

# TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



# TIMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

Godina 2019

Vol. 44 Broj 4

YU ISSN 0350-2899



Egon Šile

*Krumlov - Kuće obliku polumeseca* (Mali grad V), 1915.

Ulje na platnu

Muzej Izraela, Jerusalim

# TI MOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

# TI MOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.

## UREĐNIŠTVO / 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 Paunović /MD, MSc, PhD/, Zaječar,

Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,

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

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 Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar

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

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 ELEKTRONSKЕ ПОШТЕ/E-MAIL

tmgglasnik@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

TI MOČKI 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



## S A D R Ž A J

### **ORIGINALNI RADOVI**

- Biljana Milojković Kicevska, Zoran Kovačević, Mirjana A. Janićijević Petrović, Katarina Janićijević*  
UZROK KRVARENJA IZ GORNJIH PARTIJA DIGESTIVNOG TRAKTA I HITNA GASTROSKOPIJA U  
URGENTNOMCENTRU KC KRAGUJEVAC..... 151

- Predrag Živković, Marko Jeremić, Predrag Ćirić, Ana Vuković*  
INFORMISANOST RODITELJA O ZNAČAJU ORALNOG ZDRAVLJA DECE PREDŠKOLSKOG UZRASTA:  
STAVOVI RODITELJA I SOCIO-EKONOMSKI STATUS ..... 158

### **PREGLEDNI ČLANAK**

- Biljana Milić, Tatjana Ilić, Milica Popović*  
NOVE PREPORUKE ZA KLASIFIKACIJU I TERAPIJU SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA ..... 164

- Biserka Tirmenštajn Janković*  
PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI KARDIOVASKULARNOG OBOLJEVANJA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ  
BOLESTI I MOGUĆNOSTI PREVENCije ..... 170

### **PRIKAZ SLUČAJA**

- Anja Drljić, Goran Savić*  
SPECIFIČNI METOD REHABILITACIJE SENZORNE AFAZIJE ..... 184

- UPUTSTVO SARADNICIMA..... 188  
RECENZENTI..... 193

## C O N T E N T S

### **ORIGINAL PAPERS**

<i>Biljana Milojković Kicevska, Zoran Kovačević, Mirjana A. Janićijević Petrović, Katarina Janićijević</i> THE CAUSES OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND URGENT GASTROSCOPY AT THE CENTER FOR EMERGENCY MEDICINE OF THE CLINICAL CENTER KRAGUJEVAC .....	151
<i>Predrag Živković, Marko Jeremić, Predrag Ćirić, Ana Vuković</i> PARENTS' AWARENESS ON THE IMPORTANCE OF ORAL HEALTH IN PRESCHOOL CHILDREN: PARENTS' ATTITUDES AND SOCIO-ECONOMIC STATUS .....	158

### **REVIEW ARTICLE**

<i>Biljana Milić, Tatjana Ilić, Milica Popović</i> NEW RECOMMENDATIONS FOR THE CLASSIFICATION AND MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS .....	164
<i>Biserka Tirmenštajn Janković</i> PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND POSSIBILITIES OF PREVENTION .....	170

### **CASE REPORT**

<i>Anja Drljić, Goran Savić</i> MONITORING RECOVERY DURING SENSORIMOTOR APHASIA REHABILITATION - CASE STUDY - .....	184
--	-----

INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS .....	188
REVIEWERS.....	193

UDK 616.32/.34-005.1-072.1/.2  
COBISS.SR-ID 283223564

## **UZROK KRVARENJA IZ GORNJIH PARTIJA DIGESTIVNOG TRAKTA I HITNA GASTROSKOPIJA U URGENTNOM CENTRU KC KRAGUJEVAC**

### **THE CAUSES OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND URGENT GASTROSCOPY AT THE CENTER FOR EMERGENCY MEDICINE OF THE CLINICAL CENTER KRAGUJEVAC**

*Biljana Milojković Kicevska (1), Zoran Kovačević (1), Mirjana A. Janićijević Petrović (2), Katarina Janićijević (2)*

(1) DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, CLINICAL CENTRE OF KRAGUJEVAC, KRAGUJEVAC, SERBIA; (2) DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES, UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, KRAGUJEVAC, SERBIA

**Summary:** **Introduction:** Digestive tract bleeding is a clinical problem that requires hospitalization. Hemorrhages from the upper parts of the digestive system have an incidence of 150/100000 persons per year and are the reason for 1.5% of all emergency hospitalizations. The most common cause of bleeding is gastroduodenal ulcer and erosion in three quarters of cases. Endoscopic haemostatic and gastric acidity status are the most important in the treatment of patients. **Aim:** To analyze the causes of bleeding from the upper parts of digestive tract and the justification for the urgent gastroscopy. The study was conducted at the Clinical Center Kragujevac in Kragujevac, Serbia.

**Methods:** The study included patients (200) who reported to the emergency room of the Emergency Medicine Center with the clinical picture of bleeding from the upper parts of the digestive tract.

**Results:** Most patients had ulcerative changes at gastric level (58.6%). The most common symptom was melena present in 152 patients. Endoscopic therapy was administered to 44 patients, with 38 patients (86.4%) resulting in arresting bleeding. **Conclusion:** Hemorrhages from the upper parts of the digestive tract are most commonly caused by peptic ulcers, more common in older, male patients. The first form of diagnosis and therapy is endoscopy, with an efficacy greater than 70%.

**Keywords:** digestive tract, upper parts, bleeding, emergency medicine, endoscopy

**Sažetak:** **Uvod:** Krvarenje iz digestivnog trakta je klinički problem, koji zahteva hospitalizaciju. Krvarenje iz gornjih partijsa digestivnog trakta ima incidenciju 150/100000 osoba godišnje i predstavlja razlog 1,5% svih urgentnih hospitalizacija. Najčešći uzrok krvarenja su gastroduodenalni ulkusi i erozije u tri četvrtine slučajeva. U tretmanu pacijenata najvažniji su endoskopska hemostaza i aciditet želudačnog soka. **Cilj:** Analiza uzroka krvarenja iz gornjih partijsa digestivnog trakta i opravdanost urgentne gastroskopije. Istraživanje je sprovedeno u Kliničkom Centru Kragujevca u Kragujevcu, Srbija. **Materijal i metode:** Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti (200) koji su se u prijemnu ambulantu Centra za urgentnu medicinu javili sa kliničkom slikom krvarenja iz gornjih partijsa digestivnog trakta. **Rezultati:** Kod većine pacijenata ulcerozne promene su bile na nivou želuca (58,6%). Najčešći simptom je bila melena prisutna kod 152 pacijenta. Endoskopska terapija je primenjena kod 44 pacijenta, pri čemu je kod 38 pacijenta (86,4%) dovela do zaustavljanja krvarenja. **Zaključak:** Krvarenja iz gornjih partijsa digestivnog trakta najčešće su uzrokovana peptičkim ulkusima, češća kod starijih pacijenata, muškog pola. Prvi vid dijagnostike i terapije je endoskopija, sa efikasnošću većom od 70%.

**Ključne reči:** digestivni trakt, gornje partijs, krvarenja, urgentna medicina, endoskopija

#### INTRODUCTION

Gastrointestinal bleeding is defined by the appearance of blood in the digestive tube. The

clinical manifestation of bleeding depends on the site of bleeding, the severity of bleeding, and the existence of co-morbidities, and it is divided into bleeding from the upper (90%) and bleeding from the lower intestinal tract

Adresa autora: Biljana Milojković Kicevska, Department of Internal medicine, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

E-mail: draganki1@msn.com

Rad primljen: 17.10.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

(10%) [1, 2, 3]. In the case of a hemodynamic unstable patient, the measures that are applied are the hemodynamic restitution with infusion solution, oxygen therapy, and reimbursement of blood derivatives, with constant monitoring of vital parameters. Emergency esophagogastroscopy is the method of choice and is conducted according to the protocol in the first 12-24 hours [4]. Endoscopic examinations, as a special type of examinations, or within fiber pan-endoscopy, are carried out for diagnostic and interventional purposes (operative-therapeutic) [4]. The most common indications for diagnostic and therapeutic endoscopy of the upper gastrointestinal tract are: pyrosis or persistent pain despite medication therapy, dysphagia, odynophagia, the evaluation of the symptoms of hematemesis or hidden bleeding after surgery, the evaluation of abnormal contrast radiography, biopsy of gastric ulcers and neo-plastic lesions [4, 5]. Specific indications are foreign body extraction and assessment of the degree of mucosal lesions after the caustic ingestion and the control of pre-malignant conditions, Barrett's esophagus and gastric polyps [5, 6, 7]. Contraindications are: acute respiratory and cardiovascular insufficiency; coma and delirium types of different origin; acute corrosive changes in the esophagus; indiscipline and lack of cooperation of the patient during the examination. Eight hours prior to the intervention the patient must not take anything by mouth, except in emergencies, if acute bleeding in the upper parts of the digestive tube occurs, in which case immediately after the arrival and hospitalization, the nasogastric tube is placed into the patient; this not only has the diagnostic role, but also a role in preparing a patient for urgent esophagogastroduodenoscopy as well [8]. Esophagogastroduodenoscopy allows inspection of the upper segment of the gastrointestinal tract, thus called upper pan-endoscopy. Endoscopic examination analyzes lumen, motility, the appearance of mucosa, and taking biopsy of cytological samples or aspirates from the lumen [9]. Esophageal and cardiac cancers are endoscopic observed, as well as the changes such as plaque, nodular thickening or ulcerative lesions. Gastric lesions which are endoscopic identified: congenital abnormalities, vascular malformations, postoperative mucosal changes, foreign bodies, hiatus hernia, pyloric stenosis which is observed due to pyloric hypertrophy or inflammation. Gastric inflammatory lesions are

common findings on the endoscopy and include various forms: gastritis, fresh ulceration or infiltrative process, such as an eosinophilic granuloma. Vascular lesions: gastric varices, arteriovenous gastric ectasia, angiodysplasia and "watermelon stomach" are identified as bleeding sites [10]. Of all the sources of bleeding from the upper intestine, one third accounts for the esophagus (36%), the varicose veins of the esophagus, then Mallory-Weiss syndrome, esophageal cancer, and esophagitis. Another third (about 37%) belongs to the sources from the stomach, where the most common are ulcer and erosive gastritis, and less often gastric cancer. The remaining 27% of cases of bleeding belong to the duodenum, where the most common is ulcer, the rare diverticular bleeding, or the bleeding from multiple duodenal erosions [11].

#### MATERIAL AND METHODS

The study was conducted at the Clinical Center Kragujevac, by combining retrospective and prospective research methodology. The study included 200 patients, who were reported to the outpatients' department of the Center for Emergency Medicine of the Clinical Center with clinical signs of bleeding from the upper parts of the digestive tract (hematemesis, melena). Patients were presented with their rights and obligations that they assumed for participating in the study, as well as the potential risks and disadvantages of the study. In addition to the detailed anamnesis and an initial examination, complete laboratory analysis, emergency and control esophago-gastroduodenoscopy and echosonography of the abdomen were performed for each patient. Apart from determining the clinical and laboratory parameters, specific demographic data of patients were collected: age, sex, profession, place of residence, associated disease and intake of medication, as well as information about any possible episodes of previous bleeding from the gastrointestinal tract. The patients of both sexes, aged 16 to 80 years, were included. Including criteria was: the patients with symptoms of bleeding of the upper parts of the digestive tract (hematemesis, melena) and the patients who had signed a voluntary consent for the endoscopic procedure. Excluding criteria was: the patients under 16, pregnant or lactating women, the patients with malignancies on cytostatic therapy, the patients with other life-threatening conditions and the ones who refused endoscopy. The study used the "convenience" sample (subjects that met

criteria were included in succession). The information on basic patients' characteristics were analyzed and presented using descriptive statistics method. For continuous variables, the mean values  $\pm$  standard deviation were used, minimum and maximum, if the data followed a normal distribution, or the median and percentiles if the data did not follow a normal distribution, while the frequency (percentages) was used for categorical variables. All the data were analyzed using the IBM statistics SPSS version 21 software.

#### RESULTS

The distribution of patients by gender was 40% of females and 60% of males. The average

age of patients was 68.64 years with a standard deviation of 14.3 years. The oldest patient was 94 years old, the youngest 25 years old. Based on the average age of the patients ( $68.64 \pm 14.3$ ) these were elderly patients. Out of the 200 patients, 92 patients (46.5%) had hematemesis, 152 patients (76.8%) had melena, while 46 patients (23.2%) had both symptoms. The average value and standard deviation value of hemoglobin, platelet count, INR (international normalized ratio of prothrombin time) are shown in Table 1.

Table 1. The average value and standard deviation value of hemoglobin, platelet count and INR

Tabela 1. Srednje vrednosti i standardne devijacije, hemoglobina, broja trombocita i INR

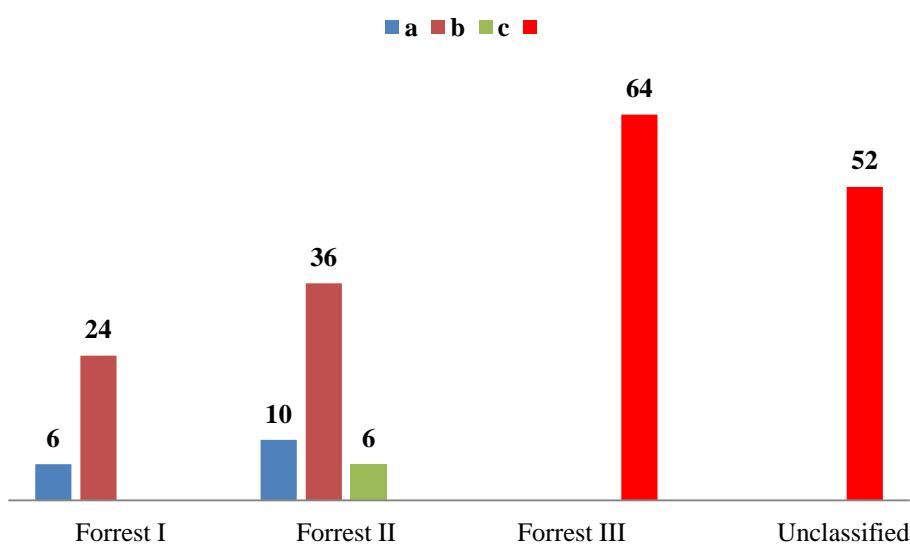
	Average value	Standard deviation
Hemoglobin (g/l)	88.03	23.733
Platelet count (10 <sup>9</sup> /l)	272.67	101.899
PT-INR	1.75	2.92

The average time elapsed from the first esophago-gastroduodenoscopy in the study participants was 6.5 hours. In 54 patients (27.3%), the presence of acute bleeding was revealed by endoscopy, in 10 patients (5.1%) the existence of Mallory-Weiss syndrome, in 46 patients (23.2%) the existence of erosive

changes. In the majority of the patients 164 (82.8%), the presence of ulcerative changes of different localization and the degree of damage was found.

The Forrest classification of endoscopic observed bleeding is shown in Graph 1.

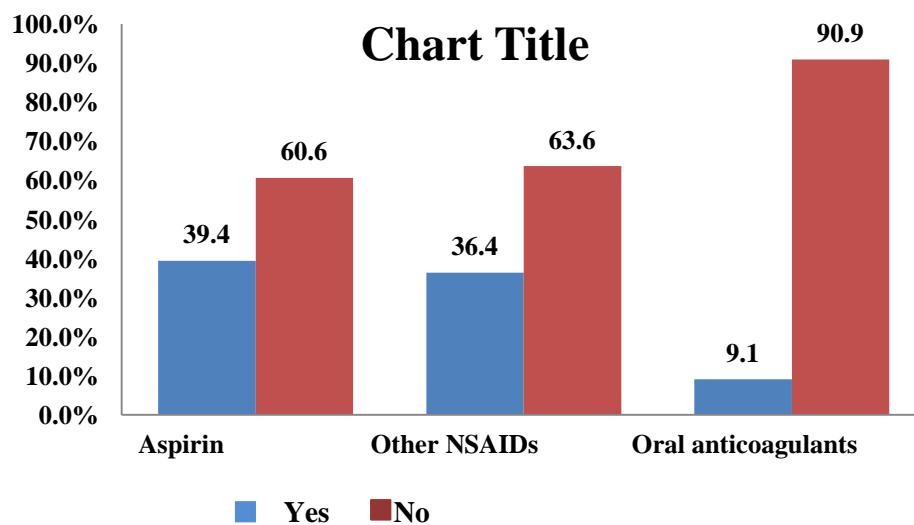
Graph 1. The Forrest classification of endoscopic observed bleeding  
Grafikon 1. Forrest Klasifikacija endoskopski utvrđenog krvarenja



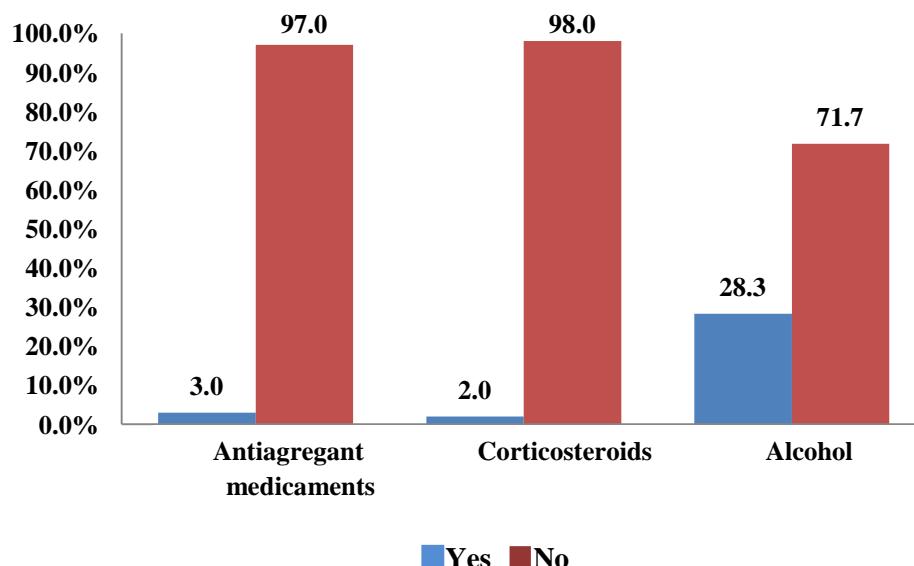
The localization of identified ulcerative changes on the esophagus were 22 (11.1%), stomach 116 (58.6%) and duodenum 32 (16.3). In 60 patients with an ulcerative change at the level of the stomach, the change was located in the gastric antrum, which is 52% of all gastric ulcers. The infiltrates in histological "bioplate" preparations collected during endoscopies, were observed in 16 patients (8.1%). Only 6 patients (3%) had polypoid changes. Endoscopic treatment was performed in 44 patients (22.2%), whereby the various forms of this treatment were applied evenly, such as the usage of adrenaline locally, the

placement of mechanical hemo-clips or a combination of previous two. In 38 patients (86.4%) endoscopic treatment was successful, while in 6 patients (13.6%) a surgical intervention was required. After endoscopic examination it was determined that in 14 patients there was an immediate need for surgical intervention. In 20 patients (10.1%) the issue was about re-bleeding, which meant that in their medical histories there were records of previous gastrointestinal bleeding. The exposure to factors associated with the occurrence of bleeding in the gastrointestinal tract is shown in the Graphs 2, 3, 4, 5.

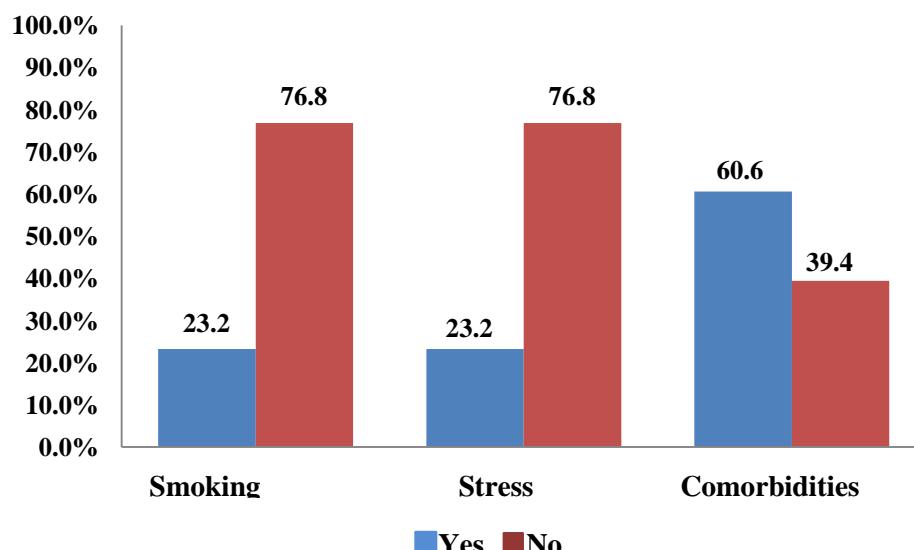
**Graph 2. The exposure to factors associated with the occurrence of bleeding in gastrointestinal tract**  
**Grafikon 2. Izloženost faktorima povezanim sa pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta**



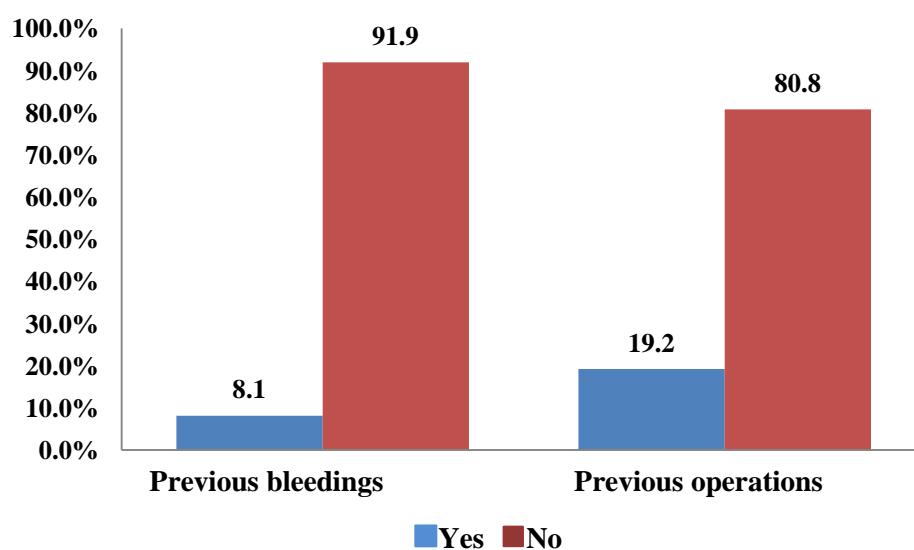
**Graph 3.The exposure to factors associated with the occurrence of bleeding in the gastrointestinal tract**  
**Grafikon 3. Izloženost faktorima povezanim sa pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta**



Graph 4.The exposure to factors associated with the occurrence of bleeding in gastrointestinal tract  
 Grafikon 4. Izloženost faktorima povezanim sa pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta



Graph 5.The exposure to factors associated with the occurrence of bleeding in gastrointestinal tract  
 Grafikon 5. Izloženost faktorima povezanim sa pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta



Taking all comorbidities into account, hypertension is the most common - 30.4% of all participants in the study, or 50% of all the patients with some of the co-morbidities. Risk factors: aspirin (39.4%), other non-steroidal anti-inflammatory medicaments (36.4%), smoking and stress in (23.2%) of patients.

#### DISCUSSION

Bleeding from the digestive tract is a serious clinical problem which in most cases requires hospitalization. Due to the dramatic clinical picture and requirements for urgent therapeutic and diagnostic procedures, acute

gastrointestinal bleedings are among the high priorities of pre-hospital and hospital treatments. The patients with a single episode of ulcer bleeding have twice the risk of new bleeding in their lifetime, while the patients with two episodes of bleeding have more than 35% chance of re-bleeding [12]. In the treatment of these patients, the most important are endoscopic haemostasis in order to avoid unnecessary surgery, and medicaments that reduce the acidity of the gastric juice (proton pump inhibitors). Between 3% and 15% of bleeding episodes are treated surgically [13]. Risk factors are mainly

related to socio-demographic characteristics of the patients and their life habits, but risk factors are also represented by a certain group of medicaments. Oral anticoagulants, antithrombotics, corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory medicaments are distinguished as the most important groups. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have significant potential for the provocation of bleeding of the upper parts of the digestive system and taking this parameter into account, the drugs from the group of selective inhibitors of cyclooxygenase2 [13, 14] are significantly safer. The most dangerous bleeding from the digestive tract may be caused by oral anticoagulants, in cases of inadequate adjustments of their doses according to the value of INR. Bleeding from the upper parts of the digestive system caused by the action of oral anticoagulants requires urgent endoscopy. The first step in the treatment of all the patients with bleeding from the digestive tract is a rapid assessment of the severity of bleeding, immediately followed by the measures of liquid volume reimbursement which include an initial fluid administration through wide intravenous lines [13, 14]. With bleeding from the upper parts of the digestive system under conditions of the highest quality of treatment, progress in the diagnostics and non-surgical methods of haemostasis, technological advances in the field of intensive care, mortality rate is 7-10% and has not changed for the last forty years [14, 15]. The level of mortality because of the bleeding from the upper parts of the digestive system requires urgent diagnostic and therapy [15]. Duodenal ulcers are definitely the leading cause of bleeding from the upper parts of the digestive tract [16]. Two traditional types of endoscopic therapy are the adrenaline therapy and the clip-based therapy [17, 18]. Esophagogastroduodenoscopy is an efficient method for the diagnosis and treatment of the patients with bleeding from the upper parts of digestive tract [19]. In our study, esophagogastroduodenoscopy was administered relatively quickly, with an average time of 6.5 hours from the beginning of bleeding. The world generally accepts the trend that endoscopy is the first line of treatment to stop the bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract. Endoscopic methods are often supplemented by using the anti-secretory therapy, although there are experts who believe that the administration of erythromycin as a prokinetic may have a positive influence on hemostasis from the

gastrointestinal tract [20]. Contemporary guides advise the use of proton pump inhibitors and erythromycin, as adjuvant therapy for endoscopy with the purpose of hemostasis [21]. In spite of the high efficiency and effectiveness, endoscopic methods are still not able to reduce mortality caused by the digestive tract bleeding [22]. Despite the fact that several new endoscopic methods are presently still in the experimental phase [22, 23] and that the current results indicate that these methods are more efficient than existing endoscopic methods, it is important to emphasize that even these advanced endoscopic techniques are not followed by a reduction in mortality. The most important advantage of new endoscopic methods compared to conventional ones, in addition to undoubtedly higher efficiency, is the lower rate of complications, since the endoscopy is often known to be accompanied by the appearance of perforations and iatrogenic bleeding [23]. When referring to the certainty that endoscopic methods do not reduce mortality in patients with bleeding from the upper part of the digestive tract, it is important to note that in these patients death occurs not as a result of unsuccessful endoscopic therapy, but mainly because of the characteristics of these patients: elderly patients usually die due to the inability of the body to cope with the problems associated with the blood loss due to bleeding [24, 25]. When it comes to the implementation of pharmaco-economic aspects of endoscopy as a therapeutic option to stop the bleeding from the digestive system, the results of study that was carried out are in favor of the fact that endoscopy is a cost-effective therapeutic measure. Endoscopy is much more cost-effective than surgical operations. Surgery should be undertaken when endoscopy does not lead to the expected results. It has been shown that, from the pharmaco-economic point of view, a combination of the endoscopic methods with proton pump inhibitors can be considered to be cost-effective [26].

Esophagogastroduodenoscopy is the basic endoscopic method to stop bleeding from the upper parts of the digestive tract. Pharmaco-economic studies have shown that the implementation of these measures has an excellent cost-efficiency ratio. Today, there is a large number of endoscopic methods in the experimental phase, which should reduce the incidence of complications. In cases when the bleeding does not stop after endoscopic measures, immediate surgical intervention is indicated.

## CONCLUSION

The most common cause of bleeding is gastroduodenal ulcer and erosion in three quarters of cases, and the most common symptom was melena present in 152 patients. Hemorrhages from the upper parts of the digestive tract are most commonly caused by peptic ulcers, more common in older, male patients. Risk factors are associated with the occurrence of bleeding in gastrointestinal tract mainly related to socio-demographic characteristics of the patients and their life habits, but risk factors are also represented by a certain group of medicaments. Oral anticoagulants, antithrombotics, corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory medicaments are distinguished as the most important groups. The first form of diagnosis and therapy is endoscopy, with an efficacy greater than 70%. Endoscopic therapy was administered to 44 patients, with 38 patients (86.4%) resulting in arresting bleeding. Two traditional types of endoscopic therapy are the adrenaline therapy and the clip-based therapy.

## Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

## REFERENCES:

- Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2014;6(5):112-120.
- Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(3):347-354.
- Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84:102-113.
- Ganz RA. A review of new surgical and endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. *Gastrology and hepatology*. 2016;12(7):424-431.
- Park KS. Evaluation and Management of Caustic Injuries from Ingestion of Acid or Alkaline Substances. *Clinical Endoscopy*. 2014;47(4):301-307.
- Arabi NA, Musaad AM, Mohammed FAH, Ahmed EE, Abdelaziz MSE. Acute lower gastrointestinal bleeding in Sudanese patients: a study on 301 patients in a specialized centre. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(2):84-87.
- Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2016;50(1):10-16.
- Expert Panels on Vascular Imaging and Gastrointestinal Imaging: Singh-Bhinder N, Kim DH, Holly BP, et al. ACR Appropriateness Criteria® Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S177-S188.
- EbrahimiBakhtavar H, MortezaBagi HR, Rahmani F, Shahsavari Nia K, Ettehadi A. Clinical Scoring Systems in Predicting the Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding; a Narrative Review. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e36.
- Busch M, Schneider A, Lankisch T, von Hahn T. Acute hemorrhage in the upper gastrointestinal tract. *Internist (Berl)*. 2017;58(3):226-232.
- Strömdahl M, Helgeson J, Kalaitzakis E. Emergency readmission following acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(1):73-77.
- Nelms DW, Pelaez CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *Surg Clin North Am*. 2018;98(5):1047-1057.
- Dincer D, UlukalKarancı E, Akin M, Adanır H. NSAID, antiaggregant, and/or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year period? *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(6):505-510.
- Wang J, Cui Y, Wang J, Chen B, He Y, Chen M. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017;20(4):425-431.
- Chandnani S, Rathi P, Sonthalia N, Udgirkar S, Jain S, Contractor Q, et al. Comparison of risk scores in upper gastrointestinal bleeding in western India: A prospective analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):117-127.
- Minakari M, Badihan S, Jalalpour P, Sebghatollahi V. Etiology and outcome in patients with upper gastrointestinal bleeding: Study on 4747 patients in the central region of Iran. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):789-796.
- Dinelli M, Omazzi B, Andreozzi P, Zucchini N, Redaelli A, Manes G. First clinical experiences with a novel endoscopic over-the-scope clip system. *Endosc Int Open*. 2017;5(3):E151-E156.
- Lamberts R, Koch A, Binner C, Zachäus M, Knigge I, Bernhardt M, Halm U. Use of over-the-scope clips (OTSC) for hemostasis in gastrointestinal bleeding in patients under antithrombotic therapy. *Endosc Int Open*. 2017;5(5):E324-E330.
- Dakik HK, Srygley FD, Chiu ST, Chow SC, Fisher DA. Clinical Performance of Prediction Rules and Nasogastric Lavage for the Evaluation of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Retrospective Observational Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3171697.
- Park SW, Cho E, Jun CH, et al. Upper gastrointestinal ectopic variceal bleeding treated with various endoscopic modalities: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5860.
- Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2016;28(4):363-378.
- Speir EJ, Ermentrout RM, Martin JG. Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Tech Vascul Interv Radiol*. 2017;20(4):258-262.
- Jung K, Moon W. Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(2):68-83.
- Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpoloh JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD008687.
- Gao JY, Chen JF, Su H, Fang HY, Wu LP, Han YJ, Wang XM. Acute Massive Gastrointestinal Bleeding in the Elderly. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(6):S78-S80.
- Meltzer AC, Ward MJ, Gralnek IM, Pines JM. The cost-effectiveness analysis of video capsule endoscopy compared to other strategies to manage acute upper gastrointestinal hemorrhage in the ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32(8):823-832.

UDK 616.31-053.4(497.11)  
COBISS.SR-ID 283239948

## **INFORMISANOST RODITELJA O ZNAČAJU ORALNOG ZDRAVLJA DECE PREDŠKOLSKOG UZRASTA: STAVOVI RODITELJA I SOCIO-EKONOMSKI STATUS**

### **PARENTS' AWARENESS ON THE IMPORTANCE OF ORAL HEALTH IN PRESCHOOL CHILDREN: PARENTS' ATTITUDES AND SOCIO-ECONOMIC STATUS**

*Predrag Živković (1), Marko Jeremić (2), Predrag Ćirić (3), Ana Vuković (4)*

(1) UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, FAKULTET PEDAGOŠKIH NAUKA U JAGODINI; (2) SLUŽBA ZA STOMATOLOŠKU ZDRAVSTVENU ZAŠTITU, DOM ZDRAVLJA, JAGODINA; (3) PRIVATNA STOMATOLOŠKA ORDINACIJA "DR BORA", PIROT; (4) KLINIKA ZA DEČJU I PREVENTIVNU STOMATOLOGIJU, STOMATOLOŠKI FAKULTET U BEOGRADU

**Sažetak:** **Uvod:** Oralno zdravlje je višestruko i tesno povezano sa opštim zdravljem svake osobe. Određene navike, stavovi i ponašanje u vezi sa oralnim zdravljem počinju da se formiraju vrlo rano, u procesu primarne socijalizacije, tako da porodica najvećim delom učestvuje u njihovom formiranju. **Cilj** ovog rada je utvrđivanje povezanosti između stavova roditelja o poteškoćama u nezi zuba i znanja roditelja dece predškolskog uzrasta o značaju oralnog zdravljia i njihovog socioekonomskog statusa u Jagodini i Pirotu.

**Materijal i metode:** Istraživanje je oblikovano kao studija preseka, metodom intervjuja sa roditeljima prilagođene za epidemiološko istraživanje na terenu. Korišćena je tehnika anketiranja i skaliranja. Kao instrument istraživanja korišćen je upitnik, dok su podaci o oralnom zdravlju ispitivane dece dobijeni uobičajenim stomatološkim pregledima, prema metodologiji Svetske Zdravstvene Organizacije za predškolsku decu. **Rezultati:** Najveći koeficijent  $\beta$  iznosi 0.429, što je vrednost za promenljivu životna sredina. Ova promenljiva pojedinačno najviše doprinosi objašnjavanju zavisne varijable. Manji  $\beta$  koeficijent za pol deteta ( $\beta=0.286$ ) ukazuje na manji doprinos. Najmanji doprinos daju promenljive mesečni prihodi i tip porodice. Dobijeni su statistički značajni pokazatelji povezanosti stavova roditelja sa obrazovnim i ekonomskim statusom roditelja (obrazovnim statusom majke i ukupnim mesečnim prihodima). **Zaključak:** Stavovi o zdravlju usta i zuba anketiranih roditelja i njihove dece u direktnom su odnosu s njihovim zdravstvenim navikama, stavovima i ponašanjem: prisutstvo rizika za pojavu oralnih oboljenja kod dece u visokom je procentu očekivan s obzirom na zdravstvene navike, stavove i ponašanje roditelja, kao i na njihov socio-ekonomski status.

**Ključne reči:** oralna higijena, karijes, zdravstvene navike.

**Summary:** **Introduction:** Oral health is closely related in several ways to the general health of each person. Certain habits, attitudes and behaviors related to oral health begin to form very early in the process of primary socialization, so that the family largely participates in their formation. The aim of this paper is to determine the correlation between parents' attitudes to the difficulties in the care of the teeth and the knowledge of the parents of preschool children about the importance of oral health and their socioeconomic status in Jagodina and Pirot. **Methods:** The research was designed as a cross-sectional study using the method of interviews with parents adapted for epidemiological research on the ground. The technique of surveying and scaling was used. The questionnaire was used as a research instrument, while the data on the oral health of the examined children were obtained by the usual dental examinations, according to the methodology of the World Health Organisation for pre-school children. **Results:** The highest coefficient  $\beta$  is 0.429, which is the value for the environmental variable. This single variable contributes most to explaining the dependent variable. A smaller  $\beta$  coefficient for the sex of the child ( $\beta=0.286$ ) indicates a smaller contribution. The smallest contribution is made by the variables monthly income and family type. Statistically significant indicators of the correlation of parents' attitudes with educational and economic status of the parents (maternal education status and total monthly income) were obtained. **Conclusion:** Attitudes on the health of the mouth and teeth of the interviewed parents and their children are directly related to their health habits, attitudes and behavior: the presence of the risk of occurrence of oral diseases in children shows a high percentage expected in view of the health habits, attitudes and behavior of the parents, as well as their socio-economic status.

**Key words:** oral hygiene, caries, health habits.

Adresa autora: Predrag Živković, Fakultet pedagoških nauka, ulica Milana Mijalkovića 14, 35 000 Jagodina

E-mail: predrag.zivkovic@pefja.kg.ac.rs

Rad primljen: 21.08.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

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

## UVOD

Oralno zdravlje je višetruko i tesno povezano sa opštim zdravljem svake osobe. Oralna oboljenja se ubrajaju u hronična nezarazna oboljenja od 2012. godine zbog zajedničkih etioloških faktora koje dele sa gojaznošću, dijabetesom tipa 2, kardiovaskularnim, cerebrovaskularnim i drugim poznatim hroničnim nezaraznim oboljenjima [1]. Uzroci koji dovode do lošeg oralnog zdravlja su često isti oni koji dovode i do narušavanja zdravlja u odrasлом periodu, a to su neadekvatan stav prema sopstvenom zdravlju i loše navike u ishrani. Zdrave navike i ponašanje u vezi sa zdravljem se formiraju vrlo rano, u procesu primarne socijalizacije, pa najuža porodica ima najvažniju ulogu u njihovom formiranju. S obzirom na činjenicu da je porodica prva sredina koja osigurava detetu fizičko, mentalno, socijalno formiranje, sticanje znanja, veština, navika i stavova, može se sa sigurnošću reći da se navike i stavovi loši po zdravlje formirani u ranom djetinjstvu, najteže menjaju [2,3,4]. Cilj ovog istraživanja je bio utvrđivanje povezanosti između stavova roditelja o poteškoćama u nezi zuba i znanja roditelja dece predškolskog uzrasta o značaju oralnog zdravlja i pojedinih pokazatelja njihovog socio-ekonomskog statusa u Jagodini i Pirotu.

## MATERIJAL I METOD

Istraživanje je po tipu studija preseka, uz korišćenje metode intervjua prilagođene za epidemiološko istraživanje na terenu. Korišćen je upitnik koji je proizašao iz Projekta Ministarstva zdravlja kroz saradnju Udruženja dečijih i preventivnih stomatologa Srbije (UDPSS) sa Svetskom Zdravstvenom Organizacijom (SZO). Od roditelja i svih učesnika tražena je i dobijena je informisana pismena saglasnost za učestvovanje u istraživanju. Upitnik predstavlja modifikovani upitnik Svetske Zdravstvene Organizacije za decu predškolskog uzrasta namenjen roditeljima. On se sastoji iz sledećih delova: demografske karakteristike, opšte stanje

zdravlja, navike u održavanju oralne higijene, psiho-socijalni uticaj oralnog zdravlja i navike u ishrani. Roditelji pregledane dece su popunjivali upitnik u periodu od novembra 2018. do maja 2019. godine. Podaci su prikupljeni kroz stomatološke intraoralne kliničke preglede, kojima su dodate informacije dobijene kroz upitnik. Svi roditelji su pisanim putem informisani o ciljevima studije, i dali su pisani saglasnost. Odgovori dobijeni tokom intervjua upoređivani su sa podacima dobijenim ispitivanjem zdravlja usta i zuba. Upitnik se sastojao od dve oblasti, a svaka je sadržala po nekoliko pitanja. Prva oblast je sadržala demografske podatke ispitanika o nivou obrazovanja, radnom statusu, visini mesečnih prihoda, tipu porodice. Druga se odnosila na stavove roditelja o eventualnim poteškoćama u održavanju oralne higijene i stavove roditelja o zdravlju zuba. Obe skale su petostepene skale Likertovog tipa, sa stepenima procene 1 - nikada, 2 - retko, 3 - ponekada, 4 - često i 5 - uvek.

## REZULTATI

*Struktura uzorka (glavni pokazatelji).* Ukupno je ispitano 100 roditelja, od kojih su 95 % bile majke. Od ukupnog broja dece, 58% je bilo iz gradske, a 42% iz seoske sredine. U strukturi uzorka ispitanih roditelja: 42% njih živi u seoskoj, a 58% u gradskoj sredini; 63% roditelja ima završenu srednju školu, 20% osnovnu školu, a 17% fakultet; 61% majki su zaposlene, a 76% je zaposlenih očeva; 64% roditelja nema redovna mesečna primanja; 30% njih zarađuje mesečno od 18 000 - 48 000 dinara, a 44% zarađuje od 48 000 - 74 000; 64% ispitanih živi samostalno, a 36% sa širom porodicom.

*Stavovi roditelja o poteškoćama u nezi zuba*  
Dobijena vrednost Kronbahovog koeficijenta pouzdanosti za prvu skalu je  $\alpha=0.894$  ( $N=100$ ,  $M=26.86$ ,  $SD=5.022$ ). Kolmogorov-Smirnov test normalnosti distribucije pokazuje zadovoljavajuće vrednosti ( $Z=1.403$ ;  $p=0.039$ ).

Tabela 1. Deskriptivni pokazatelji stavova o poteškoćama u nezi zuba.  
Table 1. Descriptive indicators of attitudes about dental care problems.

Items	M	SD
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa žvakanjem hrane na zadnje zube?	1,93	0,553
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa odgrizanjem hrane na prednje zube?	1,88	0,560
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa premeštanjem zalogaja po ustima?	1,86	0,540
Da li ste primetili da Vase dete ima poteškoće sa stvaranjem nedovoljne količine pljuvačke ili sa balavljenjem?	2,00	0,695
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa gutanjem hrane ili pića?	1,90	0,548

Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa druženjem sa drugom decom?	1,80	0,518
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa prisustvom bolova u predelu zuba, usta ili vilice?	1,88	0,419
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa pranjem zuba pokušavajući da izbegne ili odbije pranje?	2,07	0,640
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa odlaskom kod zubara pokušavajući da ga izbegne ili odbije?	2,36	0,689
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa obrocima kada je zajedno sa drugom decom, pokušavajući da obroke izbegne ili odbije?	1,85	0,485
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa uzimanjem pića kada je zajedno sa drugom decom, pokušavajući da to izbegne ili odbije?	1,86	0,507
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće sa govorom i izgovaranjem glasova?	1,42	0,593
Da li ste primetili da Vaše dete ima poteškoće vezana za zdravlje usta i zuba sto je zahtevalo primenu nekog leka?	1,93	0,410
Koliko često ste čuli od zdravstvenog radnika da mlečni zubi nisu bitni?	1,02	0,130
Koliko često ste čuli od Vašeg supružnika da mlečni zubi nisu bitni?	1,10	0,357

Legenda: M-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija

*Faktorska i paralelna analiza.* Dobijene vrednosti Kajzer-Mejer-Olkin pokazatelia adekvatnosti uzorka KMO=0.833 i Bartletovog testa sfericiteta  $p=0.000$ , ukazuju na mogućnost provere faktorske strukture. Faktorskom analizom, metodom glavnih komponenti, dobijeno je četvorofaktorsko rešenje (Kajzer-Gutmanov kriterijum; ejegevrednosti  $\geq 1$ ). Ovakvo četvorofaktorsko rešenje objašnjava 71,11% varijanse. Paralelnu analizu (Monte Carlo PCA) koristili smo za proveru ovakvog faktorskog rešenja. U

paralelnoj analizi, dobijen je jedan faktor (prihvaćeno rešenje) koji objašnjava 45,39% varijanse. Poređenjem karakterističnih vrednosti dobijenih analizom glavnih komponenti i vrednosti praga dobijenih paralelnom analizom, odlučili smo da prihvatimo jednofaktorsko rešenje. Vrednost maksimalne izglednosti ovakvog rešenja statistički je značajna ( $\chi^2=65.113$ ,  $df=32$ ,  $p=0.028$ )

#### Povezanost sa socio-demografskim varijablama

Tabela 2. Razlike u procenama na stavkama sa prve skale i nezavisne varijable  
 Table 2. Differences in the assessment for items in the first scale and the independent variable

	Promenljive	$\chi^2$	df	Značajnost	Kontingencija	Približna značajnost (p<0,05)
1.	životna sredina	48.666	32	0.030*	0.685	0.030*
2.	obrazovni status majke	49.057	32	0.046*	0.674	0.046*
3.	obrazovni status oca	60.332	34	0.004*	0.711	0.004*
4.	radni status majke	38.724	34	0.265	0.629	0.265
5.	radni status oca	19.739	17	0.288	0.501	0.288
6.	prosek prihoda	76.635	51	0.012*	0.752	0.012*
7.	tip porodice	24.866	17	0.098	0.545	0.098

Legenda:  $\chi^2$ -hi-kvadrat; df-broj stepena slobode

Dobijene su statistički značajne razlike stavova na stavkama prve skale i promenljivih: nivo obrazovanja oca i prosečni mesečni prihodi. Ove promenljive statistički značajno utiču na procene roditelja o poteškoćama u nezi zuba. Za kategorijsku varijablu pol, dobijena je statistički značajna razlika u procenama ispitanika na prvoj skali i pola deteta ( $F=8.087$ ,  $t=3.576$ ,  $df=54$ ,  $sig=0.006$ ). Ispitanici različitog pola deteta različito odgovaraju na stavkama skale. Roditelji muške dece statistički značajno različito odgovaraju na skali procene o nezi zuba od roditelja ženske dece. Za kategorijsku varijablu stanarski status, nisu dobijene statistički značajne razlike u procenama po stavkama na prvoj skali ( $F=3.493$ ,  $t=2.536$ ,

$df=44$ ,  $sig=0.068$ ). Stanarski status ne utiče značajno na procene roditelja o poteškoćama u nezi zuba.

#### Stavovi roditelja o zdravlju zuba

Dobijena vrednost Kronbahovog koeficijenta pouzdanosti za drugu skalu je  $\alpha=.634$  ( $N=100$ ,  $M=18.47$ ,  $SD=1.580$ ). Kolmogorov-Smirnov test normalnosti distribucije pokazuje zadovoljavajuće vrednosti ( $Z=1.632$ ;  $p=0.010$ ).

Tabela 3. Deskriptivni pokazatelji za skalu stavova o zdravlju zuba.  
 Table 3. Descriptive indicators for dental health attitude scale

Items	M	SD
Da li ljudi uopšte misle da su mlečni zubi bitni?	2,44	0,534
Da li mislite da lekovi koje Vaše dete uzima imaju uticaj na zdravlje zuba?	2,83	0,497
Da li mislite da hrana koju Vaše dete uzima ima uticaja na zdravlje deteta?	2,05	0,289
Da li mislite da slatkiši koje Vaše dete uzima imaju uticaja na zdravlje zuba?	1,98	0,130
Da li mislite da korišćenje voćnih/gaziranih/cedjenih sokova i ishrani ima uticaj na zdravlje zuba?	2,27	0,485
Da li mislite da voće koje Vaše dete uzima ima uticaja na zdravlje zuba?	2,02	0,130
Da li mislite da pranje zuba Vašem detetu ima uticaj na zdravlje zuba?	2,05	0,289
Da li mislite da korišćenje paste za zube sa fluorom ima uticaja na zdravlje zuba?	2,83	0,378

Legenda: M-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija

**Faktorska i paralelna analiza.** Dobijene vrednosti Kajzer-Mejer-Olkin pokazatelja adekvatnosti uzorka KMO=0.608 i Bartletovog testa sfericiteta p=0.000, ukazuju na mogućnost provere faktorske strukture. Faktorskom analizom, metodom glavnih komponenti, dobijeno je trofaktorsko rešenje (Kajzer-Gutmanov kriterijum; ejgen vrednosti  $\geq 1$ ). Ovakvo trofaktorsko rešenje objašnjava 66,96% varijanse. Paralelnu analizu (Monte Carlo PCA) koristili smo za proveru ovakvog faktorskog rešenja. U paralelnoj analizi, potvrđena su tri faktora (prihvaćeno rešenje) koji objašnjava 49,69% varijanse. Poredenjem karakterističnih vrednosti dobijenih analizom glavnih komponenti i vrednosti praga

dobijenih paralelnom analizom, odlučili smo da razmotrimo trofaktorsko rešenje. Vrednost maksimalne izglednosti ovakvog rešenja statistički je značajna ( $\chi^2=69.118$ , df=18, sig.=0.032). S obzirom da su dobijene statistički značajne pozitivne međufaktorske korelacije faktora sa druge skale ( $r \geq 0.27$ ,  $r \leq 0.36$ ) (faktorski model prepostavlja odvojenost, a ne povezanost faktora), opredelili smo se za jedinstveni faktor i jednodimenzionalno rešenje (uprkos rešenju paralelne analize) za koje u daljoj analizi koristimo ukupan skor na skali.

#### Povezanost sa socio-demografskim varijablama

Tabela 4. Razlike u procenama na stawkama sa druge skale i nezavisne varijable.  
 Table 4. Differences in assessment for items in the second scale and the independent variable

	Promenljive	$\chi^2$	df	Značajnost	Kontingencija	Približna značajnost (p<0,05)
1.	životna sredina	3.930	6	0.686	0.258	0.686
2.	nivo obrazovanja majke	14.939	6	0.021*	0.449	0.021*
3.	nivo obrazovanja oca	5.060	6	0.536	0.281	0.536
4.	radni status majke	60.052	6	0.000*	0.710	0.000*
5.	radni status oca	4.779	3	0.189	0.274	0.189
6.	prosek prihoda	29.436	9	0.001*	0.577	0.001*
7.	tip porodice	2.893	3	0.408	0.216	0.408

Legenda:  $\chi^2$ -hi-kvadrat; df-broj stepena slobode

Dobijene su statistički značajne razlike stavova na stawkama druge skale i promenljivih: nivo obrazovanja majke, radni status majke i prosečni mesečni prihod. Ove promenljive statistički značajno utiču na procene roditelja o zdravlju zuba. Za kategorisku varijablu pol, nisu dobijene statistički značajne razlike u procenama po stawkama na drugoj skali i pola deteta ( $F=2.027$ ,  $t=3.012$ ,  $df=54$ ,  $sig=0.997$ ). Pol deteta ne utiče značajno na procene roditelja o zdravlju zuba. Za kategorisku varijablu stanovanje, dobijena je statistički značajna razlika u procenama ispitanika na

drugoj skali i stanarskog statusa ( $F=5.147$ ,  $t=1.629$ ,  $df=44$ ,  $sig=0.028$ ). Ispitanici različitog stanarskog statusa različito odgovaraju na stawkama skale.

**Regresiona analiza.** Prvi model, sa kriterijumskom varijablom koju čini ukupan skor na skali procene roditelja o poteškoćama u nezi zuba i prediktorskim varijablama tip porodice, radni status oca, pol deteta, nivo obrazovanja majke, stan ili kuća u kojoj živite, nivo obrazovanja oca, radni status majke, prosečni mesečni prihod, životna sredina (na

osnovu koeficijenta determinacije  $r^2$ -korigovano i pokazatelja značajnosti ANOVA:  $F=5.148$ ;  $\text{sig.}=0.000$ ), objašnjava 47,10% varijanse stavova roditelja o poteškoćama u nezi zuba. Model u ovom slučaju dostiže statističku značajnost ( $p=0.000$ ), odnosno  $p\leq 0.005$ . Za pokazatelj o tome koliko je koja promenljiva u modelu doprinela predikciji zavisne promenljive (merenih stavova), upotrebićemo koeficijente beta ( $\beta$ ). Najveći

koeficijent  $\beta$  iznosi 0.429, što je vrednost za promenljivu životna sredina. Ova promenljiva pojedinačno najviše doprinosi objašnjavanju zavisne varijable (stavova na stawkama prve skale), kada se oduzme varijansa koju objašnjavaju sve ostale promenljive u modelu. Manji  $\beta$  koeficijent za pol deteta ( $\beta=0.286$ ) ukazuje na manji doprinos. Najmanji doprinos daju promenljive mesečni prihodi i tip porodice.

**Tabela 5. Standardizovani  $\beta$  koeficijenti za oba modela i nezavisne varijable.**  
**Table 5. Standardized  $\beta$  coefficients for both models and the independent variable**

	Promenljiva	Standard. $\beta$ (I)	Značajnost $p<0,05$ (I)	Standard. $\beta$ (II)	Značajnost $p<0,05$ (II)
1.	životna sredina	0.429	0.064	0.069	0.808
2.	pol deteta	0.286	0.034*	0.463	0.008*
3.	nivo obrazovanja majke	0.078	0.602	0.191	0.312
4.	nivo obrazovanja oca	0.192	0.221	0.072	0.712
5.	radni status majke	0.046	0.804	0.206	0.379
6.	radni status oca	0.180	0.147	0.144	0.350
7.	stanovanje	0.048	0.750	0.065	0.735
8.	mesečni prihodi	0.036	0.858	0.021	0.935
9.	tip porodice	0.015	0.931	0.082	0.731
$R=0.746$ , $R^2=0.584$ , Adjusted $R^2=0.471$			$R=0.584$ , $R^2=0.341$ , Adjusted $R^2=0.161$		

Legenda:  $\beta$  (I)-doprinos promenljivih predikciji prve zavisne varijable;  $\beta$  (II)-doprinos promenljivih predikciji druge zavisne varijable.

Drugi model, sa kriterijumskom varijablom koju čini ukupan skor na skali procene roditelja o zdravlju zuba i prediktorskim varijablama tip porodice, radni status oca, pol deteta, nivo obrazovanja majke, stan ili kuća u kojoj živite, nivo obrazovanja oca, radni status majke, prosečni mesečni prihod, životna sredina (na osnovu koeficijenta determinacije  $r^2$ -korigovano i pokazatelja značajnosti ANOVA:  $F=1.897$ ;  $\text{sig.}=0.087$ ) objašnjava samo 16,10% varijanse stavova roditelja o zdravlju zuba. Model u ovom slučaju ne dostiže statističku značajnost ( $\text{sig.}=0.087$ ), odnosno  $p\geq 0.005$ . Najveći koeficijent  $\beta$  iznosi 0.463, što je vrednost za promenljivu pol deteta. Ova promenljiva pojedinačno najviše doprinosi objašnjavanju zavisne varijable (stavova roditelja o nezi zuba), kada se oduzme varijansa koju objašnjavaju sve ostale promenljive u modelu. Manji  $\beta$  koeficijent za radni status majke ( $\beta=0.206$ ) ukazuje na manji doprinos. Najmanji doprinos daju promenljive životna sredina i prosečni mesečni prihodi.

### DISKUSIJA

Karijes zuba je najčešća hronična bolest kod dece, koja je pet puta češća od astme i sedam puta češća od polenske groznice [5]. S druge strane, deca roditelja sa nižim socioekonomskim statusom, čije majke imaju

niži obrazovni status i koja konzumiraju hranu bogatu šećerom, imaju 32 puta veću šansu pojavljivanja karijesa od dece i roditelja bez ovih faktora rizika [2]. Istraživanja su pokazala da je glavni socio-faktor rizika pojavljivanja karijesa kod dece predškolskog uzrasta nizak prosek mesečnih prihoda i nizak socio-ekonomski status roditelja [3]. Ovi pokazateli u skladu su sa nalazima našeg istraživanja. Stoga, fokusiranje na obrazovanje roditelja o značaju oralnog zdravlja predstavlja deo rešenja za navedeni problem u populaciji nižeg socio-ekonomskog statusa [4]. Detinjstvo i rana adolescencija su presudni periodi u razvoju zdrave dentice. Ponašanje dece direktno je povezano sa procesom socijalizacije, te je neophodno definisati adekvatne mere u cilju modifikacije ponašanja [5]. Podaci pokazuju da postoji poklapanje u stavu u vezi s redovnom kontrolom zdravlja usta i zuba, što je u odnosu sa socijalno-obrazovnom strukturu njihovih porodica. Stav da se redovnom preventivnom kontrolom mogu sprečiti oralna oboljenja, očigledno nije prisutan kao životna praksa porodica iz kojih dolaze ispitivana deca. Iako se s oralnom higijenom deca vrlo rano susreću, iako su danas roditelji sve više svesni važnosti oralnog zdravlja za celokupnu dobrobit svoje dece, uloga roditelja i dece u održavanju zdravlja

često nije dovoljna, pa je nužno potražiti pomoć stomatologa. Kako bi se izbegli ozbiljniji karijesi i teže posedice, stomatologa je najbolje posećivati preventivno, čak i onda kada je sa zubima sve u redu [1]. Važno je da zdravstveni radnici, porodični lekari i roditelji budu svesni uključenih faktora rizika, jer njihovi preventivni napor predstavljaju prvu liniju odbrane. Iako su preventivne strategije implementirane decenijama, zubni karijes ostaje veliki problem u razvijenim i zemljama u razvoju [6]. Prevalenca karijesa je posebno visoka u zemljama u razvoju [7]. Među mogućim uzrocima koji su identifikovani su loša oralna higijena (tj. vidljivi zubni plak), neadekvatno četkanje zuba, prehrambene navike (tj. konzumacija slatkih grickalica i učestalost užina između obroka) i prisustvo specifičnih patogena [7,8]. Nažalost, kod nas još ne postoji dovoljno razvijena svest o važnosti oralnog zdravlja za celokupno zdravlje pojedinca, a još manje o važnosti sprovođenja oralne higijene [9]. Oralno zdravlje predškolske dece predstavlja značajnu socijalnu i ekonomsku vrednost savremenog sveta. Na današnjem nivou razvoja nauke i tehnologije, moguće je učiniti korak napred, ukoliko se pojedinac i populacija u celini, preuzimajući odgovornost, aktivno uključe u zaštitu i unapređenje ukupnog zdravlja, uključujući i oralno zdravlje.

## ZAKLJUČAK

### LITERATURA:

- Ciglar I., Škaljac G., Šutalo J. Sprečavanje nastanka zubnog kvara. Patologija i terapija tvrdih zubnihtkiva. 1994; 12: 231-240.
- Ripa, L.W.. Nursing caries: a comprehensive review. *Pediatric Dentistry*. 1988; 10:268-282.
- Reisine, S., & Psoter, W.J. Socioeconomic and selected behavioral determinants as risk factors for dental caries. *Journal of Dental Education*. 2001;65:1009-1016.
- McClain, M., McClain, C., and Paventy, A.. Oral Health and Parental Attitudes, Behavior and Knowledge of Lower SES Children. *Nevada Journal of Public Health*. 2005;(2/1):14-9.
- Igić, M., Apostolović, M., Kostadinović, L., Šurdilović, D., Tričković-Janjić, O. Informisanost roditelja o uticaju ishrane, oralne higijene i fluor profilakse na zdravlje zuba sedmogodišnjaka. *Acta stomatologica Naissi*. 2005; 21(50):447-456.
- Ismail AI, Tanzer JM, Dingle JL. Current trends of sugar consumption in developing societies. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25:438-43.
- Zhou Y, Lin HC, Lo ECM, Wong MCM. Risk indicators for early childhood caries in 2-year-old children in southern China. *Aust Dent J*. 2011;56:33-9.
- Carino KM, Shinada K, Kawaguchi Y. Early childhood caries in northern Philippines. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;3:81-9.
- Han DH, Kim DH, Kim MJ, Kim JB, Jung-Choi K, Bae KH. Regular dental checkup and snack-soda drink consumption of preschool children are associated with early childhood caries in Korean caregiver/preschool children dyads. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2014;42:70-8.

Najveći koeficijent  $\beta$ , u regresionoj analizi sa kriterijumskom varijablom koju čini ukupan skor na skali procene roditelja o poteškoćama u nezi zuba i prediktorskim varijablama, iznosi 0.429, što je vrednost za promenljivu životna sredina. Ova promenljiva pojedinačno najviše doprinosi objašnjavanju zavisne varijable (stavova na stavkama prve skale), kada se oduzme varijansa koju objašnjavaju sve ostale promenljive u modelu. Manji  $\beta$  koeficijent za pol deteta ( $\beta=0.286$ ) ukazuje na manji doprinos. Najmanji doprinos daju promenljive mesečni prihodi i tip porodice. Za drugi model, sa kriterijumskom varijablom koju čini ukupan skor na skali procene roditelja o zdravlju zuba i prediktorskim varijablama, najveći koeficijent  $\beta$  iznosi 0.463, što je vrednost za promenljivu pol deteta. Ova promenljiva pojedinačno najviše doprinosi objašnjavanju zavisne varijable (stavova roditelja o nezi zuba), kada se oduzme varijansa koju objašnjavaju sve ostale promenljive u modelu. Manji  $\beta$  koeficijent za radni status majke ( $\beta=0.206$ ) ukazuje na manji doprinos. Najmanji doprinos daju promenljive životna sredina i prosečni mesečni prihodi. Budući da postoji povezanost obrazovnog statusa roditelja i visine mesečnih prihoda porodice, trebalo bi sistemske napore u prevladavanju faktora rizika za pojavljivanje bolesti zuba usmeriti upravo u tom pravcu.

UDK 616-002.52  
COBISS.SR-ID 283225612

## **NOVE PREPORUKE ZA KLASIFIKACIJU I TERAPIJU SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA**

### **NEW RECOMMENDATIONS FOR THE CLASSIFICATION AND MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

*Biljana Milić (1,2), Tatjana Ilić (1,2), Milica Popović (1,2),*

(1) KLINIKA ZA NEFROLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD; (2) UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD

**Sažetak:** U septembru 2019. godine su objavljeni novi klasifikacioni kriterijumi za SLE (sistemske eritemski lupus) podržani od strane Američkog reumatološkog društva (ACR) i Evropskog udruženja reumatologa (EULAR). Osnovna razlika u odnosu na predhodne ACR/EULAR -ove klasifikacione kriterijume je u ANA pozitivnosti kao obavezujućem ulaznom kriterijumu. Ukoliko je ovaj kriterijum ispunjen, bolesnik mora sakupiti  $\geq 10$  bodova iz dodatnih kriterijuma grupisanih u deset domena (sedam kliničkih i tri imunološka) kako bi se postavila dijagnoza. EULAR je u martu 2019. godine objavio ažurirane preporuke za lečenje bolesnika sa SLE-om. Cilj lečenja je postizanje remisije ili niske aktivnosti, odnosno prevencija relapsa. Hidroksihloroquin (HCQ) se preporučuje za sve bolesnike, u dozi ne većoj od 5 mg/kg telesne mase. Doze glikokortikoida pri hroničnoj upotrebi ne bi trebalo da prelaze 7,5 mg/dan prednozona (ili ekvivalenta), odnosno trebalo bi ih, po mogućству, ukinuti. U cilju što bržeg smanjivanja doze glikokortikoida, treba, prema indikaciji, ranije uvesti imunosupresivni lek (metotreksat, azatioprin, mikofenolat). Belimumab (BEL) treba uključiti u terapiju u slučajevima dugotrajne aktivne ili sklonе relapsima ekstrarenalne bolesti, dok rituksimab (RTX) treba razmotriti u teškim, refraktornim oblicima bolesti.

**Ključne reči:** sistemske eritemski lupus, kriterijumi, klasifikacija, lečenje

**Summary:** New classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) were published in September 2019 and were jointly supported by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR). The main difference compared to previous ACR/EULAR classification criteria for SLE is positive ANA as obligatory entry criterion. If this criterion is fulfilled, then patient must accumulate  $\geq 10$  points in additional criteria grouped in seven clinical and three immunological domains in order for the diagnosis to be established. In March 2019 EULAR issued updated recommendations for management of SLE. Treatment in SLE aims for remission or low disease activity and prevention of flares. Hydroxychloroquine is recommended for all patients at a dose no higher than 5 mg/kg of real body weight. Doses of glucocorticoids (GC) during chronic maintenance therapy should be minimized to less than 7.5 mg/day of prednisone (or equivalent) and, when possible, withdrawn. An immunosuppressive agent (methotrexate, azathioprine, mycophenolate) may be introduced to expedite the tapering/discontinuation of GC. Belimumab should be included in the therapy in cases of long-term active or relapse-prone extrarenal disease, whereas rituximab should be considered in organ-threatening, refractory forms of the disease.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, criteria, classification, treatment

#### UVOD

Sistemske eritemski lupus (SLE) je oboljenje nepredvidivog toka i prognoze. Zbog kompleksnosti i raznolikosti kliničke prezentacije i patogeneze ova bolest predstavlja izazov za svakog kliničara. Do sada su za klasifikaciju bolesti bili opšte prihvaćeni kriterijumi dati od strane

Američkog reumatološkog društva (ACR), objavljeni 1982. godine, a potom revidirani 1997. godine [1,2]. Prema ovim kriterijumima, dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu ispunjenosti najmanje 4 od ponuđenih 11 kriterijuma od kojih su 9 kliničkih i 2 imunološka. Evropsko udruženje reumatologa (EULAR) je 2008. godine prvi put objavilo opšte preporuke za lečenje SLE-a, nakon

Adresa autora: Biljana Milić, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

E-mail: biljana.milic@mf.uns.ac.rs

Rad primljen: 29.10.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

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

čega su usledile specifične preporuke za praćenje i lečenje neuropsihijatrijskih i renalnih manifestacija ove bolesti, kao i SLE-a u trudnoći [3,4,5]. Obzirom na podatke dobijene iz nedavno sprovedenih kliničkih studija kao i odobravanje novih (bioloških) lekova za ovu bolest ukazala se potreba za ažuriranjem preporuka.

Klasifikacioni kriterijumi SLICC-a (engl. Systemic Lupus International Collaboration Clinics) iz 2012. godine su pokušali da unaprede postojeću klasifikaciju naglašavajući činjenicu da je SLE pre svega autoimuno oboljenje te je za postavljanje dijagnoze potreban bar jedan imunološki kriterijum [6]. Mada je senzitivnost SLICC kriterijuma bila veća, nisu uspela da dostignu ACR kriterijume u specifičnosti.

#### KLASIFIKACIJA SLE-A:

##### *Nova klasifikacija SLE-a:*

Novi ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za SLE su objavljeni u septembru 2019. godine i rezultat su zajedničkog rada preko 200 stručnjaka iz ove oblasti [7]. Najveća razlika u odnosu na prethodne kriterijume je u tome što je ANA pozitivnost uključena kao obavezujući kriterijum za

postavljanje dijagnoze bolesti. Ovo je odlučeno zbog visoke senzitivnosti određivanja ANA imunoflourescentnom metodom na humanim epiteljalnim ćelijama tipa 2 (engl. Human Epithelial type 2 cells) (HEp-2) koja iznosi oko 98%. (Tabela 1a). Tek ukoliko je ovaj kriterijum obezbeđen pristupa se daljoj numeričkoj obradi dodatnih kriterijuma koji su grupisani u sedam kliničkih (konstitucionalni, hematološki, neuropsihijatrijski, mukokutani, serozni, muskuloskeletalni i renalni) i tri imunološka (antifosfolipidna antitela, komponente komplementa i SLE-specifična antitela) domena. Svaki kriterijum se boduje od 2 do 10 bodova. Dijagnoza bolesti se postavlja ako bolesnik ima  $\geq 10$  bodova (Tabela br.1b). Utvrđeno je da novi kriterijumi imaju senzitivnost 96,1% i specifičnost 93,4%, u poređenju sa 82,8% senzitivnosti i 93,4% specifičnosti ACR 1997 kriterijuma i 96,7% senzitivnosti i 83,7% SLICC kriterijuma. Treba naglasiti da su ACR/EULAR kriterijumi dizajnirani pre svega radi uključivanja bolesnika u kliničke studije, a da je postavljanje dijagnoze i odluka o lečenju individualnog bolesnika prepuštena samom kliničaru.

Tabela 1a. Klasifikacioni kriterijumi za sistemski eritemski lupus (SLE)  
Table 1a. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE)

<b>Ulagani kriterijum</b>
Antinuklearna antitela (ANA) u titru $\geq 1:80$ na Hep-2 ćelijama ili pozitivan ekvivalentan test (ikada)
↓
Ukoliko su odsutna, ne klasificuje se kao SLE
Ukoliko su prisutna, primeniti dodatne kriterijume
↓
<b>Dodatni kriterijumi</b>
Ne ubrajati one kriterijume ukoliko za njih postoji verovatnije objašnjenje nego da je u pitanju SLE. Dovoljno je da je kriterijum bio prisutan najmanje jednom, bilo kada. Da bi se postavila dijagnoza SLE mora postojati bar jedan klinički kriterijum i $\geq 10$ bodova. Kriterijumi ne moraju biti prisutni istovremeno. U svakom domenu, samo najviše bodovan kriterijum se uračunava u ukupan zbir.

Tabela br.1B Klasifikacioni kriterijumi za sistemski eritemski lupus (SLE)  
Table 1B. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE)

<b>Klinički domeni i kriterijumi</b>	<b>Bod</b>	<b>Imunološki domeni i kriterijumi</b>	<b>Bod</b>
<b>Konstitucionalni</b> Grozniča	2	<b>Antifosfolipidna antitela</b> Anti-kardiolipinska antitela ili Anti-β2GPI antitela ili Lupus antikoagulans	2
<b>Hematološki</b> Leukopenija Trombocitopenija Autoimuna hemoliza	3 4 4	<b>Komponente komplementa</b> Nizak C3 ili nizak C4 Nizak C3 i nizak C4	3 4
<b>Neuropsihijatrijski</b> Deličijum	2	<b>SLE-specifična antitela</b> Anti-dsDNA antitela* ili	

Psihoza	3	Anti-Smith antitela	6
Epi napad	5		
<b>Mukokutani</b>			
Ne-ožiljna alopecija			
Oralne ulceracije	2		
Subakutni kutani ili diskoidni lupus	4		
Akutni kutani lupus	6		
<b>Serozni</b>			
Pleuralna ili perikardna efuzija	5		
Akutni perikarditis	6		
<b>Muskuloskeletni</b>			
Zahvatanje zglobova	6		
<b>Bubrežni</b>			
Proteinurija >0.5g/24h	4		
Biopsija bubrega- LN klasa II ili V	8		
Biopsija bubrega- LN klasa III ili IV	10		
<b>Ukupan zbir:</b>			
↓			
<b>Klasifikovan kao sistemski eritemski lupus ukoliko je ukupan zbir 10 ili više pod uslovom da je ispunjen ulazni kriterijum</b>			

\*u metodi koja ima najmanje 90% specifičnosti u odnosu na kontrolnu grupu

Anti-β2GPI=anti-β2-glikoprotein I; anti-dsDNA=anti-dvostrukog-spiralnog DNA; LN=lupus nefritis

### PREPORUKE ZA TERAPIJU SLE-A

#### MERENJE AKTIVNOSTI BOLESTI

Merenje aktivnosti bolesti i praćenja efekta terapije kod bolesnika sa SLE-om se vrši putem indeksa aktivnosti bolesti. Danas postoji više indeksa aktivnosti koje možemo svrstati u dve kategorije. Prvu grupu čine oni koji daju globalnu procenu aktivnosti SLE-a, a među njima se najčešće koriste Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) i European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) [8, 9, 10]. S druge strane British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) daje procenu aktivnosti individualnog organa/sistema [11]. SLEDAI i njegova modifikovana verzija SLEDAI 2K su jedan od najčešće korišćenih indeksa aktivnosti. Koriste se za procenu aktivnosti bolesti na osnovu simptoma koji su prisutni u poslednjih 10 dana. Bolesnicima se dodeljuju bodovi na osnovu težine manifestacija SLE-a, koje su razvrstane u 24 kategorije za 9 organa/sistema. Broj bodova se kreće od 1-105. Modifikovana i danas validna verzija BILAG indeksa uključuje 97 parametara (kliničkih znakova, simptoma, laboratorijskih pokazatelja) u okviru 9 sistema organa: konstitucionalni, mukokutani, neuropsihijatrijski, muskuloskeletni, kardiorespiratorni, gastrointestinalni, očni, renalni i hematološki. Ovi parametri se procenjenju uzimajući u obzir njihovu težinu u poslednje 4 nedelje i u odnosu na

njihovu promenu od prethodnog ispitivanja bodovima od 0-4. BILAG indeks se kategorise velikim slovima abecede (A,B,C,D,E) za svaki od 9 sistema organa zavisno od aktivnosti bolesti i potrebe za intenziviranjem terapije.

#### CILJEVI LEČENJA:

U martu 2019. godine objavljena je nova verzija EULAR-ovih preporuka za lečenje SLE [12]. Cilj lečenja je postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti, prevencija oštećenja tkiva kao i relapsa bolesti. Za razliku od prethodnih preporuka, ovde se jasno definišu ciljevi lečenja, pojam kompletne remisije i relapsa bolesti. Pod kompletnom remisijom se podrazumeva izostanak kliničkih znakova bolesti bez upotrebe GC (glikokortikoidi) i IS (imunosupresivni lekovi). Niska aktivnost bolesti se definiše SLEDAI (engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) zbirom  $\leq 3$  uz upotrebu antimalarika, ili SLEDAI  $\leq 4$ , PGA (engl. Physician Global Assessment)  $\leq 1$  uz upotrebu GC  $\leq 7,5$  mg (prednizon) i IS leka. Terapija u lupus nefritisu (LN) treba da bude usmerena ka kompletnoj renalnoj remisiji (proteinurija  $< 500$  mg/24h, serumski kreatinin ne viši od 10% od početnih vrednosti) ili bar parcijalnoj remisiji (redukcija proteinurije  $\geq 50\%$  do subnefrotskog nivoa, serumski kreatinin ne viši od 10% od početnih vrednosti). Tabela br.2 prikazuje sažet prikaz lekova koji se preporučuju za lečenje ne-renalnih manifestacija SLE-a u zavisnosti od težine bolesti.

Tabela br.2. Lečenje ne-renalnih manifestacija sistemskog eritemskog lupusa prema težini bolesti  
 Table 2. Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus according to severity

Lek	Blaga*		Umerena**		Teška***	
	1. linija	Refraktorna	1. linija	Refraktorna	1. linija	Refraktorna
HCQ	+	+	+	+	+	+
GC PO/IM	+	+				
GC PO/IV			+	+	+	+
MTX/AZA		+	+			
BEL				+		
CNI			+	+		
MMF			+	+	+	
CYC					+	+
RTX						+

\***Blaga:** prisustvo konstitucionalnih simptoma, blagog artritisa, raša  $\leq 9\%$  BSA ili Trci  $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; SLEDAI  $\leq 6$ ; BILAG C ili  $\leq 1$  BILAG B manifestacije

**Umerena:** RA-nalik artritis, raš 9-18% BSA, kožni vaskulitis  $\leq 18\%$  BSA, Trci  $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$  ili serozitisa; SLEDAI 7-12;  $\geq 2$  BILAG B manifestacije

**Teška:** zahvatanje važnih organa (nefritis, cerebritis, mijelitis, pneumonitis, mezenterični vaskulitis); trombocitopenija sa Trci  $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; TTP- nalik bolest ili akutni sindrom aktivacije makrofaga; SLEDAI  $> 12$ ;  $\geq 1$  BILAG A manifestacije

AZA, azatioprin; BEL, belimumab, BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; BSA, Body Surface Area, CNI, kalcineurinski inhibitori; CYC, ciklofosfamid; GC, glikokortikoidi; HCQ, hidroksihlorohin; IM, intramuskularno; MMF, mikofenolat-mofetil; MTX, metotreksat; PO, peroralno; RA, reumatoidni artritis; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Trci, trombociti; TTP, trombozna trombocitopenična purpura.

#### LEKOVI KOJI SE PREPORUČUJU ZA LEČENJE SLE-A:

##### Nove preporuke za lečenje SLE:

Hidroksihlorohin (HCQ) je lek izbora za svakog bolesnika sa SLE-om, ukoliko naravno ne postoje kontraindikacije za njegovu primenu. Kako bi se smanjila mogućnost toksičnog efekta leka na retinu (retinopatija) dnevna doza ne bi trebala da bude veća od 5 mg/kg telesne mase. Oftalmološku kontrolu bi trebalo sprovoditi na početku lečenja, nakon 5 godina terapije, a potom svake godine. Glikokortikoidi (GC) su veoma efikasni i neophodni u aktivnoj bolesti, ali je cilj da se pri dužoj primeni doza ovih lekova smanji ( $\leq 7,5$  mg prednizona ili ekvivalenta) ili čak potpuno ukine. Ovo je moguće na dva načina: 1) početna primena pulsne doze intravenskog metilprednizolon-a (MP) sa prelaskom na niže startne doze i brzo

smanjivanje oralnog GC ili 2) rano uključivanje imunosupresivnog leka u terapiju. Visoke doze parenteralnog MP (250-1000 mg/dan tokom 3 dana) se daju u akutnim, visceralnim manifestacijama (renalni, neuropsihijatrijski lupus) bolesti.

Imunosupresivne lekove (IS) treba uključiti u terapiju kod onih bolesnika koji ne reaguju na HCQ (sam ili u kombinaciji sa GC) ili kod onih kod kojih nije moguće smanjiti dozu GC na onu preporučenu za hroničnu primenu. Izbor IS zavisi od kliničke manifestacije bolesti, starosti bolesnika, generativnog perioda, bezbednosnog profila i cene. Metotreksat (MTX) i azatioprin (AZA) su lekovi izbora. Mikofenolat-mofetil (MMF) je takođe potentan IS, ali je njegova primena donekle ograničena zbog visokog teratogenog potencijala i više cene u odnosu na predhodna dva IS. Ciklofosfamid (CYC) je rezervisan za ozbiljne, organske manifestacije bolesti (naročito bubrežnu, neuropsihijatrijsku, kardiopulmonalnu), ili kao poslednja alternativa za refrakterne slučajevе SLE-a bez zahvatanja vitalnih organa. Posebno je potrebno voditi računa o primeni leka kod osoba u fertilnom periodu zbog gonadotoksičnog efekta.

Biološki lekovi koji se preporučuju za primenu u SLE-u su belimumab (BEL) i rituximab (RTX) (monoklonska antitela koja su usmerena ka B-

ćelijama). BEL treba razmotriti kod bolesnika sa ne-renalnom manifestacijom bolesti koji ne reaguju na inicijalnu terapiju (HCQ, GC sa ili bez IS) ili onih kod kojih se ne može smanjiti doza GC (maksimum 7,5 mg/kgTM). Zbog negativnih rezultata randomizovanih kontrolisanih studija RTX se trenutno preporučuje samo kod bolesnika sa ozbilnjim renalnim ili ekstrarenalnim manifestacijama bolesti koji ne reaguju na IS lekove i/ili BEL ili kod bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za primenu ovih lekova. Generalno, RTX se uvodi u terapiju SLE-a tek nakon neuspeha više od jednog IS leka [12].

*Lečenje specifičnih manifestacija bolesti:*

Kožna manifestacija bolesti zahteva primenu topikalne terapije-GC i/ili kalcineurinski inhibitori (CNIs) kao prvu liniju, uz antimalarik, a sistemski GC se dodaje kasnije u dozi koja zavisi od stepena zahvaćenosti kože. U slučaju neadekvatnog odgovora dodaje se MTX, a dolaze u obzir i retinoidi, dapson i MMF.

Neuropsihijatrijski lupus je oblik bolesti koji je veliki dijagnostički izazov, a sama terapija zavisi od patofizološkog mehanizma koji ga je izazao. Ukoliko se radi o inflamaciji onda se uključuju GC i/ili IS, dok je antikoagulantna/antitrombocitna terapija rezervisana za slučajevе kada su prisutna antifosfolipidna antitela i postoji sumnja da se radi o tromboznom/ishemijskom incidentu. **U kliničkoj praksi se obično daje kombinacija ovih lekova.**

Hematološke manifestacije koje najčešće zahtevaju intenziviranje terapije su trombocitopenija i autoimuna hemolizna anemija (AIHA). Kod izražene trombocitopenije (trombociti < 30.000m<sup>3</sup>) potrebno je uključiti srednje-visoke doze peroralnog GC uz IS (AZA,

LITERATURA:

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82.
4. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task Force of the EULAR standing Committee for clinical Affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-82.
5. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476-85.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.

MMF, ciklosporin) sa postepenim smanjivanjem doze GC. Takođe se preporučuje dati inicijalnu pulsnu dozu MP tokom 1-3 dana. Davanje intravenskih imunoglobulina (IVIG) se može razmotriti u akutnoj fazi, neadekvatnom odgovoru na visoke doze GC ili opasnosti od GC-povezanih infekcija. U refraktornim slučajevima ili čestim relapsima se mogu uključiti i RTX ili CYC. Trombopoetinske agoniste i splenektomiju treba ostaviti kao poslednji izbor. AIHA se leči po sličnim principima kao i trombocitopenija.

Lečenje lupus nefritisa podrazumeva dve faze lečenja: 1) indukciona faza koja podrazumeva primenu pulsa MP uz IS (CYC ili MMF) i 2) faza održavanja u kojoj se primenjuju AZA ili MMF. Kod refraktornih slučajeva treba razmotriti primenu RTX. CNIs su za sada druga linija lekova kako za indukcionu fazu tako i za fazu održavanja i primenjuju se u neproliferativnim oblicima LN ili proliferativnim oblicima sa refrakternim nefrotskim sindromom kada se mogu koristiti u kombinaciji sa MMF-om [12].

**ZAKLJUČAK:**

Novi ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi su kreirani tako da se poboljša senzitivnost i specifičnost u odnosu na prethodne kriterijume. Ovi kriterijumi su naročito značajni za kliničke studije jer daju jasne smernice za postavljanje dijagnoze bolesti zasnovane na ANA pozitivnosti kao ulaznom kriterijumu i hijerarhijskoj strukturi precizno bodovanih kriterijuma. Što se tiče EULAR terapijskih preporuka, one omogućavaju kliničarima da na osnovu jasno postavljenih ciljeva i najnovijih saznanja o postojećim terapijskim modalitetima preduzmu mere za adekvatno lečenje bolesnika obolelih od SLE.

7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151–9.
8. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288–91.
9. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum.* 1988;31:817–25.
10. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Neri R, et al.: Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 541-7
11. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004: development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902–6.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745

UDK 616.12-092:616.61-036.1-06  
COBISS.SR-ID 283232524

## **PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI KARDIOVASKULARNOG OBOLJEVANJA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI I MOGUĆNOSTI PREVENCIJE**

## **PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND POSSIBILITIES OF PREVENTION**

*Biserka Tirmenštajn Janković*

ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR,

**Sažetak:** Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vrlo česta komplikacija i glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa uznapredovalom hroničnom bubrežnom bolešću (HBB). Brojne epidemiološke studije su potvrdile ovu povezanost, a kliničke i eksperimentalne studije su proširile postojeća saznanja o patofiziološkim mehanizmima uključenim u ove procese. Tradicionalni faktori rizika za KVB su istovremeno i faktori rizika za HBB, te su stoga visoko zastupljeni u populaciji bolesnika sa HBB. Međutim, tokom progresije HBB javljaju se i netradicionalni faktori rizika specifični za uremiju, kao što su albuminurija, anemija, hiperparatiroidizam, metabolička bolest kostiju, hiperhomocistinemija, malnutricija, dislipidemija, inflamacija, endotelna disfunkcija i oksidativni stres. Krajnji rezultat aditivnog delovanja ovih faktora je ubrzani razvoj ateroskleroze što dalje ubrzava progresiju i KVB i HBB. Uprkos dostupnosti efikasnih tretmana, KVB je još uvek nedovoljno dijagnostikovana i lečena u ovoj grupi bolesnika. Bolesnike sa HBB bi stoga trebalo prepoznati kao grupu visokog KV rizika. Dodatne randomizovane, kontrolisane studije su neophodne u istraživanju preventivnih strategija i proceni terapijskih pristupa kod bolesnika sa različitim stepenima renalne disfunkcije.

**Ključne reči:** kardiovaskularna bolest, hronična bubrežna bolest, patofiziološki mehanizmi, prevencija.

**Summary:** Cardiovascular disease (CVD) is a very common complication and major cause of morbidity and mortality in patients with advanced chronic kidney disease (CKD). Since the first description of the association between CKD and CVD, numerous epidemiological studies have confirmed, and clinical and experimental studies have further expanded the existing knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in these processes. Traditional risk factors for CVD are at the same time the risk factors for CKD, and are therefore highly represented in the CKD population. However, during CKD progression, non-traditional uremia-specific risk factors also occur, such as albuminuria, anemia, hyperparathyroidism, bone metabolic disease, hyperhomocystinaemia, malnutrition, dyslipidemia, inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress. The ultimate result of the additive effect of these factors is the accelerated development of atherosclerosis that substantially increases the burden of CVD and accelerates the progression of CKD. Despite the availability of effective treatments, CVD is still underdiagnosed and undertreated in this group of patients. Patients with CKD should therefore be recognized as a group at high CV risk. Additional randomized, controlled trials are urgently needed in researching preventive strategies and assessing therapeutic approaches in patients with varying degrees of renal dysfunction.

**Key words:** cardiovascular disease, chronic kidney disease, pathophysiological mechanisms, prevention

### UVOD

Povezanost između hronične bubrežne bolesti (HBB) i kardiovaskularnih (KV) abnormalnosti, prvi put je zabeležio dr Richard Bright još 1836. godine. On je zapazio

da se strukturne promene u srcu bubrežnih bolesnika sastoje uglavnom od hipertrofije čiji je stepen proporcionalan dužini trajanja bubrežne bolesti, pa je pretpostavio da promenjeni kvalitet krvi, naročito u perifernoj vaskulaturi, zahteva povećanu silu koja bi

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn Janković, ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com

Rad primljen: 11.11.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

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

državala cirkulaciju. Uzimajući u obzir da je bubrežna bolest primarni poremećaj, a KV promene su sekundarne, Bright je postavio koncept bubrežnog porekla KV bolesti (KVB) [1]. Mnoge epidemiološke studije od tada potvrdile su ovu povezanost, ali su pružile tek delimične odgovore na brojna pitanja, pre svega zbog činjenice da klinička istraživanja u oblasti kardiologije, po pravilu, isključuju bolesnike sa značajnom HBB [2]. Sa druge strane, patofiziološka istraživanja ukazuju da postupci usmereni na prevenciju progresije HBB takođe preveniraju i KV morbiditet i mortalitet.

### Kardiovaskularni rizik i kardiovaskularno oboljevanje u HBB

Pionirski radovi Lindnera i saradnika iz 1974. godine pokazali su da bolesnici lečeni ponavljanim hemodializama imaju ubrzani razvoj ateroskleroze i da umiru od KVB u ranijem životnom dobu nego opšta populacija [3]. Inicijalno se smatralo da je povećani KV rizik ograničen samo na ovu populaciju bolesnika sa terminalnom HBB, pa je izračunato da je, nakon stratifikacije prema starosti, polu, rasu i prisustvu ili odsustvu diabetes mellitus-a, KV mortalitet dijaliznih bolesnika 10-20 puta veći nego u opštoj populaciji [4]. Međutim, kasnije studije pokazale su da se povećani KV rizik prostire kroz čitav spektar i sve stadijume HBB, pa su već povećana albuminurija i blago snižena jačina glomerulske filtracije (JGF) udružene sa povećanom učestalošću KVB [5, 6]. Istraživanje apsolutnog KV rizika u velikoj kohorti opšte populacije u Kanadi pokazalo je da tridesetogodišnji bolesnici sa HBB u stadijumu 3B imaju skraćenje očekivane dužine života za 17 godina, a u stadijumu 4 za 25 godina u poređenju sa osobama koje nemaju HBB, što znači da je očekivana dužina života značajno redukovana kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom [7].

Kliničke studije su pokazale da se kod bolesnika sa blagom do umerenom HBB (stadijumi 3A i 3B) registruje mnogo viša incidenca KV mortaliteta nego incidenca bubrežne insuficijencije, što ukazuje da su ove osobe u većoj meri opterećene povećanim rizikom KVB nego rizikom terminalnog stadijuma HBB koji zahteva terapiju zamene renalne funkcije [5, 6, 8]. Povećani KV rizik u HBB uslovjen je delovanjem brojnih tradicionalnih, ali i pojavom netradicionalnih,

specifičnih faktora rizika koji se razvijaju tokom progresije HBB, a koji udruženi, bolesnike sa HBB svrstavaju među najrizičnije grupe za razvoj KVB. Spektar KVB u HBB uključuje ishemiju (koronarnu) bolest srca, kongestivnu srčanu insuficijenciju, aritmije i perifernu vaskularnu bolest.

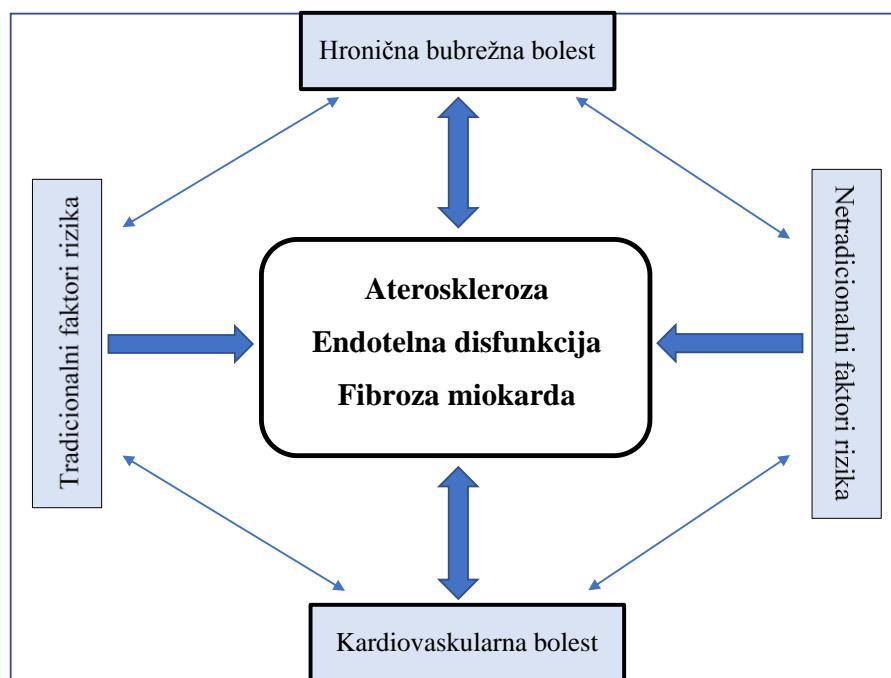
### Faktori kardiovaskularnog rizika u hroničnoj bubrežnoj bolesti

S obzirom da je HBB često rezultat hipertenzije i diabetes mellitus-a, povećani kardiovaskularni rizik kod bubrežnih bolesnika se dugo smatrao posledicom ovih osnovnih bolesti. Međutim, meta analize su jasno pokazale da su oštećena bubrežna funkcija i povećana albuminurija faktori kardiovaskularnog rizika potpuno nezavisni od prisustva hipertenzije ili diabetes mellitus-a [9, 10]. Nedavno je dokazano da, u populaciji bolesnika sa HBB, procena JGF i albuminurije poboljšava predikciju KV rizika, pri čemu je poboljšanje veće za KV mortalitet i srčanu insuficijenciju, nego za koronarnu arterijsku bolest i moždani udar [11]. Ovo potvrđuje da je povezanost bubrežne funkcije i albuminurije sa KV rizikom nezavisna od tradicionalnih faktora KV rizika i da netradicionalni, za bubreg specifični mehanizmi, mogu značajno doprineti KV riziku. Razjašnjenje ovih mehanizama bi moglo pomoći smanjenju KV rizika i poboljšanju ishoda kod osoba sa HBB [12].

Tradisionalni faktori rizika za KVB su istovremeno i faktori rizika za HBB, te su, stoga, sa visokom učestalošću prisutni u populaciji bolesnika sa HBB. Osim hipertenzije i diabetes mellitus-a, oni obuhvataju i stariju životnu dob, dislipidemiju, pušenje i gojaznost. Netradicionalni ili „novi“ faktori rizika su specifični za uremiju i, samim tim, mnogo češći kod bolesnika sa HBB nego u opštoj populaciji. Oni uključuju albuminuriju, anemiju, hiperparatiroidizam, metaboličku bolest kostiju, hiperhomocistinemiju, malnutriciju, izoforme apolipoproteina, inflamaciju, endotelnu disfunkciju i oksidativni stres. Različiti tradisionalni i netradicionalni faktori rizika pokazuju tendenciju da deluju aditivno i ubrzavaju razvoj ateroskleroze i progresiju HBB [2, 13]. Kompleksna povezanost između tradisionalnih i netradicionalnih faktora rizika sa KVB i HBB je prikazana na grafikonu broj 1 [14].

Grafikon 1. Povezanost tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika sa kardiovaskularnom bolešću i hroničnom bubrežnom bolešću. Modifikovano prema Subbiah et al [14].

Figure 1. Relationship between traditional and non-traditional risk factors and cardiovascular disease and chronic kidney disease. Modified according Subbiah et al [14].



#### PATOFIZOLOŠKI MEHANIZMI

Hipertenzija je dobro poznat i značajan faktor rizika za razvoj HBB, ali i HBB, čak i u ranom stadijumu, može izazvati hipertenziju koja je dalje odgovorna za povećanje KV rizika i ubrzani progresiju HBB [2]. Brojni su mehanizmi koji učestvuju u razvoju hipertenzije u HBB, a oni utiču i na osnovne principe lečenja. Hipertenzija u HBB se primarno razvija i održava usled disbalansa različitih vazoaktivnih supstanci – aktivaciji/nedovoljnoj supresiji vazokonstriktornih sistema (renin-angiotenzin-aldosteron sistem [RAAS], simpatički nervni sistem) i smanjenoj produkciji vazodilatatornih agenasa (azot oksid [NO], prostaglandini). Povećanje simpatičkog tonusa je posredovano aferentnim signalima koji se generišu usled ishemije u funkcionalno oštećenim bubrežima. Koncentracije kateholamina su, takođe, povišene u cirkulaciji bolesnika sa HBB usled snižene aktivnosti renalaze, enzima koji se stvara uglavnom u bubrežima i igra ulogu u inaktivaciji kateholamina [2, 12, 15]. Sa opadanjem JGF dolazi do ushodne regulacije RAAS koji podstiče retenciju vode i soli. Visok nivo angiotenzina II povećava intracelularni

sadržaj Na i Ca, izaziva vazokonstrikciju i povećanje krvnog pritiska. Višak oba primarna medijatora RAAS-a, angiotenzina i aldosterona, dovodi do povećanja endotelne rigidnosti u krvnim sudovima i fibroze srca i bubrega, što direktno doprinosi razvoju KVB i HBB [2, 12, 16]. Prekomerna stimulacija oba vazokonstriktorna sistema stimuliše produkciju superoksida, interleukina 6 i drugih proinflamatornih citokina. Sa druge strane smanjuje se dostupnost NO, koji je uključen u kontrakciju i rast vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, agregaciju trombocita i adheziju leukocita za endotel [12]. Drugi ključni faktor za endotelnu funkciju je asimetrični dimetil arginin (ADMA), koji inhibira produkciju NO, redukuje udarni volumen i povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju i krvni pritisak (KP) [17]. Koncentracija ADMA-a se povećava sa opadanjem bubrežne funkcije i prognostički je značajna za mortalitet i kardiovaskularne komplikacije kod bolesnika sa HBB [18]. Povećana koncentracija ADMA-a zajedno sa simpatičkom hiperaktivnošću je snažno povezana sa koncentričnom hipertrofijom leve komore (HLK) [17].

Endotelna disfunkcija je karakteristika uznapredovale HBB ( $JGF <30 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$ ) i njena povezanost sa hipertenzijom je dobro utemeljena [19]. Povećana rigidnost arterija se nalazi kroz čitav spektar HBB, učestvuje u razvoju hipertenzije i nezavisno je faktor rizika za KV događaje [20]. Od ostalih faktora, sekundarni hiperparatiroidizam je udružen sa povećanjem intracelularne koncentracije Ca i može voditi vazokonstrikciji i hipertenziji. Hipertenzija se može pogoršati i usled terapije renalne anemije rekombinantnim humanim eritropoetinom. U sistolnoj hipertenziji, glavnu ulogu igraju kalcifikacije, smanjena elastičnost velikih arterija, kao i često prisustvo hiperkinetičke cirkulacije uzrokovane anemijom i kreiranjem arteriovenske fistule kao vaskularnog pristupa za hemodializu. Kako se filtraciona funkcija bubrega pogoršava i bubrežna slabost progredira, retencija vode i soli preuzima esencijalnu ulogu u održavanju hipertenzije, vodeći povećanju volumena plazme i udarnog volumena [21].

HLK je najčešći poremećaj srčane strukture i funkcije u HBB. U populaciji bolesnika sa HBB koji imaju  $JGF$  nižu od  $30 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$ , HLK se može detektovati kod 50% bolesnika, pri čemu je dominantna koncentrična hipertrofija [22]. Prema istraživanjima Foley-a i saradnika sprovedenim u grupi od 433 bolesnika sa terminalnim stadijumom HBB, prevalenca HLK na početku dijaliznog lečenja je 74% [23]. Poreklo HLK u HBB je multifaktorijsko. Patofiziološki faktori obuhvataju opterećenje pritiskom, opterećenje volumenom i faktore povezane sa uremijom. Pritom, hipertenzija i arterioskleroza izazivaju opterećenje pritiskom i dovode do koncentrične HLK, dok anemija, hipervolemia i arteriovenska fistula izazivaju opterećenje volumenom i primarno dovode do dilatacije leve komore sa ekcentričnom hipertrofijom. Na početku, HLK može biti kompenzatorni proces koji omogućava levoj komori da poveća srčani rad i održi konstantni nivo istegnutosti komorskog zida. Međutim, trajno opterećenje odlikuje povećana brzina potrošnje energije, a nastali disbalans između potrošnje i proizvodnje energije dovodi do hroničnog energetskog deficit-a i smrti miocita. U uslovima relativno smanjene kapilarne gustine i zadebljanja intramiokardnih arteriola, napreduju maladaptivne strukturne promene u kojima dominira akumulacija kolagena i intersticijalna fibroza miokarda [24]. Fibroza vodi progresivnom pogoršanju kontraktilnosti sa

povećanjem krutosti zida miokarda, sistolnoj i dijastolnoj disfunkciji, dilatativnoj kardiomiopatiji i kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. U razvoju HLK kod bolesnika sa HBB učestvuju i nefemodinamski faktori, kao što je povećani oksidativni stres i aktivacija ksantin oksidaze. Aktivacija RAAS-a izaziva hiperaldosteronemiju koja podstiče kardijalnu fibrozu putem produkcije profibrotičkog transformišućeg faktora rasta. HLK može biti podstaknuta primenom Fe ili eritropoetina u terapiji renalne anemije, ili deficitom vitamina D. Novije studije ukazale su na nove biomarkere uključene u patogenezu HLK. Jedan od njih je fibroblastni faktor rasta FGF23, koji je primarno uključen u poremećaj metabolizma minerala i kostiju i sekundarni hiperparatiroidizam. Povećani nivo FGF23 je najranije detektovana serumska abnormalnost kod bubrežnih bolesnika sa poremećenim metabolizmom minerala i kostiju, i njegov nivo postepeno raste sa opadanjem bubrežne funkcije. Rezultati više kliničkih studija su potvrđili postojanje uske povezanosti između FGF23 i HLK [25]. Vitamin D je, takođe, uključen u regulaciju imunog, kardiovaskularnog i endokrinog odgovora kroz aktivaciju nuklearnog vitamin D receptora visokog afiniteta (VDR). Nedavno je ispitivana povezanost između HLK i VDR genskog polimorfizma i pokazano je da je VDR BsmI genski polimorfizam uključen u razvoj HLK u terminalnom stadijumu HBB i nezavisno povezan sa progresijom HLK kako kod dijaliznih, tako i kod predijaliznih bolesnika [26, 27]. Najnovija istraživanja se fokusiraju na otkrivanje još specifičnijih mehanizama kako bi se identifikovali novi terapijski ciljevi kod bubrežnih bolesnika. Endogene mikro RNA (miRNA) su kratke, ne-kodirajuće vrste RNA, koje su post-transkripcioni regulatori usmereni na specifične mRNA, što rezultira u supresiji proteinske sinteze ili u povećanju degradacije mRNA putem komplementarnog vezivanja i na taj način utiče na ćelijsku funkciju. Poremećena regulacija specifičnih miRNA se sreće kao ključni patološki faktor u mnogim KVB. Tako, npr. miRNA-212/132 klaster je identifikovan kao centralni regulator u razvoju HLK izazvane opterećenjem pritiskom i srčane insuficijencije, putem represije antihipertrofičnog transkripcionog faktora FOXO3[28]. Međutim, još uvek ne postoje dokazi koji potvrđuju kardijalnu ekspresiju miRNA u HBB, što otvara vrata za nova istraživanja.

Visoka prevalenca HLK sa pridruženim rizikom poremećaja srčanog ritma može, bar delimično, objasniti zašto je prevalenca iznenadne srčane smrti povećana u HBB. U opštoj populaciji, iznenadna srčana smrt se pojavljuje sa učestalošću 1/1000 osoba-godina i smatra se uzrokom 6-13% svih smrti, dok se među osobama sa HBB pojavljuje sa stopom od 59/1000 osoba-godina i čini 26% svih uzroka smrti. Pored visoke prevalence HLK, poremećen elektrolitni balans i povećana prevalenca koronarne arterijske bolesti su predisponirajući faktori za iznenadnu srčanu smrt u bolesnika sa HBB [29].

Valvularna srčana bolest i ateroskleroza se javljaju već u ranijim stadijumima HBB, sa višom prevalencom nego u opštoj populaciji. Za vaskularnu bolest kod bubrežnih bolesnika je karakteristično da se kalcifikacije razvijaju na 2 različita mesta u zidu krvnog suda: kao kalcifikacije intimalnih plakova i kao medijalne kalcifikacije ograničene na sloj glatkih mišićnih ćelija sve do lamine elastike arterijskog zida. Kalcifikacije u intimi se obično javljaju kod starijih dijaliznih bolesnika sa dužom istorijom netradicionalnih faktora rizika (pušenje, dislipidemija), dok se medijalne kalcifikacije javljaju kod bolesnika u proseku mlađih, oko 20 godina, sa dužim dijaliznim stažom i češćim poremećajima balansa Ca i P. Vaskularne kalcifikacije su povezane sa KV mortalitetom preko povećane brzine pulsног talasa aorte koji povećanjem afterload-a doprinosi povećanju mase leve komore [30]. Sa druge strane, kalcifikacije valvula predstavljaju rizik za nastanak valvularne stenoze, povećavaju rizik od pojave infektivnog endokarditisa, hipertrofije leve komore i srčane slabosti, i takođe su nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta [31]. Mehanizam nastanka kardiovaskularnih kalcifikacija u uremiji je složen i rezultat je poremećenog mineralnog i koštanog metabolizma. Kalcijum fosfat se taloži u krvnim sudovima, miokardu i srčanim valvulama uglavnom u obliku apatita, ali to nije pasivan proces koji se zasniva na precipitaciji viška Ca i P u estracelularnom matriksu, već se radi o strogo kontrolisanom, aktivnom ćelijskom procesu koji uključuje apoptozu, osteohondrogenu diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija i degradaciju elastina [32]. Čitav proces je regulisan interakcijom brojnih modulatora: inhibitora kalcifikacija (fetuin A, matrix Gla protein, osteopontin, osteoprotegerin, pirofosfati), promotera

kalcifikacija (fosfati, kalcijum, lipidi, inflamacija) i produkta kalcijum x fosfor, paratiroidnog hormona i leptina [30, 32]. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije u HBB smanjuje se raspoloživost aktivnog oblika vitamina D, i to usled nedostatka njegovog prekursora, snižene aktivnosti 1 alfa hidroksilaze koja se sintetiše u bubrežima i odgovorna je za konverziju prekursora u aktivni oblik vitamina, ili oba faktora. Deficit vitamina D je povezan sa povećanim rizikom KV događaja i promenom srčane strukture i funkcije [13]. Vitamin D i PTH regulišu nivo neorganskog fosfata koji se, zbog povećane senzitivnosti glatkih mišićnih ćelija, danas smatra glavnim promoterom kalcifikacija u HBB. Neogranski fosfat nastaje hidrolizom ekstracelularnog pirofosfata pomoću enzima alkalne fosfataze čiji je nivo povišen u HBB. Ekstracelularni pirofosfat je potentni inhibitor depozita kalcijum-fosfora in vitro i in vivo, i u budućnosti bi mogao predstavljati novu terapijsku opciju za bubrežne bolesnike. Aktuelna istraživanja se, generalno, više bave inhibitorima kalcifikacija, jer je sinteza inhibitora osnovni mehanizam kojim same ćelije mogu prevenirati razvoj vaskularnih kalcifikacija [33].

Dislipidemija je jedan od najsnažnijih faktora rizika za neželjene KV događaje u populaciji bolesnika sa HBB. Lipidni profil bolesnika sa HBB se karakteriše niskim nivoom HDL holesterola i visokim nivoom triglicerida, sa normalnim do niskim ukupnim holesterolom i LDL holesterolom. Hipertrigliceridemija se pripisuje odloženom katabolizmu i povećanoj hepatičkoj produkciji lipoproteina bogatih trigliceridima, a u manjem stepenu prisustvu inhibitora lipaze. Mada povećan nivo LDL holesterola nije tipična karakteristika ovih pacijenata, jedna subfrakcija LDL-a niske gustine (sdLDL - small-density) je povećana i ima sposobnost penetracije u zid krvnog suda gde podleže ekscesivnoj oksidaciji i podstiče aterosklerotični proces [34]. Osim toga, sastav i funkcija HDL holesterola su značajno izmenjeni u HBB, što vodi ne samo gubitku zaštitnih svojstava, već i transformaciji u toksičke partikule [35]. Zahvaljujući novostečenom aterogenom potencijalu, povećani nivo HDL holesterola paradoksalno postaje tokom vremena značajno povezan sa ukupnim i KV mortalitetom dijaliznih bolesnika [36].

Inflamacija niskog stepena je jedan od netradicionalnih faktora rizika koji su ključni u

patogenezi ateroskleroze, vaskularnih kalcifikacija i drugih uzroka KVB, a može doprineti razvoju proteinsko energetske malnutricije i drugih komplikacija u HBB. Inflamatori biomarkeri, kao što su visoko senzitivni CRP i interleukin 6, nezavisno predviđaju mortalitet kod ovih bolesnika. Uzroci inflamacije u HBB su multifaktorijalni i uključuju disbalans između povećane produkcije (usled multiplih izvora inflamatornih stimulusa kao što su oksidativni stres, acidoza, hipervolemija, komorbiditeti, infekcije, genetski i epigenetski uticaji, i dijalizna procedura) i neadekvatnog uklanjanja (usled snižene glomerularne filtracije, ili neadekvatnog dijaliznog klirena u terminalnoj HBB) proinflamatornih citokina [37].

Ovo nisu jedini patofiziološki mehanizmi koji povezuju HBB sa povećanim KV rizikom, ali mnogi od njih se tek otkrivaju ili se i dalje istražuju, pa lista još uvek nije kompletna. Kompleksna interakcija između srca i bubrega je najbolje opisana terminom kardiorenalnog sindroma, koji obuhvata 5 tipova. Tip 4 se definiše kao HBB koja dovodi do srčane hipertrofije, snižene renalne funkcije i povećanog rizika neželjenih KV događaja, i u

poslednje vreme se često naziva „renokardijalni sindrom“ [38]. Rizik od KV događaja u HBB je uplivisan, pored tradicionalnih faktora rizika, i specifičnim faktorima rizika. Kako HBB progredira, tako faktori rizika specifični za uremiju postaju sve dominantniji, a rizik od KVB nezaustavljivo raste.

### PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Prevencija KVB može se postići promenama životnog stila i farmakološkim intervencijama. Kod bolesnika sa HBB, mere prevencije su uglavnom usmerene na postizanje najbolje moguće kontrole tradicionalnih faktora rizika. Međutim, s obzirom da se KV rizik progresivno povećava sa opadanjem bubrežne funkcije, prevenciju gubitka bubrežne funkcije treba postaviti kao cilj per se. Strategije usmerene na usporavanje ili zaustavljanje progresivnog gubitka bubrežne funkcije ne odlažu samo potrebu za terapijom zamene bubrežne funkcije, već takođe smanjuju i KV rizik (tabela 1.).

Tabela 1. Prevencija kardiovaskularnih bolesti u hroničnoj bubrežnoj bolesti  
Table 1. Prevention of cardiovascular disease in chronic kidney disease

Promena životnog stila	Farmakološke intervencije
Prestanak pušenja	Kontrola hipertenzije
Redukcija unosa soli	Kontrola glikemije
Restrikcija proteina	Kontrola nivoa lipida
Održavanje poželjne telesne težine	Antiagregaciona terapija
Fizička aktivnost	Kontrola anemije
	Kontrola poremećaja mineralnog metabolizma
	Sniženje nivoa mokraćne kiseline
	Korekcija metaboličke acidoze

### PROMENE ŽIVOTNOG STILA

U opštoj populaciji pušenje je povezano sa rizikom razvoja HBB, dok je u populaciji bubrežnih bolesnika udruženo sa ubrzanim opadanjem JGF. Smatra se da pušenje podstiče razvoj fibroze bubrega zahvaljujući negativnom uticaju na brojne faktore uključene u fibrogenezu kao što su endotelna funkcija, oksidativni stres, aktivacija faktora rasta uključujući angiotenzin II i endotelin-1, pogoršanje metabolizma lipoproteina i insulinska rezistencija [39]. Rizik razvoja HBB opada sa vremenom koje prolazi od prestanka pušenja i povećava sa kumulativnim izlaganjem, što sugerije doznu zavisnost i uzročno-posledičnu povezanost [40]. Pored negativnog uticaja na progresiju HBB, pušenje

doprinosi i povećanom KV riziku u ovoj populaciji. U japanskoj kohortnoj studiji u kojoj je učestvovalo skoro 35000 osoba, kod bolesnika sa HBB pušenje je bilo udruženo sa duplo većim rizikom ukupnog i KV mortaliteta [41]. Sve je više dokaza o korisnim efektima prekida pušenja, pa je nedavno saopšteno da prekid pušenja smanjuje opadanje JGF kod nedijabetičnih bolesnika sa HBB lečenih inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) [42]. Stoga, prekid pušenja treba stimulisati i ohrabrvati kako kod osoba sa HBB, tako i kod onih sa prisutnim faktorima rizika za razvoj HBB.

Bolesnici sa HBB se odlikuju visokom učestalošću hipertenzije koja je senzitivna na so i sklonosću ka retenciji tečnosti. Visoki unos

soli može podstići renalnu disfunkciju i progresiju HBB putem direktnih i indirektnih mehanizama: povećanja ekstracelularnog volumena, glomerularne hiperperfuzije koja rezultira glomerulosklerozom i proteinurijom, stimulacije sinteze proinflamatornih citokina, povećanja oksidativnog stresa, aktivacije simpatičke aktivnosti. Nedavno je dokazano je da visoki unos soli može oslabiti antihipertenzivne i antiproteinurične efekte blokatora RAAS [43]. Povezanost unosa soli sa krvnim pritiskom je osnova verovanja da restrikcija unosa soli može prevenirati KV događaje povezane sa hipertenzijom, pa se stoga preporučuje da dnevni unos kuhinjske soli u HBB bude 2000mg/dan a da ne premašuje 5g dnevno [44]. Međutim, povezanost između unosa soli i KV rizika nije definitivno razjašnjena. Tako je nedavna analiza 4 velike studije pokazala da je kod hipertenzivnih bolesnika ekskrecija Na veća od 7g/dan, kao marker unosa soli, povezana sa povećanim rizikom KVB, ali je i ekskrecija Na manja od 3g/dan takođe bila udružena sa povećanim KV rizikom [45].

Poznato je da dijeta sa visokim sadržajem proteina nepovoljno utiče na renalnu hemodinamiku povećanjem intraglomerulskog pritiska i glomerulskom hiperfiltracijom, što dugoročno može dovesti do oštećenja bubrežne funkcije, naročito u uslovima već postojećeg oboljenja bubrega. Međutim, uprkos brojnim kliničkim studijama efikasnost niskoproteinske dijete u usporavanju progresije HBB ostaje i dalje kontroverzna. Trenutno je aktuelno gledište po kome niskoproteinska dijeta pokazuje korisne efekte na smanjenje rizika od razvoja terminalnog stadijuma HBB usled smanjenja uremijskih simptoma i odlaganja dijalizne terapije, uprkos malom efektu na opadanje JGF. Niskoproteinska dijeta takođe smanjuje metaboličku acidozu i hiperfotatemiju, čime se postiže bolja kontrola poremećaja koštanog i mineralnog metabolizma i ublažava insulinskiju rezistenciju i oksidativni stres [46]. Uzimajući u obzir ove korisne efekte, sa jedne strane, i rizik od malnutricije izražen kod starijih osoba sa druge strane, aktuelne smernice sugerisu proteinski unos niži od 0,8g/kg telesne težine za odrasle bubrežne bolesnike čija je JGF manja od 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Implementaciju ovih preporuka je teško sprovesti u praksi zbog nedostatka komplijanse i potrebe za strogim nadzorom kod velikog broja bolesnika sa HBB [44]. Stoga, najnovije preporuke radne grupe ERA/ EDTA (European Renal Association/

European Dialysis and Transplantation Association) o renalnoj nutriciji predlažu 5 (stadijum 3b HBB) do 8 poseta (stadijum 4 HBB) dijetetičaru godišnje, sa ciljem da se postigne optimalni nadzor koji bi omogućio individualni pristup navikama svakog bolesnika [47].

Gojaznost je nezavistan faktor rizika za razvoj i progresiju HBB. Ona može indirektno voditi do HBB povećanjem rizika od hipertenzije, ateroskleroze i diabetes mellitus-a tip 2, ali može imati i direktnе patofiziološke efekte: kroz glomerulsку hiperfiltraciju, faktore rasta i promene nivoa adipokina može voditi fibrozi, glomerulosklerozi i bubrežnoj bolesti [48]. Pored toga, utvrđeno je da gojaznost ima prediktivnu vrednost za KV bolest i mortalitet kod bolesnika sa HBB, pri čemu se obim struka pokazao kao bolji parametar za procenu rizika od BMI [49]. Sistematski pregled 13 randomizovanih, kontrolisanih studija o gubitku težine kod gojaznih osoba sa HBB, otkriva da je namerni gubitak težine bio povezan sa redukcijom proteinurije nezavisno od efekta na sniženje krvnog pritiska [50]. Sa druge strane, neke studije su pokazale da je gojaznost protektivni faktor kod dijaliznih bolesnika sa terminalnim stadijumom HBB, verovatno zato što je malnutricija udružena sa višim mortalitetom u poređenju sa gojaznošću. Međutim, čak i kod dijalizno lečenih bolesnika, visceralna gojaznost je udružena sa povećanim rizikom koronarnih kalcifikacija i neželjenih kardiovaskularnih događaja [51].

Između gojaznosti i smanjene fizičke aktivnosti postoji snažna veza. Svetska zdravstvena organizacija je nedavno saopštila da je fizička neaktivnost četvrti vodeći uzrok mortaliteta u svetu, što ukazuje da sedentarni način života treba posmatrati kao zasebnu bolest [52]. Bolesnici sa HBB se odlikuju smanjenom tolerancijom napora i smanjenom fizičkom aktivnošću. Opservacione studije su pokazale da je povećanje fizičke aktivnosti kod bolesnika sa HBB udruženo sa sniženjem albuminurije [53] i ukupnog i KV mortaliteta [54]. Osim toga, fizička aktivnost umerenog intenziteta je povezana sa poboljšanjem fizičkih performansi, poboljšanjem kvaliteta života i redukcijom KV faktora rizika. Stoga smernice preporučuju da se osobe sa HBB podstiču na fizičku aktivnost koja je kompatibilna sa kardiovaskularnim zdravljem i tolerancijom (sa ciljem najmanje po 30 minuta 5 puta nedeljno) i na postizanje zdrave telesne težine (BMI 20 do 25, prema

demografiji specifičnoj za pojedinu zemlju) [44].

## FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE

### Antihipertenzivna terapija

Hipertenzija kod bubrežnih bolesnika poseduje neke specifičnosti o kojima treba voditi računa u cilju postizanja optimalne kontrole KP. Kod zdravih osoba, KP pokazuje noćni pad od približno 10-20%, koji je regulisan delovanjem nekoliko faktora uključujući diurnalne varijacije u autonomnoj funkciji nervnog sistema, ekskreciju soli i RAAS. Poremećena regulacija ovih sistema u HBB vodi „non-dipping-u“ ili čak porastu KP u toku noći, koji je udružen sa povećanim KV morbiditetom i mortalitetom i rizikom progresije HBB [55]. Adekvatno sniženje KP redukuje proteinuriju čime usporava opadanje JGF i smanjuje rizik KV događaja. Intenzivnija redukcija krvnog pritiska (ciljni sistolni KP <120 mmHg) može pružiti veću renoprotekciju osobama sa značajnom proteinurijom [>1 g/dan; PCR (protein-to-creatinin ratio) >100mg/mmol, ACR (albumin-to-creatinine ratio) >70mg/mmol] u odnosu na one bez proteinurije. To ukazuje da je pored antihipertenzivnog efekta, u izboru optimalne terapije kod bolesnika sa HBB važno uzeti u obzir i uticaj lekova na proteinuriju [56]. Smernice objavljene od strane American College of Cardiology (ACC) 2017. godine preporučuju ciljne vrednosti KP niže od 130/80mmHg za sve odrasle osobe sa hipertenzijom i HBB, bez obzira na protenuriju [57]. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i UK Renal Association sugerisu konzervativniji pristup ciljnim vrednostima KP, koje bi trebalo da budu niže od 140/90 mmHg ukoliko je proteinurija manja od 1,0 g/dan i niže od 130/80 mmHg u prisustvu većeg stepena proteinurije [58, 59]. KDIGO (Kidney Disease Improving Globale Outcomes) smernice takođe sugerisu niže vrednosti ciljnog KP za one sa značajnom proteinurijom, definisano vrednošću >300 mg/dan [60]. ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) smernice sugerisu ciljni sistolni KP <140mmHg, bez obzira na stepen proteinurije [61]. Očigledno je da postojeći dokazi iz različitih studija ne obezbeđuju jasan konsenzus u pogledu optimalnih vrednosti ciljnog krvnog pritiska u HBB, a u skladu sa dokazima variraju i preporuke koje se navode u smernicama. Na osnovu do sada izloženih stavova moglo bi se zaključiti da bi za

prevenciju KVB verovatno bilo dovoljno održavanje vrednosti KP ispod 140/90mmHg. Međutim, optimalna renoprotekcija se postiže sa vrednostima KP nižim od 130/80mmHg, naročito kod bubrežnih bolesnika sa većim stepenom albuminurije ili dijabetesnom nefropatijom [13]. Lečenje visokog krvnog pritiska kod bolesnika sa bilo kojim stadijumom HBB je od ogromne važnosti za usporavanje ili prevenciju progresije HBB, i predstavlja osnovu kardiovaskularne protekcije. Iako bilo koja klasa antihipertenzivnih lekova može biti efikasna kod bubrežnih bolesnika, od kada je utvrđeno da blokada RAAS redukuje proteinuriju nezavisno od KP, ovi lekovi se smatraju prvom terapijskom linijom za bolesnike sa mikroalbuminurijom i proteinurijom [56, 61]. Primena RAAS blokatora je pokazala korisne efekte na redukciju ukupnog i KV mortaliteta, odnosno na bolje preživljavanje bolesnika u različitim stadijumima HBB [14]. Izbor dodatnih lekova za sniženje krvnog pritiska treba uskladiti sa potrebama i tolerancijom individualnih pacijenata. Najnovije smernice ESC/ESH kao inicijalnu terapiju sugerisu kombinaciju RAAS blokatora sa kalcijumskim antagonistima ili diureticima, dok se kombinacija 2 RAAS blokatora ne preporučuje [61]. Bolesnici sa HBB su obično u hipervolemiji i diuretska terapija je često indikovana. Sa opadanjem GFR, u 4. stadijumu HBB, diuretici Henleove petlje zamenuju tiazide i postaju neophodni za kontrolu retencije tečnosti i pridružene hipertenzije [44]. Diuretici povećavaju efikasnost RAAS inhibitora u sniženju albuminurije [13], što može rezultirati u dodatnoj renoprotekciji. Tretman beta blokatorima redukuje ukupni mortalitet kod bolesnika sa HBB i hroničnom sistolnom srčanom insuficijencijom kroz sve stadijume predijalizne HBB [62]. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su da većina bolesnika ne uspeva da dostigne ciljne vrednosti krvnog pritiska uprkos intenzivnoj kontroli, nefarmakološkim intervencijama i višestrukoj antihipertenzivnoj terapiji [56]. Postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska je stoga i dalje terapijski izazov, čak veći u populaciji bolesnika sa HBB nego u opštoj populaciji.

### Kontrola glikemije

Diabetes mellitus je vodeći uzrok HBB i nezavisan je faktor rizika za KV mortalitet kod ovih bolesnika [44]. Tokom poslednjih 20 godina razjašnjeno je da glukoza podstiče stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikalima i da

zajedno sa krajnjim produktima uznapredovale glikozilacije dovodi do aktivacije intracelularnih signalnih molekula, kao što su protein kinaza C i nuklearni faktor kapa B, koji povećavaju ekspresiju faktora rasta i citokina, što rezultira povećanom akumulacijom ekstracelularnog matriksa, pojmom albuminurije i inflamacije u dijabetesnom bubregu. Osim metaboličkim faktorima, ovi putevi se takođe aktiviraju i hemodinamskim faktorima (sistemska hipertenzija, angiotenzin II), indukujući progresivno oštećenje bubrega [63]. Logično bi bilo očekivati da adekvatna kontrola hiperglikemije oslabi štetan učinak aktivacije tih prosklerotičnih i proinflamatornih puteva u bubregu, i da smanji funkcionalne i strukturne manifestacije dijabetesne nefropatije. Postoje dokazi iz kliničkih studija da optimalna kontrola glikemije usporava progresiju mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, uključujući nefropatiju procenjenu albuminurijom [64], ali rezultati meta analize pokazali su samo ograničenu korist od intenzivnog tretmana hiperglikemije u poboljšanju KV ishoda ili smanjenju mortaliteta [65].

Hipoglikemija se u brojnim studijama prepoznaje kao glavni rizik previše intenzivne glikemijske kontrole, i taj rizik se povećava sa sniženjem bubrežne funkcije. Stoga se u poslednjim KDIGO smernicama preporučuje ciljna vrednost HbA1c od približno 7% za prevenciju ili odlaganje progresije mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, uključujući dijabetesnu bolest bubrega. Ukoliko postoji rizik od hipoglikemije ciljni HbA1c ne sme biti <7%, a savetuje se da bude iznad 7% i u slučaju prisutnih komorbiditeta ili ograničenog očekivanog životnog veka. Kod bolesnika koji imaju HBB i DM, kontrola glikemije čini deo preporučenih multifaktorijalnih interventnih strategija usmerenih na kontrolu krvnog pritiska i kardiovaskularnog rizika, što podrazumeva upotrebu ACEi, ARB, statina i inhibitora agregacije trombocita gde je to klinički indikovano [44].

Nedavno objavljena meta analiza o efektima oralnih hipoglikemika na ukupni i kardiovaskularni mortalitet u dijabetesu tipa 2, pokazala je da preparati sulfonil ureje značajno povećavaju rizik ukupnog mortaliteta, dok inhibitori dipeptil peptidaze 4 (DPP4i) u kombinaciji sa metforminom kao dvojna terapija konzistentno smanjuju rizik ukupnog i KV mortaliteta [66]. Međutim, u

uznapredovalom stadijumu HBB metformin i dugo-delujući hipoglikemijski agensi su kontraindikovani zbog rizika od hipoglikemije. Sa druge strane, pojava novih klasa hipoglikemika, kao što su inhibitori Na glukoznog kotransportera 2 (SGLT2) i agonisti glukagonu-sličnog peptid-1 (GLP-1) receptora rezultirala je impresivnim efektima na kardiovaskularnu i renalnu funkciju. Iako mehanizam kardioprotективног и renoprotективног delovanja ovih lekova nije u potpunosti razjašnjen, ovi novi tretmani ulivaju optimizam kad je reč o redukciji mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija kao glavnih uzroka morbiditeta i prevremenog mortaliteta u dijabetesu [67].

### Kontrola dislipidemije

Terapija za sniženje lipida nesumnjivo doprinosi smanjenoj incidenci KV događaja u opštoj populaciji, a slična korist je zabeležena i u populaciji bolesnika sa HBB, posebno onih sa visokim nivoima serumskog holesterola. Tako je u SHARP studiji (Study of Heart and Renal Protection) koja je obuhvatila bolesnike u svim fazama HBB uključujući 32% dijaliznih bolesnika, primena ezetimiba u kombinaciji sa statinima dovela do prosečnog sniženja LDL holesterola od 0,85 mmol/L, što je bila praćeno značajnom redukcijom aterosklerotičnih događaja za 17% [68]. Međutim, meta analiza svih studija sa statinima kod osoba sa HBB pokazuje da je KV protektivni efekat ovih lekova oslabljen kod onih sa niskim vrednostima JGF i ograničen kod bolesnika na hemodializi [69]. Malo je dostupnih podataka koji ukazuju da snižavanje lipida utiče na brzinu progresije bubrežne bolesti [13]. KDIGO smernice iz 2013. godine preporučuju lečenje statinima ili kombinacijom statin/ezetimib kod svih odraslih osoba starijih od 50 godina koji imaju JGF nižu od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a još uvek se ne leče ponavljanim dijalizama (stadijum 3a-5), kao i kod predijaliznih bolesnika starosti između 18 i 49 godina ukoliko postoje drugi faktori rizika (koronarna bolest, diabetes mellitus, cerebrovaskularni insult). Štaviše, ove smernice ne preporučuju započinjanje terapije statinima kod bolesnika na dijalizi, ali predlažu nastavak terapije ukoliko bolesnik već uzima statine. Pri tom tretman treba sprovoditi prema strategiji "fire and forget", što znači da ne postoje određene ciljne vrednosti koje bi zahtevale praćenje lipidnog profila. Ukoliko postoji hipertrigliceridemija, savetuje se samo promena životnog stila. Prethodne smernice su sugerisale upotrebu fibrata za prevenciju

pankreatitisa u teškoj hipertrigliceridemiji, ali dokazi koji podržavaju sigurnost i efikasnost ovog pristupa su slabi, naročito kod bolesnika sa HBB. Terapija fibratima (fenofibrat i gemfibrozil) može se uzeti u razmatranje samo kod bolesnika sa triglyceridima  $>11.3$  mmol/l, uz prilagođavanje doze bubrežnoj funkciji. Kombinacija statina sa fibratima se ne preporučuje zbog potencijalne toksičnosti [44].

### **Antiagregaciona i antikoagulantna terapija**

Bolesnici sa HBB su izloženi većem riziku razvoja endotelne disfunkcije i ateroskleroze [19, 20]. Povećani KV rizik ukazuje da oni mogu imati korist od antiagregacione terapije, ali abnormalna funkcija trombocita koja karakteriše HBB može povećati rizik od hemoragijskih događaja tokom primene antikoagulantne ili antitrombocitne terapije. Do danas su dostupni ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti antiagregacione terapije u HBB, pa aktuelna saznanja primarno potiču iz meta analiza i pregleda literature. Često citirani Cohranov sistematski pregled koji je uključio bolesnike iz 50 studija u svim stadijumima HBB pokazao je da antiagregaciona terapija redukuje rizik infarkta miokarda, ali ne i rizik ukupnog mortaliteta, KV mortaliteta i moždanog udara, sa povećanom incidencijom velikih i malih epizoda krvarenja [70]. Rizik od hemoragijskih manifestacija se povećava sa kombinovanom antiagregacionom terapijom koja se primenjuje u akutnom koronarnom sindromu. Od antiagregacionih lekova, klopidogrel je pokazao slabiju efikasnost kod bolesnika sa HBB, tikagrelor je pokazao benefit u odnosu na mortalitet bolesnika sa renalnom disfunkcijom, dok su inhibitori glikoproteina IIb/IIIa (GPIs) pokazali benefit tretmana sa rizikom od krvarenja. Modifikacija doze GPIs je neophodna kod bolesnika sa bubrežnom slabobošću čime se redukuje rizik od krvarenja [14]. Iznenađujuća opservacija je da kod bolesnika sa HBB i atrijalnom fibrilacijom antikoagulans varfarin može povećati rizik od moždanog udara, što se objašnjava potenciranjem vaskularnih i valvularnih kalcifikacija [71].

Aktuelne smernice preporučuju niske doze aspirina (75-100mg dnevno) kod muškaraca starosti između 45 i 79 godina i žena starosti između 55 i 79 godina, ako korist od prevencije KV nadmašuje rizik neželjenih događaja, uključujući gastrointestinalna krvarenja [72]. Druge smernice preporučuju niske doze aspirina (75-162mg dnevno) za

bolesnike sa istorijom KVB ili niske doze aspirina u kombinaciji sa tienopiridinima za bolesnike sa istorijom perkutane kornonarne intervencije ili stenta [73]. Za bolesnike sa jednim ili više KV faktora rizika (diabetes, hiperlipidemija), koristi od uzimanja aspirina mogu nadmašiti rizike. Međutim, korist od antiagregacione i antikoagulantne terapije za primarnu i sekundarnu prevenciju kod bolesnika sa HBB ostaje neizvesna, dok je rizik od krvarenja povećan, pa donošenje odluke o terapiji zavisi od individualne procene lekara. S obzirom na nesigurnu korist i mogućnost štete, trenutne smjernice KDIGO preporučuju da se aspirin ne koristi za primarnu prevenciju KV kod bolesnika s HBB [44].

### **Lečenje anemije**

Anemija u HBB je povezana sa rizikom KV komplikacija, bržom progresijom HBB i smanjenim kvalitetom života. Od KV komplikacija, anemija je povezana sa razvojem HLK koja se nalazi kod 74% bolesnika na početku dijaliznog lečenja i nezavisan je prediktor kardijalnog morbiditeta i mortaliteta. HLK može doprineti razvoju hronične srčane insuficijencije, koja dovodi do opadanja bubrežne perfuzije, rezultirajući u daljem bubrežnom oštećenju (tzv. cardiorenal anemia syndrome). Osim toga, anemija je jedan od najčešćih razloga ponavljanih hospitalizacija bubrežnih bolesnika sa rekurentnim epizodama kongestivne srčane insuficijencije i pogoršanjem angine pectoris [2, 74, 75]. Iz ovoga je proisteklo logično očekivanje da će adekvatno lečenje anemije poboljšati KV status bolesnika sa HBB. Ciljni nivo Hb koji treba dostići lečenjem dugo je bio predmet debate i inicijalno se težilo normalizaciji Hb. Početne male opservacione studije su pokazale bolji ishod sa višim ciljnim vrednostima Hb, ali kasnije sprovedene interventne studije sa kompletom korekcijom anemije nisu dale očekivane rezultate. Najpoznatije su dve velike randomizovane kontrolisane studije CREATE (Cardiovascular reduction Early Anemia Treatment Epoetin β) i CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), od kojih prva nije dovela do redukcije neželjenih ishoda, dok je druga pokazala značajan porast u KV događajima i mortalitetu sa porastom ciljnih vrednosti Hb [76, 77]. TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) studija je kasnije pokazala da primena Darbepoetina alfa nije redukovala rizik od definisanih kompozitnih događaja, a bila je povezana sa povećanim rizikom

cerebrovaskularnog insulta [78]. Rukovodeći se ovim rezultatima, KDIGO smernice preporučuju da kod odraslih bolesnika sa HBB nivo Hb ne bi trebalo da premaši 11.5 g/dL, mada ta granica može biti liberalna ukoliko se bolesnik oseća bolje sa višim vrednostima, a spreman je da prihvati rizike. Rizik od hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije i moždanog udara se povećava kada Hb premaši granicu od 12g/dL. Stoga, za optimalno KV i opšte zdravlje, terapiju treba titrirati kako bi se postigao ciljni Hb u rasponu od 10-12 g/dL [14, 44].

### **Korekcija poremećaja mineralnog metabolizma**

Sekundarni hiperparatiroidizam je centralna komponenta u poremećajima mineralno koštanog metabolizma u HBB i povezan je sa povećanim KV morbiditetom i mortalitetom [76]. Vrlo rano tokom progresije bubrežne slabosti, pre porasta PTH raste nivo FGF23 i povećane koncentracije FGF23 su nezavisno povezane sa povećanim rizikom progresije HBB, KV komplikacija i mortaliteta u HBB [79, 80]. FGF23 je hormon koji reguliše nivo fosfata u organizmu, a hiperfosfatemija je, takođe, udružena sa povećanim rizikom ukupnog mortaliteta i KV događaja, iako se pretpostavlja da FGF23 i hiperfosfatemija utiču na ishod različitim mehanizmima KV toksičnosti [81].

Prema aktuelnim KDIGO smernicama, preporučuje se skrining sekundarnog hiperparatiroidizma kod bolesnika sa HBB kada JGF opadne ispod 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>, merenjem serumskog nivoa Ca, P, PTH i alkalne fosfataze da bi se determinisale bazalne vrednosti. Savetuje se održavanje serumskih vrednosti P u normalnom rangu prema referentnim vrednostima lokalne laboratorije. Ako je nivo PTH iznad gornje granice, te osobe se prvo procenjuju za hiperfosfatemiju, hipokalcemiju i deficit vitamina D. Za supresiju povišenih koncentracija PTH kod predijaliznih bolesnika, ne sugeriše se rutinsko propisivanje vitamina D ili vitamin D analoga u odsustvu suspektnog ili dokumentovanog deficit-a. Takođe, ne savetuje se propisivanje bifosfonata kod osoba sa GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, bez jakih kliničkih razloga [44].

U kontroli hiperfosfatemije kod bolesnika sa HBB koristi se dijeta sa niskim sadržajem fosfora (preporučeni dnevni unos je 800-1000mg/dan) i vezivači fosfata. Danas je dostupan veliki broj vezivača fosfata na

svetskom tržištu, uključujući aluminijum hidroksid, kalcijumove soli, sevelamer hidrohlorid, sevelamer karbonat, lantanum karbonat i vezivače na bazi gvožđa [79]. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 10044 bolesnika na hemodializi, tretman vezivačima fosfata je bio nezavisno povezan sa smanjenim mortalitetom [82]. Vitamin D se propisuje kod bolesnika sa HBB u cilju supresije PTH i to uglavnom u aktivnoj formi kao kalcitriol, parikalcitol ili doxercalciferol [79]. Randomizovane studije su pokazale korisne efekte parikalcitola na albuminuriju, međutim u kasnijim studijama parikalcitol nije pokazao pozitivan uticaj na srčanu strukturu i funkciju kod bolesnika sa HBB. Stoga su neophodne veće studije sa dužim periodom praćenja, a suplementacija vitamina D još uvek nije indikovana za smanjenje KV rizika u HBB [79, 13]. Sinakalcet hidrohlorid je kalcimimetički agens koji uspešno suprimira sekreciju PTH, a krajnji rezultati randomizovane kontrolisane studije koja je uključila bolesnike na HD sa umerenim do teškim hiperparatiroidizmom pokazali su da sinakalcet značajno smanjuje rizik KV događaja [83]. U međuvremenu je zabeleženo da bolesnici koji uzimaju sinakalcet imaju povećanu učestalost mučnine, povraćanja i hipokalcemije, tako da potencijalni rizici primene Sinakalceta mogu premašiti korist [79]. Uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji, hirurška paratiroidektomija je još uvek neophodna za mnoge bolesnike.

### **Kontrola hiperurikemije**

U opštoj populaciji, hiperurikemija je povezana sa povećanim rizikom brojnih komplikacija, uključujući razvoj KVB i HBB. Kod bolesnika sa uznapredovalom HBB, podaci iz opservacionih studija nisu dokazali povezanost nivoa mokraćne kiseline sa progresijom HBB, iako je potvrđena korelacija sa endotelnom disfunkcijom, ukupnim i KV mortalitetom. Sa druge strane, male interventne studije su pokazale da lečenje asimptomatske hiperurikemije kod bolesnika sa HBB usporava progresiju HBB, poboljšava endotelnu funkciju i elastičnost centralnih arterija, redukuje masu leve komore i KV događaje [44]. Očigledno je da postoji mnogo kontradiktornih podataka o ulozi mokraćne kiseline i njenoj povezanosti sa KV događajima i ukupnim mortalitetom kod bolesnika sa uznapredovalom HBB. Poslednjih godina se povezanost između mokraćne kiseline i ukupnog i KV mortaliteta sve češće opisuje krivom J obliku, što se objašnjava ulogom

mokraćne kiseline kao nutritivnog markera koji prevashodno ispoljava antioksidantna svojstva u ovoj populaciji bolesnika [84]. Stoga, aktuelne KDIGO smernice priznaju da je nedovoljno dokaza koji bi podržali ili osporili upotrebu agenasa za sniženje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod bolesnika sa HBB i simptomatskom ili asimptomatskom hiperurikemijom u cilju usporavanja progresije HBB i ističu potrebu za novim velikim studijama koje bi ispitale potencijalnu korist ovih lekova [44].

### Korekcija acidoze

Metabolička acidozna kao komplikacija uznapredovalog stadijuma HBB udružena je sa malnutricijom, inflamacijom, metaboličkom bolešću kostiju, ubrzanom progresijom HBB i povećanim mortalitetom [80, 44]. Velike acidobazne oscilacije tokom dijalize i njima intenzivirani poremećaji nivoa Ca mogu igrati ulogu u razvoju KVB kod hemodializnih bolesnika. Nedavno je potvrđena značajna povezanost metaboličke acidoze sa prisustvom periferne vaskularne bolesti i dijastolne disfunkcije kod bolesnika na intermitentnoj dijalizi [85]. U drugoj prospektivnoj studiji dokazana je statistički značajna povezanost između nivoa dijaliznih bikarbonata, parametara mineralnog metabolizma (Ca i P), brzine pulsog talasa kao parametra vaskularne rigidnosti i broja kalcifikacija, što odražava KV rizik [86]. Kod bolesnika sa HBB i serumskom koncentracijom  $\text{HCO}_3 < 22 \text{ mmol/l}$ , aktuelne KDIGO smernice preporučuju tretman oralnim suplementima kako bi se

### LITERATURA

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hospital Trans. 1836; 1:338-379.
- Tirmenštajn-Janković Biserka, Dimković N. Faktori rizika kardiovaskularnog oboljevanja u hroničnoj bubrežnoj bolesti. Zvezdara Clin Proc 2007; 8(1-2): 33-42.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1974; 290: 697-701.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (12 Suppl): S16-23.
- Matsushita K van der Velde M Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010; 375: 2073-2081.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011; 79: 1341-1352.
- Hemmigarn BR Clement F Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. BMC Nephrol. 2009; 10: 30.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int 2011; 80: 93-104.
- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet 2012; 380(9854): 1649-61.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012; 380(9854): 1662-73.
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for

serumski bikarbonati održali unutar normalnog ranga, ukoliko ne postoje kontraindikacije [44].

### ZAKLJUČAK I PERSPEKTIVE

Od prvih opservacija o povezanosti HBB i KVB koje je zabeležio Richard Bright, do današnjih dana, prešli smo dugi put. Mnoge epidemiološke studije potvrdile su ovu povezanost i ustanovile da ona nije samo posledica zajedničkih faktora rizika kao što su pušenje, gojaznost, hipertenzija, hiperolesterolemija i dijabetes. Vremenom je utvrđeno da mehanizmi specifični za HBB podstiču i razvoj vaskularne bolesti i na taj način povećavaju učestalost KVB kod osoba sa HBB.

Nedovoljno poznavanje patofizioloških mehanizama je jedan od razloga zbog kojih je KVB kod bubrežnih bolesnika još uvek nedovoljno dijagnostikovana i lečena, uprkos dostupnosti dokazano efikasnih tretmana. S obzirom da se bolesnici sa HBB smatraju grupom najvišeg rizika za razvoj KVB, pored tradicionalnih, dobro poznatih, faktora rizika važno je identifikovati i netradicionalne faktore rizika koji nisu uključeni u postojeće KV prognostičke modele, kako bi se omogućio razvoj budućih KV prognostičkih modela koji bi bili specifični za HBB. Posebnu pažnju bi trebalo usmeriti na istraživanje preventivnih strategija u ranim stadijumima bubrežne slabosti, kao i na evaluaciju multifaktorskih intervencija u uznapredovalom stadijumu HBB.

- prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7): 514-25.
12. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
  13. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339-52.
  14. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia* 2016; 8(2): 56-61.
  15. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1912-8.
  16. Van Buren PN, Inrig JK. Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 339-50.
  17. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, for the CREED Investigators. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345.
  18. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186-202.
  19. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 943-55.
  20. Kim ED, Tanaka H, Ballew SH, Sang Y, Heiss G, Coresh J, Matsushita K. Associations Between Kidney Disease Measures and Regional Pulse Wave Velocity in a Large Community-Based Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5): 682-90.
  21. Monhart V. Education in Cardiology. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa* 2013; 55 (4): e397-e402
  22. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
  23. Foley R, N. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
  24. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94.
  25. 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(4): 254-266.
  26. Testa A, Mallamaci F, Benedetto F, Pisano A, Tripepi G, Malatino L, Thadhani R, Zoccali C. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 313-319.
  27. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73: 75-81.
  28. Sárközy M, Gaspar R, Zvara A, Siska A, Kővári B, Szűcs G, et al. Chronic kidney disease induces left ventricular overexpression of the pro-hypertrophic microRNA-212. *Scientific Reports* 2019; 9: 13021. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37690-5>
  29. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 921-9.
  30. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and Cardiovascular Health. New Insights Into an Old Phenomenon. *Hypertension* 2006; 47(6): 1027-34.
  31. Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336-9.
  32. Giachelli, Cecilia M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney International* 2009; 75 (9): 890-7.
  33. Azpiazu D, Gonzaloa S, González-Parrab E, Egidoa J, Villa-Bellota R. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2018; 38(3): 250-7.
  34. Amarpal Brar, Jeans M, Santana, Moro O, Salifu and Clinton D. Brown (January 16th 2019). Dyslipidemia in Special Populations, the Elderly, Women, HIV, Chronic Kidney Disease and ESRD, and Minority Groups [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82831.
  35. Kronenberg F. HDL in CKD: the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 1356-71.
  36. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Ko GJ, Rhee CM, Kovacs CP, et al. Increments in serum high-density lipoprotein cholesterol over time are not associated with improved outcomes in incident hemodialysis patients. *J Clin Lipidol* 2018;12(2):488-97.
  37. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 32-43.
  38. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
  39. Van Laecke S, Van Biesen W. Smoking and chronic kidney disease: seeing the signs through the smoke? *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(3): 403-5.
  40. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(3): 475-87.
  41. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, et al. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1144-52.
  42. Roehm B, Simoni J, Pruszynski J, Wesson D.E. Cigarette Smoking Attenuates Kidney Protection by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2017; 46: 260-7.
  43. Mallamaci F, Tripepi G. Salt restriction in chronic kidney disease: a simple need or a must? *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(2-3): 124-8.
  44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3: 1-150
  45. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388: 465-75
  46. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(1): 77-85.
  47. Bellizzi V, Carrero JJ, Chauveau P, Cozzolino M, Cupisti A, D'Alessandro C, et al. Retarding chronic kidney disease (CKD) progression: a practical nutritional approach for non-dialysis CKD, European Renal Nutrition Working Group of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). *Nephrol Point Care* 2016; 2: 56-67.
  48. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(11): 1727-36.
  49. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, for the CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265-72.
  50. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in

- chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1565-74
51. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 268-75.
52. WHO: Global Recommendations on Physical Activity for Health, Geneva, World Health Organization, 2010;
53. Robinson ES, Fisher ND, Forman JP, Curhan GC. Physical activity and albuminuria. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 515-21.
54. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BVR. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 690-701.
55. Sinha AD, Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(2): 102-7.
56. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019; 79(4): 365-79.
57. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2014.
59. The UK Renal Association. Hypertension. 2018. <https://renal.org/information-resources/the-uk-ckd-guide/hypertension/>. Accessed 1 Nov 2018.
60. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 201-13.
61. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
62. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1152-61.
63. Cooper ME. Glucose lowering and kidney protection: can we hit 2 birds with 1 stone? *Medicographia* 2013; 114 (35): 48-52.
64. Boussageon R, Poucharaud D, Renard V. Prevention of complications in type 2 diabetes: is drug glucose control evidence based? *Br J Gen Pract* 2017; 67(655): 85-7.
65. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
66. Bongaerts B, Lindner LM, Hoyer A, Kuss O, Herder C, Al-Hasani H. Mortality Risk of Noninsulin Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes—A Network Meta-analysis of Observational Trials. *Diabetes* 2018; 67(Suppl1): 1139-P
67. Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease. *Semin Nephro*. 2018;38(3): 217-32.
68. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al, for the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
69. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263-75.
70. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD008834.
71. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223-33.
72. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 396-404
73. Smith, S.C. Jr., Benjamin, E.J., Bonow, R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124: 2458-73
74. Lankhorst AE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood rev* 2010; 24(1): 39-47.
75. Berns JS. Cardiovascular and renal effects of anemia in chronic kidney disease. <https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-and-renal-effects-of-anemia-in-chronic-kidney-disease>
76. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3): S262-6.
77. Singh AK, Szczepach L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2085-98.
78. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2019-32.
79. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J* 2016; 20(3): 15-127.
80. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl\_3): iii28-iii34.
81. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(5): 268-78.
82. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 388-96.
83. Chang TI, Abdalla S, London GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, et al. The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. *J Hum Hypertens* 2016; 30(3): 204-9.
84. Kim CS, Jin DC, Yun YC, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36(4): 368-76.
85. Raikou VD, Kyriaki D. Association between low serum bicarbonate concentrations and cardiovascular disease in patients in the end-stage of renal disease. *Diseases* 2016; 4: 36
86. Voiculeț C, Zară O, Bogeau C, et al. The role of oral sodium bicarbonate supplementation in maintaining acid-base balance and its influence on the cardiovascular system in chronic hemodialysis patients - results of a prospective study. *J Med Life* 2016; 9: 449-54

UDK 616.89-008.434.5-08  
COBISS.SR-ID 283238156

## **PRAĆENJE OPORAVKA TOKOM REHABILITACIJE SENZOMOTORNE AFAZIJE - STUDIJA SLUČAJA -**

### **MONITORING RECOVERY DURING SENSORIMOTOR APHASIA REHABILITATION - CASE STUDY -**

*Anja Drljić, Goran Savić*

ZZMR "DR MIROSLAV ZOTOVIĆ" BANJA LUKA, RS-BIH

**Sažetak:** **Uvod:** Rehabilitacija afazije zavisi od lokalizacije, težine i obima moždanog oštećenja te dužine i intenziteta rehabilitacije, starosti pacijenta, motivacije, podrške porodice i okruženja, materijalnih uslova i mnoštva drugih okolnosti. **Cilj rada** se bazirao na utvrđivanju rezultata govorno-jezičke rehabilitacije pacijenta N. N. sa prisutnom senzornom afazijom nastalom uslijed moždanog oštećenja izazvanog padom niz stepenice. Metodologija se zasnivala na praćenju uspješnosti rehabilitacije tokom četiri mjeseca. Procjena uspješnosti vršena je Bostonskim dijagnostičkim testom za afazije (BDAE). **Prikaz bolesnika:** Tokom rehabilitacije pacijenta najviše smo se oslanjali na djelimično očuvanu sposobnost čitanja što nije specifično za ovaj tip afazije. Prva procjena govorno-jezičkih sposobnosti nije u potpunosti vjerodostojna zbog narušenog opštег stanja pacijenta, pomućene svijesti i drugih okolnosti zbog čega je rehabilitacija prekinuta. Nakon poboljšanja opštег stanja, izvršen je ponovni prijem pacijenta i obavljena je logopedска procjena, te je istom utvrđeno da je kod pacijenta prisutna senzorna afazija, ali uz specifičnost u vidu djelimično očuvane sposobnosti čitanja što je iskorишteno tokom rehabilitacije. Procjena je vršena četiri puta u periodu od 4 mjeseca. Nakon ponovnog prijema logopedski tretman se provodio stacionarno, svakodnevno u trajanju od mjesec dana, a nakon otpusta iz ustavnove tretman je nastavljen u okviru porodice a prema povremeno dobijenim uputama od logopeda. Na početku rehabilitacije na subtestu auditivnog razumijevanja govora Bostonskog dijagnostičkog testa za afazije, pacijent je postigao minimalne rezultate, dok je pri posljednjem testiranju na kraju rehabilitacije postigao značajno uspješnije rezultate u svim segmentima auditivnog razumijevanja. **Zaključak:** Dobrom procjenom govorno jezičkog statusa, planiranjem rehabilitacije, kontrolnim praćenjem toka rehabilitacije, podsticanjem, motivisanosti pacijenta, te uključivanjem porodice u rehabilitaciju u ovom prikazu slučaja postignuti su dobri rezultati u rehabilitaciji afazije.

**Ključne riječi :** senzorna afazija, Bostonski dijagnostički test za afazije (BDAE), rehabilitacija govora i jezika, čitanje.

**Summary:** **Introduction:** Rehabilitation of aphasia depends on the localization, severity and extent of brain damage, length and intensity of rehabilitation, patient age, motivation, family support and environment, material conditions and other factors. **Aim:** Aim of the paper was to determine the outcomes of speech-language rehabilitation of patient N.N. with sensory aphasia resulting from brain injury caused by a fall down the stairs. The methodology was based on follow up of the outcomes of speech rehabilitation for more than four months. We used the Boston Aphasia Diagnostic Test (BDAE). **Case report:** During patient's rehabilitation, we relied mainly on partially preserved reading ability, which is not specific to this type of aphasia. The first assessment of speech and language skills is not fully credible due to the poor general condition of the patient, the blurring of consciousness and other circumstances that cause the rehabilitation to be interrupted. After improving the general condition, the patient was readmitted, and the speech therapist performed an assessment and the patient was found to have sensory aphasia, with specificities in the form of partially preserved reading ability, which was used during rehabilitation. The assessment was performed four times over a 4-month period. After the patient's re-arrival, a speech therapy was performed at the hospital for a month, and after discharge from the institution, treatment continued in the family, occasionally following the instructions of the speech therapist. At the beginning of rehabilitation in the BDAE speech subtest, the patient achieved minimal results, while at the end of rehabilitation he achieved significantly more

Adresa autora: Anja Drljić, ZZMR "Dr Miroslav Zotović" Banja Luka, RS-BiH

E-mail: anja.drljic@gmail.com

Rad primljen: 14.11.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

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

successful results in all segments of auditory comprehension. **Conclusion:** Good assessment of language status, planning of rehabilitation, follow-up of course of rehabilitation, encouragement, patient motivation, and family involvement in rehabilitation lead to good results in rehabilitation of aphasia.

**Keywords:** sensory aphasia, Boston Aphasia Diagnostic Test (BDAE), speech and language rehabilitation, reading.

## UVOD

Afazija je stečeni jezički poremećaj, najčešće uslijed moždanog udara, koji utiče na društveno funkcionisanje i kvalitet života osobe sa afazijom, kao i na kvalitet života njegove porodice [1]. Oštećenjem temporalnog dijela kore velikog mozga koja je odgovorna za razumijevanje govora i jezika javlja se senzorna afazija. Sinonimni nazivi za ovu vrstu afazije su: akustička afazija, receptivna afazija, najčešći naziv je fluentna afazija. Za senzornu afaziju je karakteristično da pacijent može tečno ali nepovezano da produkuje govor, ali isti slabo ili nikako ne razumije, narušena je repeticija i imenovanje, prisutan je poremećaj fonološke diskriminacije i pamćenja fonološkog redoslijeda riječi, disnomija i anomija. Pisanje i čitanje su obično oštećeni, govor je gramatičan, ali nedostaju mu semantički značajne riječi. Ovi pacijenti nemaju uvid u svoj poremećaj i smatraju da im je jezik neoštećen. Stepen težine govorno-jezičkog razumijevanja je obično u direktnoj srazmjeri sa stepenom moždanog oštećenja. Pacijenti sa dijagnostikovanim senzornom (Vernikeovom) afazijom predstavljaju izazov za zdravstvene radnike. Ova vrsta afazije nerijetko se može pogrešno tumačiti kao psihijatrijski poremećaj [2].

Rehabilitacija afazije zavisi od lokalizacije, težine i obima moždanog oštećenja te dužine i intenziteta rehabilitacije, starosti pacijenta, motivacije, podrške porodice i okruženja, materijalnih uslova i mnoštva drugih okolnosti. Savić G. i saradnici [3] su ispitivali 135 bolesnika sa prisutnim govorno-jezičkim poremećajima u prva dva mjeseca nakon moždanog udara subtestom procjene razumijevanja govora Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Našli su da je sposobnost auditivnog razumijevanja imenovanih slika u prosjeku 61,5%; auditivnog razumijevanja imenovanih dijelova tijela 66,55%; razumijevanja izgovorenih naloga 59,11%; razumijevanja kompleksnog ideacionog materijala 51,91%. Najbrojniji pacijenti uzorka su bili pacijenti sa lezijama lijeve velikomoždane hemisfere koji su ujedno postigli i najslabije rezultate. Najzastupljenije

su bile lezije lijeve hemisfere lokalizovane: frontotemporalno, frontoparijetotemporalno, parijetotemporalno, temporalno, „zone irigacije arterije cerebri medije (ACM)”, temporookcipitalno, frontoparijetalno, frontalno i u insuli. Zaključili su da rezultati auditivnog razumijevanja govora i jezika zavise od lokalizacije moždane lezije. Bolesnici sa oštećenjem temporalnog režnja izolovano ili u kombinaciji sa oštećenjima susjednih regija postigli su najslabije rezultate [3]. Metodologija se zasnivala na praćenju uspješnosti rehabilitacije tokom četiri mjeseca. Procjena uspješnosti vršena je Bostonskim dijagnostičkim testom za afazije (BDAE) [4]. Tokom rehabilitacije pacijenta najviše smo se oslanjali na djelimično očuvanu sposobnost čitanja što nije specifično za ovaj tip afazije. Pored logopedskih tretmana, pacijent je uz pomoć članova porodice i samostalno povezivao pročitani tekst sa slikama, predmetima i situacijama.

**Cilj rada** se bazirao na utvrđivanju rezultata govorno-jezičke rehabilitacije pacijenta N. N. sa prisutnom senzornom afazijom nastalom uslijed moždanog oštećenja izazvanog padom niz stepenice.

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent N. N. je star 48 godina, nezaposlen, oženjen, otac dvoje djece. Primljen je na rehabilitacioni tretman 20. 06. 2019. godine zbog posljedica povrede glave koju je zadobio 22. 05. 2019. godine prilikom pada niz stepenice. Rehabilitacioni tretman u našoj ustanovi prekinut je 28. 06. 2019. godine zbog neadekvatnog stanja svijesti, te nedostatka rehabilitacionog potencijala. CT glave na početku neurološkog liječenja je pokazao temporobazalno lijevo supratentorijalno u moždanom parenhimu hemoragičnu leziju, dijametra 40 mm, sa uskim perifokalnim edemom, te jednu sitnu dijametra 5 mm, te temporalno desno nekoliko grupisanih hemoragičnih lezija sa perifokalnim edemom, aproksimativnog AP dijametra 25 mm, uz kapsulu internu sočivastu hemoragičnu leziju dimenzija 19x8 mm i forontobazalno desno grupisane sitne hemoragične lezije na arealu dijametra 20 mm, sa perilezionim edemom.

Hospitalizovan je u Klinici za anesteziju UKC RS od 23. 05. 2019. do 17. 06. 2019. godine gdje je uključen na KMV i smješten u indukovanoj komu iz koje je isključen nakon tri dana. Pregledan je od strane neurohirurga koji nije indukovao hirurško liječenje. Od 06. 06. 2019. do 10. 06. 2019. godine je premješten na Kliniku za neurohirurgiju, ali je zbog pogoršanja opštег stanja ponovo vraćen u Kliniku za anesteziju. Kontrolni CT glave urađen je 27. 05. 2019. godine i bio je bez promjena u odnosu na prethodni CT. Zbog oštećenja govorno-jezičke komunikacije pacijent je upućen logopedu u ZZMR „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci u sklopu fizijatrijskog stacionarnog rehabilitacionog tretmana.

Dana 20. 06. 2019. godine pacijent N. N. prvi put dolazi u našu ustanovu na stacionarnu rehabilitaciju. U sklopu timskog pristupa rehabilitaciji dolazi na procjenu kod logopeda. Kod pacijenta je prisutan težak govorno-jezički poremećaj kako u modalitetu auditivnog razumijevanja govora, tako i gorovne ekspresije. Logoped postavlja Dg: Aphonia; Aphasio sensomotoria. Rehabilitacioni tretman u našoj ustanovi prekinut je 28. 06. 019. zbog neadekvatnog stanja svijesti i nedostatka rehabilitacionog potencijala.

Dana 13. 08. 2019. godine pacijent N .N. dolazi na nastavak rehabilitacionog tretmana. U sklopu timskog pristupa rehabilitaciji ponovno je izvršena logopedска procjena. Logopedskom procjenom kod pacijenta je utvrđen teži oblik govorno-jezičkog poremećaja dominantno u modalitetu auditivnog razumijevanja govora – Dg: Dysphasia sensoria. Auditivno razumijevanje jednostavnih naloga je oštećeno. Složene naloge ne razumije. Auditivno ne razlikuje imenovane predmete iz okruženja i dijelove tijela. Na postavljena pitanja neadekvatno odgovara, ista ne razumije. Odgovori su praćeni čestom upotrebom neologizama i perseveracija. Logopedска procjena je izvršena putem Bostonskog dijagnostičkog testa za afazije i rezultati su prikazani na Tabeli br.1.

Specifičnost ovog pacijenta je u tome da je logopedskom procjenom utvrđeno da je sposobnost čitanja riječi djelimično očuvana. Na subtestu čitanja riječi uspješnost je bila 70%, a uspješnost čitanja rečenica bila je 40%. Ova djelimično očuvana sposobnost je iskoristena za dodatnu motivaciju pacijenta za tretman. Značajan doprinos u poboljšanju govorno-jezičkih sposobnosti dala je porodica pacijenta koja je redovno uključivana u tretman prema uputama dobijenim od logopeda, te sama motivacija i zainteresovanost pacijenta za oporavak.

Dana 13. 09. 2019. godine pacijent N. N. napušta našu ustanovu. Nakon provedenog tretmana govorno-jezički status je poboljšan. Auditivno prepoznavanje jednostavnih naloga je znatno bolje u odnosu na početni period rehabilitacije. Auditivno postiže bolji uspjeh prilikom prepoznavanja imenovanih predmeta iz okruženja i dijelova tijela. Repetitivni govor i verbalne automatizme bolje produkuje. I dalje je česta upotreba neologizama. Pacijentu su dati savjeti i upute o nastavku tretmana u krugu porodice. Tom prilikom su porodicu date upute i savjeti, te adekvatan radni materijal u kom su korišteni pisani tekstovi praćeni ilustracijama koje je pacijent samostalno povezivao sa slikama, predmetima i situacijama iz svog okruženja.

Dana 02. 10. 2019. godine pacijent N. N. dolazi na nastavak logopedskog tretmana kao eksterni pacijent. Kontrola je izvršena pomoću BDAE testa, te je auditivno razumijevanje govora značajno poboljšano u odnosu na početni period rehabilitacije, kako u modalitetu razumijevanja, tako i u modalitetu gorovne ekspresije. U prilogu su rezultati BDAE testa u tabeli br. 1.

Dana 28. 10. 2019. godine je prošlo više od 5 mjeseci od povrede i 2,5 mjeseca od uključivanja u logopedski tretman (13. 08. 2019. godine). Pacijent N. N. je postigao značajan napredak u svim segmentima govorno-jezičke restitucije u odnosu na početak rehabilitacije.

**Tabela 1. Rezultati Bostonskog testa za ispitivanje afazije(BDAE test)**  
**Table 1.Results of Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) test**

Subtestovi BDAE	Maksimalno mogući rezultat	Hronološki prikaz postignutih rezultata na BDAE izraženih u bodovima i %				% poboljšanja
		Početni rezultati		Završni rezultati		
Datum testiranja		20.06. 13.08. 02.10. 28.10.				
Auditivno razumjevanje govora						
Razlikovanje riječi	72	0	12	64	68	+ 94.44
Razlikovanje dijelova tijela	20	0	12	19	19	+ 95,00
Izvršavanje naloga	15	0	3	9	12	+ 80,00
Kompleksni ideacioni materijal	12	0	0	3,5	4	+ 33,33
Oralna spretnost						
Neverbalna	12	0	5	9	11	+ 91.66
Verbalna	14	0	3	9	12	+ 85.71
Automatizmi na govornim sekvencama	8	0	1	6	7	+ 87.50
Recitovanje, pjevanje, ritam	6	0	0	0	1	+ 16.66
Ponavljanje						
Riječi	10	0	2	7	8	+ 80.00
Rečenica a) velike vjerovatnoće b) male vjerovatnoće	8	0	0	0	1	+ 12.50
	8	0	0	0	1	+ 12.50
Imenovanje						
Imenovanje na postavljena pitanja	30	0	0	7	16	+ 53.33
Imenovanje slike	114	0	32	69	69	+ 60.52
Imenovanje kategorije životinja	18	0	1	8	11	+ 61.11
Razumijevanje pisanih jezika						
Razlikovanje simbola i riječi	10	0	2	8	9	+ 90.00
Prepoznavanje riječi	8	0	0	6	7	+ 87.50
Razumijevanje oralnog spelovanja	8	0	0	7	8	+ 100.00
Usaglašavanje pisanih riječi i slika	10	0	5	9	10	+ 100.00
Razumijevanje rečenica i pasusa	10	0	0	3	5	+ 50.00
Pisanje						
Mehanizam pisanja	5	0	0	2	4	+ 80.00
Serijsko pisanje	51	0	0	49	51	+ 100.00
Diktat riječi	10	0	0	5	8	+ 80.00
Diktat spelovanjem	10	0	0	6	8	+ 80.00
Pisanje imenovanih slika	10	0	0	4	8	+ 80.00
Narativno pisanje	5	0	0	0	2	+ 40.00
Diktat rečenica	12	0	0	6	11	+ 91,66

**DISKUSIJA:**

Rezultati vidljivog napretka prikazani u Tabeli br.1 su u skladu sa nalazima Mare L. Goodman (2016) koja je prikazala uzorak od 108 pacijenata sa afazijom u hroničnoj fazi oporavka, a koji su učestvovali u različitim oblicima liječenja afazije u dužem vremenskom periodu. Autorka je našla da su stope promjene bile najveće u početnim periodima rehabilitacije (između 3 mjeseca i dvije godine), a poboljšanje je bilo najveće kod osoba sa afazijom umjerenog stepena [5].

**LITERATURA:**

- Husak Ryan S. JOINT DECISION-MAKING IN MARRIED COUPLES AFFECTED BY APHASIA.University of Kentucky, 2018. Theses and Dissertations--Rehabilitation Sciences. 48. [https://uknowledge.uky.edu/rehabsci\\_etds/48](https://uknowledge.uky.edu/rehabsci_etds/48)
- Lukman F Owolabi, Muzzamil M Yakasai.Stroke-related Wernicke's Aphasia Mistaken for Psychosis: A Case Report. Journal of Medicine in the Tropics. 2011; 14:1: 83-85.
- Savić G, Iriškić A, Đurić D, Buzadžija V. LOKACIJA LEZIJE I RAZUMIJEVANJE GOVORA BOLESNIKA NAKON MOŽDANOG UDARA. Timočki medicinski glasnik. 2013;38(3):112-118.
- Mara L. Goodman. LONG-TERM RECOVERY IN APHASIA. Electronic Thesis masters University of Arizona,2016. USA dostupno na <https://repository.arizona.edu/handle/10150/620715>

**ZAKLJUČAK:**

Dobrom procjenom govorno-jezičkog statusa, dobrom planiranjem rehabilitacije, kontrolnim praćenjem toka rehabilitacije, podsticanjem, motivisanosti pacijenta, te uključivanjem porodice u rehabilitaciju uz korištenje specifičnosti posljedica kao što je djelimično očuvanje sposobnosti čitanja, u ovom prikazu slučaja postignuti su dobri rezultati u rehabilitaciji afazije.

## UPUTSTVO SARADNICIMA (inovirana verzija 2020. god.)

**Timočki medicinski glasnik** objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku 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 a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

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 veb sajtu, ICMJE: [www.icmje.org](http://www.icmje.org), kao i na [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://www.tmg.org.rs/saradn.htm)

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)), skeniranim potpisima svih autora članka.

Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju-uobičajeno dva recenzenta. Zbornici radova u supplementima se ne recenziraju. 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.

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvaćen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs) i stampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora**, koja

iznosi četiri hiljade dinara (4000 RSD) na tekući račun.

**Tekući račun: 205-167929-22  
Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar;  
svrha: obrada materijala za TMG.**

### TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi i to dvojezično (počevši od volumena 45), na srpskom (poželjno cirilica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@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 treba umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatljeni formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i png.

### VRSTE I OBIM RUKOPISA

Posle naslova svih vrsta članaka sledi **Sažetak** – Summary (do 300 reči) i **ključne reči** - key words (3 do 8).

**Originalni rad** je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. **Sastavni delovi rada su:** a) **uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda); b) **materijal i metode**; c) **rezultati**; d) **diskusija**; e) **zaključak**; f) **literatura**. Dužina teksta je ograničena na 3500

reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

**Pregledni članak (Review article)** obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. **Sastavni delovi rada su:** a) **uvod**-(cilj preglednog rada kao poslednji pasus uvoda); b) **tekst pregleda literature o problemu, sa podnaslovima;** c) **zaključak;** d) **literatura.** 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. **Sastavni delovi rada su:** a) **uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda); b) **prikaz bolesnika;** c) **diskusija** i d) **zaključak.** Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavlje metodologija i rezulati rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora

**Člancima iz istorije medicine** i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica). Ovi i dole navedeni članci nemaju propisanu strukturu, kao originalni radovi, prikazi slučajeva i pregledni članci. Objavljaju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitim medicinskim sastanakom, 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 dogовору са redakcijom objavljaju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta.** Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti

zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

**ETIČKA SAGLASNOST.** Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisano pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

**AUTORSTVO.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovo kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA.** Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO (Submission Letter) kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa“. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi,

Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

**PLAGIJARIZAM.** Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveri na plagijarizam/autoplajgijarizam preko SCIndeks Assistant -Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajgijarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

**SKRAĆENICE.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, SIDA, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u sažetku, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**ZAHVALNICA.** Navesti sve saradnike koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoći u pisanju rada ili rukovode odelenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

### PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada, 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;

**Obavezno je dostaviti:**

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**, najbolje do 300 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak **originalnih radova** treba da sadrži: Uvod (u poslednjoj rečenici navesti cilj), **Materijal i metode, Rezultate i Zaključke rada**. Svaki od navedenih segmenta pisati na početku rečenice boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti)

statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. **Za prikaze bolesnika sažetak** treba da ima sledeće delove: **Uvod** (u poslednjoj rečenici navesti cilj), **Prikaz bolesnika, Zaključak**. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

**U sažetku 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. **Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova** a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na web sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Slедећи deo svih radova je **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.

**MATERIJAL I METODE RADA** (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojne istorije bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

**REZULTATE** (sa istoimenim **BOLDIRANIM** pod-naslovom) prikažite 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.

**ZAKLJUČAK** (sa istoimenim podnaslovom) treba dati u posebnom poglavљu.

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. Legendum staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštре 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.

## NAVODENJE LITERATURE

**LITERATURA.** 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 nabrala prvih 3 do 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. 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. Efect 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 spectroscopic 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>

**NAPOMENA.** Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa.

Za sve dodatne informacije, molimo da se обратите на dole navedenu adresu i e-mail.

**ADRESA REDAKCIJE**

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

e-mail: [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)  
Internet adresa: <http://www.tmg.org.rs/>

RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2019

Bastać Dušan	Mitrović Predrag
Belesnin Branko	Mitrović Slobodan
Biočanin Vladimir	Mladenović Zorica
Bjelaković Goran	Nikolić Maja
Bogavac Mirjana	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejčić Tatjana
Ćuk Vladimir	Pešić Srđan
Cvejić Vesna	Radojčić Ljiljana
Cvetković Zorica	Ranković Žarko
Čvorović Vojkan	Romić Predrag
Čvorović Ljiljana	Runić Slobodan
Dikić Đorđević Ana	Saravolac Siniša
Dimitrijević Milovan	Šijački Ana
Đorđević Nataša	Spalević Ljiljana
Đorđević Vidojko	Srzentić Snežana
Golubović Zoran	Stančić Ivica
Ignjatović Mile	Suvajdžić Vuković Nada
Ilić Vekoslav	Tirmenštajn-Janković Biserka
Jakovljević Vladimir	Todorović Jelisaveta
Jelenković Bratimirka	Trbojević Božo
Joksimović Zoran	Vasiljević Mladenko
Jozić Tanja	Veljković Radovan
Kocić Gordana	Vučetić Dušan
Krstić Zoran	Žigić Dane
Manojlović Snežana	Živić Saša
Martinović Žarko	Živković Zorica
Micić Dragan	Živojinović Vesna
Milenković Branislava	



Egon Šile  
*Krumlov - Kuće obliku polumeseca*  
(Mali grad V), 1915.  
Ulje na platnu  
Muzej Izraela, Jerusalim

kontura. Šileova dela sve više su odisala senzalnošću, ekscentrično, a njegova dela percepirana kao uznemirujuća. Njegovi aktovi svakako su odisali izražajnom seksualnošću, ali se u njima mogla osetiti doza melanolije i anksioznosti, osećanja koja su bila sastavni deo umetnikovog života.

Bežeći od „konzervativnog i klasutrofobičnog“ Beča, 1911. godine Šile se odselio u Češki Krumlov u Češkoj, rodni grad svoje majke. Vrlo brzo se ispostavilo da mala sredina kao što je Češki Krumlov nije bila spremna za eksplisitni izraz i ekscentrično ponašanje mladog umetnika i njegove ljubavnice. Njihov stil života, kao i navodna činjenica da je zapošljavao tinejdžerke kao modele, ali i sama njegova umetnost izazivali su nezadovoljstvo stanovnika i vrlo brzo bili su primorani da se odsele. Ipak, ovaj grad predstavljaо je inspiraciju za mnoga dela. Pored ljudske figure koja je predstavljala srž njegovog opusa, slike gradova važan su segment u njegovom radu. Iako gotovo uvek bez ljudi, ova dela veoma su slična njegovim portretima i aktovima – ptičja perspektiva koju možemo primetiti kod većine predstava gradova vrlo je slična njegovoj tendenciji da svoje modele slika viđene odozgo.

Poslednja godina Velikog rata donela je Šileu veliki uspeh – pedeset njegovih dela bilo je prihavaćeno na godišnjoj izložbi Bečke secesije čime mu je dato centralno mesto na izložbi. Nažalost, iste godine do Beča je stigao Španski grip koji je do tada već odneo 20 miliona života i u oktobru, u razmaku od svega tri dana, ovoj užasnoj bolesti podlegli su Šileova trudna žena kao i sam Šile.

Iako je imao svega 28 godina kada je umro i svega 10 godina aktivnog stvaralaštva, Šile je iza sebe ostavio veliki broj slika i crteža. Ipak, ono što je možda još značajnije, on je bio ključna ličnost ekspresionizma sa početka 20. veka i njegova dela utiče na mnoge umetnike, na njihove inovativne pristupe umetnosti kao i na pojavu novih stilova koji su obeležili drugu polovicu prošlog veka.

Ada Vlajić  
Istoričar umetnosti

Poznat po svom ogoljenom eroticizmu prožetom razmišljanjima o smrti, Egon Šile jedan je od najuticajnijih bečkih umetnika sa početka 20. veka. Njegov umetnički talenat i ljubav prema umetnosti, pre svega prema crtanju počeli su da se razvijaju veoma rano i još kao dete je dosta vremena provodio crtajući i skicirajući vozove kojima je bio faciniran što je njegovog oca, upravnika železničke stanice, dovodilo do ivice razuma.

Nakon smrti oca, starateljstvo nad petnaestogosdošnjim Egonom preuzeo je njegov ujak koji je prepoznao njegov talent i usmerio ga ka umetničkom usavršavanju. Prestižna Akademija likovnih umetnosti u Beču pokazala se previše rigidnom i konzervativnom za progresivne stavove mladog umetnika, te je istu napustio nakon tri godine. Umesto tradicionalne škole, veliki uticaj na Šilea imao je istaknuti bečki umetnik Gustav Klimt koji ga je upoznao sa savremenom umetničkom scenom, modelima i mecenama. Klimtov uticaj prepoznatljiv je posebno u Šileovim ranim delima, dok je ljubav prema ženama koje zauzimaju posebno mesto u opusima oba umetnika očigledna.

Nakon što je napustio Akademiju upoznavši se sa novim umetničkim trendovima koji su osvajali Evropu i njegov umetnički izraz postao je hrabriji, njegove figure sve više iskrivljene prelomljenih kontura. Šileova dela sve više su odisala senzalnošću, ekscentrično, a njegova dela percepirana kao uznemirujuća. Njegovi aktovi svakako su odisali izražajnom seksualnošću, ali se u njima mogla osetiti doza melanolije i anksioznosti, osećanja koja su bila sastavni deo umetnikovog života.