehnologije i 13 farmaceutskih tehničara. Po stupanju na snagu Zakona koji dozvoljava da i privatna lica mogu da otvore zdravstvene ustanove, gospodin Vladimir Pavićević je 1991. godine osnovao *Jagodina lek d.o.o.* u okviru koga su poslovale dve prve privatne apoteke. Ova privatna apoteka je prestala sa radom 2000. godine. Danas u Jagodini posluje oko 20 privatnih apoteka.

ZAKLJUČAK

Apotekar Đorđe Krstić je otvorio vrata razvoju farmacije u pomoravskom kraju. Pioniri apotekarstva u Pomoravskom okrugu su ostavili veliki trag na sredinu u kojoj su živeli i radili. Zgrade u kojima su držali apoteke i danas stoje, kao podsećanje na prošlu epohu i njihov pionirski rad u širenju zdravstvene kulture u Pomoravlju.

LITERATURA:

1. Radoš Lj. Kratka istorija apotekarstva u Vojvodini. Informator. 2016; 251:58 -60. Dostupno na: www.bbsoft.rs/sr/na%C5%A1aizdanja/informator/najnoviji-broj-informatora/251-april-2016
2. Mitić B. Zdravstvene prilike u Srednjem Pomoravlju, Resavi i Levču, od 1804. do 1915. godine. Opština Čuprija: Čuprija; 2006.
3. Jovancević N. Hodočasće Svetog Save u Svetu zemlju tokom prvog putovanja. Izdanje Eparhije Sumadijske Kaleni, 2011; 1(193): 9-12. [postavljeno 2011, citirano 10 marta 2017] Dostupno na: <http://www.eparhijasumadijska.org.rs/download/Kalenic/kalenic1,11.pdf>
4. Salimović S. Kult Svetog Save i Srbi muslimani. Beograd: ©1999-2016 [Postavljeno 27. 01. 2015, citirano 26.03. 2017] Dostupno na: http://www.spc.rs/sr/prof_salih_selimovitch_kult_svetog_save_srbi_muslimani
5. Katić R. Srpska medicina od IX do XIX veka. Srpska Akademija nauka i umetnosti; Beograd: 1967.
6. Stanojlović N. Rumljanin Đorđe Krstić (1825 – 1885), osnivač prve apoteke u Jagodini. Zbornik zavičajnog muzeja Ruma. 1998; (2) : 53 – 71.
7. Tanić D. Vek i po apotekarstva u Jagodini . U: Cvetković B, Jovanović M, [ur]. 150 godina apotekarstva u Jagodini; Zavičajni muzej u Jagodini, Istorijski arhiv u Jagodini; 2002: 5–10.
8. Apoteka Beograd [internet stranica] Beograd: Koreni i razvoj apotekarstva u Srbiji; ©2011-2017. [citirano 28.06. 2016] Dostupno na: <http://www.apotekabeograd.co.rs/sr/onama.php?c=1>
9. Marjanović V. Kulturne i zdravstvene prilike u Srbiji tridesetih godina prošlog veka. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1961;(6): 779
10. Jovanović D, Tanić D, Dedić D. Rad dr Karla Belonija, prvog fizikusa okruga jagodinskog 1839 – 1841. Istorijski Arhiv Jagodina: Jagodina; 1995.
11. Vesti online [internet stranica] Beograd: Prva apoteka u Srbiji. ©2017. [postavljeno 16.10.2014, citirano 29.8.2016]. Dostupno na: <http://www.vestionline.com/Riznica/Vesti/441606/Prva-apoteka-u-Srbiji>
12. Stanojlović N. Sanitetski potpukovnik dr Karlo Beloni (1812 – 1881), prilog biografiji. Braničevski glasnik, 2014; (9): 81 – 84.
13. Djordjević B. Istorija srpskog vojnog saniteta, knjiga prva 1835 – 1875. Beograd: Državna štamparija; 1879.
14. Vetnić S. Pioniri zdravstva u Jagodini GIP. Svetozarevo: Novi put; 1992.
15. Despotović M. Prvi jagodinski apotekar . Opšta bolnica Jagodina Informator,2013; (5): 2 [postavljeno 12 aprila 2013, citirano 13 aprila 2017] Dostupno na: https://issuu.com/brakusslavoljub/docs/info_-_br.5

16. Jovanović D, Tanić D urednici. Od Josifa Pančića do Spiridona Jeftimijadesa 1847 – 1860, prilozi za istoriju zdravstva u jagodinskom okrugu. Istorijski arhiv Jagodina: Jagodina; 2009
17. Maksimović J. Zdravstvene prilike u Rumi od XVIII do XX veka I znameniti lekari Rume. Zbornik zavičajnog muzeja Ruma 1997; (1): 28 – 35.
18. Peruničić B. Grad Svetozarevo 1806 – 1915. Beograd; SO, SIZ Kulture i Istorijski arhiv Svetozarevo: 1975.
19. Arhiv Srbije – Ministarstvo Unutrašnjih Dela – S – SF- III -60/871, MUD – S- 1845/871.
20. Apotekarski priručnik. Zagreb; Jugoslovenska štampa Jugofarmacija: 1932.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine i srodnih grana. 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 BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb sajtovima, uključujući i veb sajt ICMJE: www.icmje.org, kao i na: www.tmg.org.rs/saradn.htm

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), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika, ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu.

Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic_tiroidea_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. Tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu. Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npp.

OBIM RUKOPISA

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

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

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje 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 culture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1–2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora; punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju. Sledi sažetak na srpskom jeziku (najbolje do 300 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada i treba da bude napisan u jednom paragrafu, bez podnaslova. 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. Nakon sažetka na srpskom jeziku, napisati sažetak na engleskom jeziku (Summary) kao doslovan prevod sažetka na srpskom i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words). Sledi uvod (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim ciljem članka u posebnom paragrafu na kraju uvoda. Poglavlje o materijalu i metodama (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene. Rezultate (sa istoimenim podnaslovom) prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa

postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicusu. 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:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. *Medical physiology.* New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health.* 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. *Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia.* Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. *Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987.* p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. *Infrared spectroscopis studies of solid oxygen.* Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

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.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet].* Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

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>



Amadeo Modigliani
Autoportret, 1919.
Ulje na platnu
Muzej umetnosti u Sao Paulu, Brazil
(Museo de Arte de Sao Paulo (MASP))

detaljima, a svoju emociju i psihološko stanje izražavaju bojom i oblikom. Ovaj karakterističan način predstavljanja ljudskog lica i figure u slikarskim i naročito skulptoralnim delima Amadea Modiljanija svakako svoje uticaje ima u neevropskoj umetnosti, prevashodno u afričkim maskama. Njegov lični pečat i lična perspektiva su neosporni.

Iako je ljudska figura i portret jedna od osnovnih, ako ne i jedina tema Modiljanijevog slikarstva, Autoportret iz 1919. nastao svega godinu dana pre smrti, jedan je od retkih autoportreta ovog umetnika. Na njegovim platnima našli su se mnogobrojni prijatelji i kolege umetnici kao što su Pablo Pikaso, Huan Gris, Maks Džejkob i Dijego Rivera, ali portreta samog Modiljanija gotovo da nema. Na ovom platnu, u svom prepoznatljivom maniru, svakako pod uticajem afričkih maski, Modiljani je dočarao suštinu sebe samoga. U njegovom tankom i izduženom licu bledega tena i gotovo zastrašujuće smirenoj ekspresiji može se čitati mnogo više od različitih uticaja ili umetničke individualnosti. Možda sasvim slučajno i bez ikakve namere, slikajući sopstveno lice, verovatno poslednji put, naslikao je lice tuberkuloze.

Rođen u Livornu u Italiji u jevrejskoj porodici, Amadeo Modiljani je još u detinjstvu pokazivao veliko interesovanje i privrženost umetnosti. Veoma krhkog zdravlja, već sa šesnaest godina oboleo je od tuberkuloze koja će mu kasnije oduzeti život. Uprkos zdravstvenim problemima, Modiljanijeva ljubav prema umetnosti, kao i talenat koji je pokazivao od detinjstva podstakli su njegovu majku da mu ispuni najveću želju – da vidi slike u Palati Ufici u Firenci. Zapravo, učinila je mnogo više od toga omogućivši mu da započne svoje studije umetnosti kod najboljeg slikara u Livornu, Gijerma Mikelija. Svoje školovanje Modiljani će nastaviti u Firenci i Veneciji, da bi 1906. godine napustio Italiju i preselio se u Pariz u kome će, sa prekidima, živeti i stvarati do svoje smrti 1920. godine.

Po dolasku u Pariz, Modiljani je bio privržen svojoj umetnosti, pio je umereno i vodio relativno povučen život okarakterisan čak i kao asocijalan od strane prijatelja i savremenika, da bi već posle godinu dana drastično promenio svoje ponašanje i status. Dela nastala na samom početku života u Parizu smatrao je neprihvatljivim i neretko ih je uništavao. Preteranim konzumiranjem alkohola i droge, u društvu je stvorio sliku sebe kao alkoholičara i narkomana nimalo slučajno. Tuberkuloza od koje je bolovao u to vreme bila je neizlečiva i visoko zarazna bolest sa najvećom stopom smrtnosti u Francuskoj. Modiljani je dobro znao da će ga kao pijanicu tolerisati i prihvatiti, ali kao tuberkuloznog bolesnika nikako.

Neka od najimpozantnijih Modiljanijevih dela nastala su upravo u Parizu, posle početka Prvog svetskog rata, u vreme kada je njegovo već fragilno zdravstveno stanje dodatno pogoršano zloupotrebom alkohola i droge. Iako u ranijim delima ovog umetnika primećujemo uticaj Tuluz Lotreka, kasnije i Sezana, Modiljani se nikada nije priklonio nijednom od umetničkih pravaca koji su se rađali početkom 20. veka - kubizmu, futurizmu, dadaizmu. Insistirajući na svojoj različitosti, slikajući ono što je video, kreirao je sopstveni stil danas vrlo prepoznatljiv i impresivan, ali za njegovog života nedovoljno prihvaćen i cenjen. Slikao je ljude. Na graciozan i uprošćen način predstavljao je ljudsku figuru, ekspresivnu i punu osećanja. Njegove figure su izdužene, ovalnih lica, neopterećene