

# A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE  
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME  
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-  
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-  
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I AESKULAPOM, HIGI-  
JOM I PANACEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA  
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU  
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM  
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI...

**INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA \* INDEXED IN SCINDEKS BETA \* COBISS.SR-ID 8421890 \* ISSN 0352-4825**

Glavni i odgovorni urednik:

**Milorad Pavlović**

Urednici:

**Saša Grgov  
Zoran Anđelković  
Vladimir Marković  
Miomir Prokopović.**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,  
Dragan Jovanović,  
Radomir Mitić,  
Jasmina Zdravković,  
Tomislav Tasić,  
Irena Ignjatović,  
Suzana B. Mitić,  
Svetislav Krstić,  
Zoran Janković,  
Sekula Mitić,  
Nenad Zdravković,  
Goran Mladenov,  
Vanja Ilić.**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)  
Dušan Mitrović (Beograd)  
Biljana Radovanović-Dinić (Niš)  
Stojanka Arsić (Niš)  
Milorad Mitković (Niš)  
Miodrag Damjanović (Niš)  
Sanja Mitrović (Beograd)  
Stojan Radić (Niš)  
Desimir Mladenović (Niš)  
Željko Miković (Beograd)  
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)  
Sanja Milenković (Zemun)  
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)  
Boris Kamenov (Niš)  
Svetozar Krstić (Beograd)  
Svetozar Damjanović (Beograd)  
Vlada Kostić (Beograd)  
Ivan Stefanović (Niš)  
Dejan Petrović (Kragujevac)  
Nevena Kalezić (Beograd)  
Milan Stanković (Niš)  
Goran Cvetanović (Leskovac)  
Dragan Stojanov (Niš)  
Mirjana Miljković (Leskovac).**

Tehnički urednik:

**Čedomir Đorđević**

Štampa: **SVEN - Niš**  
Tiraž: 300

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs i sldle@open.telekom.rs

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac



# SADRŽAJ CONTENTS

## ORIGINALNI RADOVI

### ORIGINAL ARTICLES

#### 1. Peritonealna diijaliza

Peritoneal dialysis

*Stojan Stojanović, M. Sokolović*

#### 9. Srčana insuficijencija u ordinaciji izabranog lekara, značaj dodatne dijagnostike za postavljanje dijagnoze - prikaz slučaja

Cardiac insufficiency in the chosen doctor's office, the importance of additional diagnostics for diagnosis - case report

*Danijela Ćirić, T. Stanulović, D. Mitrović*

## REVIJALNI RADOVI

### REVIEW ARTICLES

#### 15. Kako tretirati *Helicobacter pylori* infekciju u našoj sredini nakon Maastricht V konsenzusa

How to treat *Helicobacter pylori* infection in our environment after Maastricht V consensus

*Saša Grgov, B. Radovanović-Dinić, S. Tešić Rajković, T. Tasić, I. Grgov*

#### 21. Zajedničke karakteristike i specifičnosti različitih tipova spondiloartritisa

Common characteristics and specifics of different types of spondyloarthritis

*Nataša Zdravković, N. Zdravković, M. Stojanović*

#### 25. Etičnost informacione tehnologije u kliničkoj i radiološkoj praksi

Ethics information technology in clinical and radiology practice

*Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, D. M. Pavlović, N. Babić, L. M. Pavlović*

## ODABRANI RADOVI

### SELECTED ARTICLES

#### 31. Etiologija balkanske endemske nefropatije

Ethiology of Balkan endemic nephropathy

*Stevan M. Glogovac, M. Prokopović, Z. Dimitrijević, M. Stojanović, K. Paunović, D. Tasić, T. Vrečić, M. Pavlović, R. Babić, M. Kitanović, B. Mitić*

#### Uputstvo autorima

Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

## PERITONELNA DIJALIZA

Stojan Stojanović, M. Sokolović

Centar za dijalizu sa nefrologijom, Opšta bolnica Leskovac

## SAŽETAK

Peritonealna diijaliza (PD) je jedna od dve moguće metode lečenja bubrežne slabosti u terminalnom stadijumu. Ona ima prednost kao prva metoda u oko 30% slučajeva. Pre svega kod mladih, osoba sa kardiovaskularnim komplikacijama, dijabetičara i starijih osoba, kao i onih koji imaju aktivan način života i ne mogu biti zavisni od dijaliznog centra.

U ovom radu prikazani su važni klinički aspekti, prednosti, mane, moguće komplikacije lečenja PD. Razvoj novih biokompatibilnih rastvora za PD, kao adekvatan izbor metode lečenja značajno smanjuje morbiditet i mortalitet i poboljšava kvalitet života i preživljavanje bolesnika.

Ključne reči: PD, APD, komplikacije, peritonitis

## SUMMARY

Peritoneal dialysis (PD) is one of two possible methods for the treatment of kidney weakness in the terminal stage. It has the advantage of being the first method in 30% of cases. First of all, amongst young people, people with cardiovascular complications, diabetics and elderly people, as well as those who have an active lifestyle and can not be dependent on the dialysis center.

In this paper, important clinical aspects, advantages, disadvantages, possible complications of PD treatment are presented. Development of new biocompatible solutions for PD as well as an important choice of treatment method significantly reduces morbidity and mortality and improves the quality of life and survival of patients.

Key words: PD, APD, complications, peritonitis

## UVOD

Bubrežna slabost se odlikuje nemogućnošću bubrega da izbace toksine iz organizma, višak tečnosti, i uspostave odgovarajuću acido baznu ravnotežu i održavaju homeostazu organizma.

Bubrežna slabost može biti hronična i akutna.

Akutna bubrežna insuficijencija je klinički sindrom progresivnog i brzog smanjenja bubrežne funkcije, pa dolazi do brzog porasta azotnih materija, oligurije, anurije.

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je sindrom koji nastaje usled progresivnog, postepenog, ireverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije, smanjenja glomerulske filtracije do konačnog stadijuma uremije.

Kada bolest dođe do terminalne faze neophodno je lečenje dijalizom, ona preuzima deo funkcije bubrega i uklanja otpadne materije i tečnost.

Dve su metode veštačke zamene bubrežne funkcije - peritonealna i hemodijaliza.

Peritonealna dijaliza je metoda starija od hemodijalize čiji razvoj je krenuo u drugoj polovini 20. veka.

Još u antičko vreme u Starom Rimu i kasnije, kao terapija za detoksikaciju orgnizma, za uremiju (grčka reč za trovanje urinom, „urin u krvi“) korišćena je terapija znojenjem, topla kupatila, puštanje krvi i enema (klistir).

Za osnivače peritonealne dijalize smatraju se engleski lekari Hales i Warrick. Oni su 1744. godine 50-togodišnjoj bolesnici s ascitesom ispirali trbušnu šupljinu mešavinom vode i vina, u odnosu 50:50, i tako postavili temelje savremene peritonealne dijalize.

Prvu peritonealnu dijalizu na uremičnim bolesnicima izveo je nemački lekar Georg Ganter 1923. godine na univerzitetu u Wurtzburgu. Između 1924. i 1938. medicinski timovi iz Nemačke i SAD-a izvodili su redovno ponavljane ili intermitentne peritonealne dijalize dokazu-

jući da takva procedura može poslužiti kao zamenjena za normalnu bubrežnu funkciju.

### Indikacije za peritonealnu dijalizu

**Apsolutne indikacije** - bolesnici u terminalnom stadijumu uremije koji su kardiovaskularno nestabilni, bolesnici kod kojih je iscrpljena mogućnost vaskularnog pristupa, bolesnici sa urođenim ili stečenim poremećajima koagulacije krvi.

**Relativne indikacije** - bolesnici koji su na listi za transplantaciju bubrega, sa HIV infekcijom, kod bolesnika kod kojih postoji aktivan način života, koji ne mogu da uklope svoje radne obaveze i životne navike u raspored hemodijalize (škola, zaposleni), bolesnici starije životne dobi. Važnu ulogu ima i udaljenosti centra za hemodijalizu.

Takođe je indikovana kod slabosti jetre, dekompenzovane ciroze jetre, kod akutnog zapaljenja pankreasa, trovanja salicilatima i barbituratima, psorijaze i kod nekih metaboličkih poremećaja.

**Kontraindikacije – apsolutne** - povrede trbuha, intraabdominalne priraslice, regionalni peritonitis i aktivna zapaljenjska oboljenja creva.<sup>5</sup>

**Kontraindikacije - relativne** - oštećenja trbušne maramice nakon operativnih zahvata, postojanje komunikacija između trbušne i grudne šupljine, hernije ili stome na trbuhu, pothranjenost, izražena gojaznost, trudnoća, nesarađnja i nemotivisanost bolesnika.<sup>5</sup>

U osnovi peritonealne dijalize je sposobnost peritoneuma da funkcioniše kao polupropustljiva membrana, kroz koju se procesima osmoze i difuzije izbacuju toksini i višak tečnosti iz organizma.<sup>11</sup>

Površina peritoneuma iznosi 1,7 -2,1 m<sup>2</sup> i zavisi od anatomskih karakteristika osobe. Efikasna površina zavisi od same površine i protoka krvi kroz peritoneum.

**Peritoneum** – visceralni i parijetalni, sastoji se od sloja mezotelnih ćelija i submezotelnog vezivnog tkiva ispod njega, koje je bogato krvnim i limfnim sudovima.

Endotel peritonealnih kapilara ima tri vrste pora: ultramale - koje čine transcelularni akvaporinski kanali, (može proći samo voda); male pore - koje čine procepi između endotelnih ćelija - omogućuju difuziju rastvorenih materija (ureje, kreatinina, glukoze); i velike pore (kojih je malo) one dozvoljavaju prolaz velikih molekula (belančevina).<sup>5, 11</sup>

Upravo ove karakteristike peritonealne membrane omogućuju razmenu tečnosti i toksina između krvi i dijalizata.

U poređenju sa hemodijalizom, peritoneumska dijaliza je tehnički veoma jednostavna procedura, koju nakon edukacije pacijenti ili njihova rodbina mogu obavljati u kućnim uslovima sa minimumom uslova (mogućnost održavanja higijene, prostorija namenjena za tu svrhu, voda, struja).<sup>3, 4</sup>

Da bi se obavljala peritonealna dijaliza neophodno je uspostaviti pristup (plasirati kateter) kroz koji se uliva rastvor za dijalizu u peritoneumsku šupljinu. Nakon što odstoji neko vreme dijalizat se izliva i njime se eliminiše deo otpadnih proizvoda metabolizma (uremijskih toksina) i viška telesne vode.

Peritoneumski kateter treba da bude izrađen od inertnog materijala (silikon, poliuretan), trajan, pouzdan, lak za postavljanje i vađenje.

Najčešće se koristi Tenckhoffov kateter sa dva dakronska mufa u koje urasta okolno tkivo, time se postiže stabilan položaj katetera, sprečava prodor bakterija u trbušnu šupljinu i propuštanje dijaliznog rastvora oko katetera.<sup>9</sup>

Peritoneumski kateter se plasira operativno - klasičnom laparotomijom, ili ređe laparoskopskom metodom. Ukoliko je razlog postavljanja katetera akutna bubrežna insuficijencija može se postaviti i na slepo, pomoću Tenckhoffovog troakara ili Seldingerovom tehnikom.<sup>6-8</sup>

Kateter se postavlja na strani dominantne ruke, na mestu koje nije izloženo pritisku i koje omogućava lako održavanje lične higijene.

Savetuje se, ukoliko je moguće, da se početak dijalize odloži bar tri i više nedelja, time se ubrzava zarastanje rane i smanjuje mogućnost kom-



plikacija (infekcije, propuštanja dijalizne tečnosti i razvoj hernije).

Ukoliko stanje pacijenta zahteva dijalizu odmah nakon postavljanja katetera, onda započeti lečenje manjim volumenom rastvora za dijalizu i to u ležećem položaju (kako bi pritisak tečnosti na trbušni zid bio što manji) ili se koristi automatska peritoneumska dijaliza (APD).

Toaletu izlaznog mesta katetera treba svakodnevno, pri čemu je vrlo važno pacijenta i osobe iz njegovog okruženja upoznati sa principima asepsa i tehnikom održavanja toaleta (antibakterijski sapun, mlaka voda ili rastvor hlorheksidina).

Sama peritonealna dijaliza kao metod lečenja ima svoje varijacije (modalite), koji imaju svoje podvarijacije čime se omogućuje širok spektar mogućnosti - modaliteta za lečenje.

Određivanje modaliteta je individualno i zavisi od mogućnosti, potreba, navika i uslova života pacijenta. Aktivnu ulogu u odabiru modaliteta lečenja ima pacijent i njegova porodica.

Intermitentna peritoneumska dijaliza obavlja se u bolničkim uslovima. Primenuje se kod slepih, nepokretnih, pacijenata sa neadekvatnim higijenskim uslovima života i pacijenata bez podrške porodice ili bez raspoložive patronažne službe.

Kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza obavlja se u kućnim uslovima, najčešće četiri puta dnevno sedam dana u nedelji. Bolesnici samostalno ili uz pomoć osoba koje im pomažu vrše izmene rastvora. Nisu vezani za aparat i mogu da budu aktivni tokom procesa dijaliziranja.

Automatska peritoneumska dijaliza (APD) obavlja se u kućnim uslovima, tokom noći, dok pacijent spava unapred programirani aparat (cycler) u određenim ciklusima puni i prazni trbušnu šupljinu. Cikler sam kontroliše vreme izmene. APD omogućuje bolju ultrafiltraciju tečnosti, jer se duže održava osmotski gradijent između tečnosti u trbuhu i krvi u kapilarima peritoneuma. Ova metoda pogodnija je za osobe koje zbog svojih životnih i radnih navika ne mogu obavljati izmene tokom radnog vremena,

ili bolesnicima koji su zavisni od tuđe pomoći. Intraperitonealni pritisak u ležećem položaju u kojem se obavlja dijaliza je niži, pa je APD pogodnija za lečenje bolesnika s komplikacijama nastalim usled povećanog intraabdominalnog pritiska (kila, propuštanje dijalizata). Ovaj modalitet omogućava veći volumen dijalizne tečnosti radi poboljšanja klirensa uremijskih materija.

Varijacije APD su kontinuirana ciklička peritonealna dijaliza (CCPD), optimizirana ciklična peritonealna dijaliza (OCPD), noćna intermitentna peritonealna dijaliza (NiPD), plimna (tidal) APD.

Asistirano peritoneumsku dijalizu mogu izvoditi članovi porodice, patronažne medicinske sestre i sestre iz gerontoloških centara.

### Rastvori za lečenje PD

Kese sa rastvorima za PD se pomoću spojnice povezuju na per. kateter i ulivaju prema predviđenoj preskripciji, koja je individualna za svakog pacijenta, a zavisi od njegovog opšteg stanja, vrednosti uremijskih toksina, elektrolitnog statusa, viška tečnosti, moguće malnutricije. Pre upotrebe, posebnim grejačima rastvore zagrejati na telesnu temperaturu.

Rastvori za PD sadrže elektrolite (natrijum, hlor, magnezijum, kalijum i kalcijum), pufere (laktat i/ili bikarbonat) i osmotski aktivne materije za otklanjanje viška tečnosti (glukoza, ikodekstrin). Najčešće se koriste glukozni rastvori u različitim koncentracijama (1.36%, 2.27% ili 3.86%). Što je veća koncentracija glukoze u rastvoru veća količina vode biće uklonjena iz krvi. Ove rastvore prate brojna neželjena dejstva jer se glukoza iz rastvora resorbuje i može dovesti do hiperglikemije i šećerne bolesti kod duže upotrebe, hiperinsulinemije, hiperlipidemije, u slučaju pregrevanja mogu da se stvore toksini od razgradnih produkata glukoze koji mogu uzrokovati oštećenje peritoneuma.<sup>11, 12</sup>

### Primer rastvora PHYSIONEAL

Aktivne supstance u 1.000 ml rastvora za peritonealnu dijalizu nakon mešanja (PHYSIONEAL).

| Glukoza u %                            | 1.36 | 2.27  | 3.86 |
|----------------------------------------|------|-------|------|
| glukoza monohidrat (g/l)               | 15.0 | 25.0  | 42.5 |
| glukoza, bezvodna (g/l)                | 13.6 | 22.7  | 38.6 |
| natrijum - hlorid (g/l)                |      | 5.38  |      |
| kalcijum - hlorid, dihidrat (g/l)      |      | 0.184 |      |
| magnezijum - hlorid, heksahidrat (g/l) |      | 0.051 |      |
| natrijum - hidro genkarbonat (g/l)     |      | 2.10  |      |
| natrijum – laktat rastvor (g/L)        |      | 1.68  |      |

Radi se na proizvodnji biokompatibilnih rastvora za PD.

Sve više u upotrebi je Ikodeksin. Veliki polimer glukoze (u koncentraciji od 7,5%) koji delujući kao primarni koloidni osmotski agens omogućuje postupnu i dugotrajnu ultrafiltraciju, a da se pri tome vrlo malo apsorbuje. Zbog svojih koloidnih svojstava, 7,5% Ikodeksinski rastvor vrši skroman osmotski pritisak samo 282 mOsmol/L u poređenju sa glukozom 1,36%, 2,27% i 3,86% (koji vrše osmotske pritiske od 345, 395 i 485 mOsmol/L). On je tri do pet puta efikasniji od 1,36% glukoze u smislu postignute UF ili ekvivalentan sa 3,86% rastvorom glukoze.<sup>14</sup>

Koristi se kod CAPD tokom noći ili kod APD preko dana kada se dijalizna tečnost dugo zadržava u trbuhu. Njegovo dejstvo se objašnjava velikom molekularnom veličinom i sporom apsorpcijom iz peritoneuma, čime se održava linearna UF tokom dugog boravka. Korišćenjem Ikodeksina postiže se povećanje UF i smanjuje pojava poremećaja lipida izazvanih glukozom.<sup>16, 17</sup>

Lečenje biokompatibilnim rastvorima za PD sa neutralnim pH ili manjim sadržajem razgradnih produkata glukoze, smanjuje oštećenje peritoneumske membrane i omogućava duže održavanje preostale bubrežne funkcije čime se značajno poboljšava preživljavanje bolesnika.<sup>12-15</sup>

Zbog mogućnosti reagovanja sa metalnim jonima (kalcijum, magnezijum) bikarbonat mora biti odvojen u posebnom odeljku kese i neposredno pre PD izmene otvara se spoj između ova dva odeljka da se rastvori pomešaju.

Rastvori sa aminokiselinama (1,1%) poboljšavaju nutritivni status bolesnika, pri tome suobezbeđuju jednako efikasnu ultrafiltraciju kao i glukozni 1,36% rastvori, ali se primenjuju samo

kod jedne izmene dnevno, jer mogu uzrokovati acidozu i pogoršati uremijsko stanje.<sup>37</sup>

Prilikom preskripcije dijalize bitno je znati kojoj vrsti transportera pripada peritoneum tog pacijenta. Prema brzini prelaska rastvorenih materija niske molekularne težine iz krvi u dijalizat mogu se razlikovati bolesnici sa sporim, prosečno sporim, prosečno brzim ili brzim tipom transporta kroz peritonealnu membranu.<sup>17,18</sup>

Za određivanje tipa transportera najčešće se koristi peritonealni ekvibracijski test (PET). Radi se određivanjem koncentracije glukoze i kreatinina u uzorcima dijalizata - neposredno nakon uliva dva litra 2,27% rastvora glukoze, nakon dva i četiri sata, nakon dva sata i u uzorku krvi. Odnos koncentracije kreatinina u uzorcima dijalizata i plazme, i koncentracija glukoze u dijalizatu u vremenu uzimanja uzorka prema koncentraciji neposredno nakon uliva, određuje vrstu transportera.<sup>17,18</sup>

Ultrafiltracija manja od 400 ml nakon četiri sata zadržavanja 3,86% rastvora glukoze u peritonealnoj šupljini ide u prilog slabe ultrafiltracijske sposobnosti peritoneuma i eventualnog postojanja komplikacija.<sup>19</sup>

U cilju procene uspešnosti lečenja dijalizom uveden je termin - adekvatnost dijalize. Ona se određuje formulom Kt/V, pri čemu je Kt klirens ureje koja je odstranjena u vremenu t, a V volumen ukupne telesne vode.<sup>20,25</sup>

Preporučeno je da ukupni Kt/V ureje iznosi najmanje 1,7, a nedeljni klirens kreatinina najmanje 45 L/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>21-25</sup>

Lečenje PD može biti praćeno komplikacijama. Najčešće su infekcije, komplikacije vezane za kateter ili povišen intraabdominalni pritisak, crvenilo, otok, bol, pojavu granulacionog tkiva i gnojni iscedak oko izlaznog mesta katetera upućuju na njegovu infekciju. Crvenilo, otok, bol duž subkutanog dela katetera ili gnojni iscedak koji se javlja spontano ili na pritisak na izlaznom mestu katetera upućuje na infekcije tunela. Infekcije rane mogu se javiti nakon plasiranja peritoneumskog katetera. Savetuje se profilaktična primena antibiotika 12h pre i posle plasiranja katetera.<sup>27</sup>

Održavanje toaleta izlaznog mesta je veoma važno kako bi se sprečio nastanak infekcije. Šivenje izlaznog mesta se ne savetuje, jer povećava rizik od infekcije. Kod sumnje na infekciju potrebno je uraditi bris izlaznog mesta katetera. Kako je najčešće uzročnik infekcije *Staphylococcus aureus* lečenje se odmah započinje cefalosporinima ili metoksazol-trimetoprimom. Dalje lečenje zavisi od nalaza antibiograma. Antibiotiku terapiju sprovoditi dve nedelje uz svakodnevno previjanje rane. U retkim slučajevima (rezistentne infekcije) kad terapija nije dala rezultate potrebno je izvaditi kateter.<sup>27</sup>

Peritonitis - jedna od najtežih komplikacija, čest uzrok morbiditeta, mortaliteta i odustajanja od daljeg lečenja PD-om (i prelaska na HD), može biti bakterijski, virusni, gljivični ili hemijski (lekovi, dezinfekciona sredstva). Prosečno se javlja jedna epizoda peritonitisa na dve do tri godine lečenja bolesnika PD.<sup>28,30</sup>

Kateter je ulazno mesto za infekcije. One se šire:

- Intraluminalno kroz lumen katetera. Uglavnom nastaje prilikom spajanja nove kese. Uzročnik - Gram-pozitivne bakterije kožne flore.
- Putem periluminalnog puta – širenje duž površine katetera. Uzročnici - *Staphylococcus aureus* ili *Pseudomonas*.
- Transmuralni put širenja - prelaz crevnih bakterija kroz zid creva kod divertikuloze, a ređe kod akutnog hirurškog abdomena ili malpozicije katetera. Teži za lečenje.
- Hematogeni put širenja - redak, (*Streptococcus* ili *Mycobacterium tuberculosis*).
- Ascendentni put širenja - kod zapaljenja u urogenitalnom sistemu.

Dijagnostički kriterijumi peritonitisa su bol u trbuhu i osetljivost trbušnog zida, povišena temperatura zamućena dijalizna tečnost sa brojem Le većim od  $0,1 \times 10^9/l$  (broj granulocita veći od 50%) i izolacija uzročnika u dijaliznoj tečnosti. Peritonitis značajno smanjuje ultrafiltraciju. Zato kod sumnje na peritonitis uzeti uzorak dijalizata za bakteriološku analizu i odmah započeti empirijsko antibiotsko lečenje<sup>27</sup> i to za gram ne-

gativne uzročnike kombinacija (cefalosporin treće generacije ili aminoglikozid), za gram-pozitivne (cefazolin, vankomicin).<sup>27</sup> Aplikacija antibiotika je intraperitonealna, intravenska i peroralna. Antibiotško lečenje treba da traje najmanje dve nedelje ili duže u slučaju manjeg odgovora na terapiju. Prilikom intraperitonealne primene antibiotika posebno obratiti pažnju na kompatibilnost sa peritonealnom tečnošću i na njihovu stabilnost u njoj:

- \* Cefazolin, tobramicin, kotrimoxazol i vankomicin su stabilni u PD rastvorima 24h;
- \* Amoxicilin, Cefepim, Ceftazidim i Imipenem su manje stabilni (6h) i moraju se koristiti pažljivo;
- \* Stabilnost Imipenema je samo 2h u Physionealu i 6h u Extranilu (žuta prebojenost rastvora).<sup>38</sup>

Ceftazidim je stabilan 24h u Extranealu, 12h u Physionealu 1.36% i 6h u Physionealu 3.86%.<sup>38</sup>

Na stabilnost antibiotika u dijaliznoj tečnosti utiče i temperatura, tako su ovi rastvori na temperaturi od 4°C mnogo duže stabilni nego na +37°C.

Kod relapsa ili gljivičnog peritonitisa potrebno je izvaditi peritoneumski kateter.

Otežano izlivanje ili ulivanje dijalizne tečnosti može biti posledica malpozicije ili začepljenja katetera fibrinom, omentumom, adhezijama ili drugim strukturama trbušne šupljine.<sup>29</sup> Začepljenje katetera fibrinom sprečava se heparinom (u dozi od 1000 - 2000 i.j./l rastvora).<sup>29,30</sup>

Propuštanje dijalizne tečnosti oko katetera ili kroz trbušni zid može nastati zbog jačeg napinjanja trbušnih mišića, (opstipacije, kašalj, fizički posao). U retkim slučajevima zahteva hirurško lečenje.<sup>31</sup>

Hernije su česta komplikacija kod lečenja PD, a nastaju zbog povišenog intraabdominalnog pritiska. Najčešće se javljaju u predelu ingvinuma, umbilikusa, ili u predelu katetera i ranijih operativnih rezova.

Hidrotoraks se može javiti zbog prelaska dijalizne tečnosti u grudnu duplju. U pleuralnom punktu se vidi nizak sadržaj belančevina i vi-



soku koncentracija glukoze. Ponekad je potreban privremeni prekida PD.<sup>32</sup>

Krvarenje je komplikacija koja se primenom minimalno invazivnih tehnika za pozicioniranje katetera sve ređe javlja.<sup>34</sup>

Protruzija mufa nastaje ukoliko se spoljašnji muf ostavi blizu izlaznog mesta ili ukoliko dolazi do čestih trakcija katetera.

Bolovi kod uliva tečnosti za dijalizu su česta pojava. Mogu se otkloniti ulivom manje količine tečnosti ili nepotpunim pražnjenjem između uliva, korišćenjem neutralnih rastvora, prelazom na APD.<sup>33</sup>

Hematoperitoneum predstavlja retku komplikaciju koja uglavnom nastaje zbog povrede peritoneuma kateterom, prilikom manipulisanja pri izvođenju procedure, retko zbog pritonitisa, malignih bolesti.<sup>34</sup>

Kod bolesnika na PD važan je pravilan unos tečnosti i održavanje „suve“ težine. Veći unos tečnosti i/ili mala ultrafiltracija mogu dovesti do kardiovaskularnog opterećenja i brojnih komplikacija.

Višak telesne tečnosti može se odstraniti smanjenjem unosa tečnosti, diureticima, primenom rastvora za PD s većim osmotskim dejstvom.

Peritonealna dijaliza je zbog gubitka belančevina dijalizatom (5-15g/24h) često praćena pothranjenošću. Zato je potrebno u ishrani povećati unos belančevina na 1,2g/kg.<sup>37</sup>

Za razliku od postupaka hemodijalize kod koje se detosikacija obavlja 2-3 puta nedeljno, otklanjanje štetnih materija kod peritonealne dijalize je kontinuirano i omogućava bolesnicima slobodniji život. Bolesnika treba naučiti da na pravi način vrši izmene, kontroliše krvni pritisak, telesnu težinu, količinu izlivena dijalizne tečnosti, redovno uzima terapiju, pazi na dijetu, vodi računa o izlaznom mestu katetera i obrati pažnju na simptome i znake infekcije.<sup>1,2</sup>

U Srbiji je oko 12% bolesnika sa terminalnom bubrežnom salbošću, koji se dijaliziraju peritonealnom dijalizom (u našem centru ovaj broj varira, ali je zadnjih godina stabilan i iznosi između oko 25%-30%), ovaj procenat takođe varira među zemljama. Zastupljenost APD kao

modaliteta lečenja peritonealnom dijalizom je relativno mala, pa bi u narednom periodu trebalo raditi na uvodjenju novih pacijenata na lečenje ovom metodom. Od komplikacija peritonitis predstavlja ozbiljan problem.

Pacijent tokom svog dugogodišnjeg lečenja može koristiti jednu, drugu ili obe metode lečenja dijalizom (hemodijalizu i peritoneumsku dijalizu) i može biti podvrgnut transplantaciji, nakon čega se lečenje dijalizom obustavlja. U slučaju gubitka funkcije transplantiranog bubrega bolesnici mogu nastaviti lečenje hemodijalizom ili peritoneumskom dijalizom.

**Tabela 1.** Ukupan broj lečenih bolesnika na PD program (Centar za dijalizu OB Leskovac)

| Godina    | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ukupno PD | 27   | 33   | 31   | 34   | 33   | 32   | 35   |
| CAPD      | 27   | 31   | 29   | 30   | 30   | 30   | 32   |
| APD       | 0    | 2    | 2    | 4    | 3    | 2    | 3    |

**Tabela 2.** Način izvođenja PD, broj/% bolesnika

|      | 4x2L % | 5x2L % | Ikodekstrin % |       | Aminokiseline |     | Asistirana PD |     |
|------|--------|--------|---------------|-------|---------------|-----|---------------|-----|
|      |        |        | CAPD          | APD   | CAPD          | APD | CAPD          | APD |
| 2010 | 17-63  | 10-37  | 20-74         | -     | -             | -   | -             | -   |
| 2011 | 23-74  | 8-26   | 21-67         | 2-100 | -             | -   | 1             | 1   |
| 2012 | 2-76   | 7-24   | 11-38         | 2-100 | -             | -   | 1             | 1   |
| 2013 | 23-73  | 8-27   | 11-37         | 4-100 | -             | -   | 1             | 1   |
| 2014 | 24-80  | 6-20   | 14-47         | 3-100 | -             | -   | 2             | 1   |
| 2015 | 26-87  | 4-13   | 16-53         | 2-100 | -             | -   | 2             | 1   |
| 2016 | 27-84  | 5-16   | 21-65         | 2-67  | 1             | -   | 2             | 1   |

**Tabela 3.** Komplikacije PD

| Godina                    | 2013            | 2014            | 2015            | 2016            |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Peritonitis*              | 3<br>(3 pacij.) | 6<br>(4 pacij.) | 5<br>(3 pacij.) | 8<br>(5 pacij.) |
| infekcija izlaznog mesta* | 2               | 1               | 4               | 2               |
| infekcija tunela*         | 0               | 2               | 2               | 2               |
| Curenje oko cevčice       | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Malfunkcija katetera      | 0               | 1               | 0               | 0               |
| Hernije                   | 0               | 1               | 0               | 1               |
| Drugo                     | -               | -               | -               | -               |
| Prelazak na HD            |                 |                 | 1               | 3+1Tx           |

**Tabela 4.** Smrtnost

| Godina                         | 2010    | 2011     | 2012 | 2013    | 2014 | 2015             | 2016          |
|--------------------------------|---------|----------|------|---------|------|------------------|---------------|
| Broj umrlih bolesnika          | 2       | 5        | 1    | 6       | 1    | 2                | 4             |
| Preživljavanje umrlih (meseći) | 16, 26  | 15 - 106 | 72   | 20 - 90 | 111  | 110, 100 (34 HD) | 2, 16, 59, 99 |
| Najčešći uzroci smrti          | CM chr. | CVi      | DM   |         |      |                  |               |

## Literatura

- Carvalho MJ, Rodrigues A. importance of residual renal function and peritoneal dialysis in anuric patients. in: Ronco C, Crepaldi C, Cruz DN (eds). Peritoneal dialysis – from basic concepts to clinical excellence. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2009;163:155-60.
- Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. Nephrol Dial Transplant 2005;20:396-403.
- Ravani P, Marinangeli G, Stacchiotti L, Malberti F. Structured pre-dialysis programs: more than just timely referral? J Nephrol 2003;16:862-9.
- Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. influence of a Pre-Dialysis Education Programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1842-7.
- Heimbürger O. Peritoneal physiology. in: Pereira BJG, Sayegh MH, Blake P (eds). Chronic kidney disease, dialysis and transplantation: a companion to Brenner and Rector's the Kidney. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:491-513.
- Cruz C. Access for Peritoneal Dialysis. in: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH (eds). Clinical nephrology, dialysis and transplantation. Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, 2004;1-17.
- Ash SR, Wolf GC, Block R. Placement of the Tenckhoff peritoneal dialysis catheter under peritoneoscopic visualization. Dial Transplant 1981;10:383-6.
- Zappacosta AR, Perras ST, Closkey GM. Seldinger technique for Tenckhoff catheter placement. ASAIO Trans 1991;17:13-5.
- Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. ASAIO Trans 1968;14:181-5.
- Buonocristiani U. Birth and evolution of the "Y" set. ASAIO J 1996;42:8-11.
- Witowski J, Jörres A. Peritoneal dialysis: a biological membrane with a nonbiological fluid. in: Ronco C, Crepaldi C, Cruz DN (eds). Peritoneal dialysis – from basic concepts to clinical excellence. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2009;163:27-34.
- Rippe B, Simonson O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. Kidney int 2001;59:348-57.
- Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Traaneus A et al. Bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. Kidney int 2001;59:1329-38.
- Williams JD, Topley N, Craig KH, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. Kidney int 2004;66:408-18.
- Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K, Bonzel KE, Fischbach M, John U et al. improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2003;14:2632-8.
- Fan SLS, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. Kidney int 2008;73:200-6.
- Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during longdwel exchanges. J Lab Clin Med 1979;93:246-56.
- Van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, Lamilia V, Covic A et al. ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: a clinical advice for prescription management by the ERBP working group. Available at <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2010/03/04/ndt.gfq100.full>. Accessed June 30th, 2010.
- Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. international Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit Dial int 2000;20:S5-21.
- Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney int 1985;28:526-34.
- Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. Perit Dial int 2006;26:520-2.
- National Kidney Foundation: NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000. Am J Kidney Dis 2000;37(Suppl 1):65-136.
- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R et al. EBP Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2005;(Suppl 9):24-7.
- Paniagua A, Amato D, Vonesh R, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2002;13:1307-20.
- Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective group. Kidney int 2003;64:649-56.
- Mandolfo S, Zucchi A, Cavalieri L, Oro D, Corradi B, imbaschiati E. Protein nitrogen appearance in CAPD patients: what is the best formula? Nephrol Dial Transplant 1996;11:1592-6.
- Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Clifford H et al. iSPD guidelines/recommendat-

- ions. Peritoneal dialysis-related infections. Recommendations: 2005 Update. *Perit Dial int* 2005;25:107-31. Available at <http://www.ndt-educational.org/images/03Piraino4237iSPD.pdf>. Accessed June 30th, 2010.
28. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2584-91.
29. Diaz-Buxo JA. Management of peritoneal catheter malfunction. *Perit Dial int* 1998;118:256-9.
30. Block RA, Taylor B, Frederick G. intraperitoneal infusion of streptokinase in the treatment of recurrent peritonitis (letter). *Perit Dial Bull* 1983;3:162-3.
31. Leblanc M, Quimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50-4.
32. Mak SK, Nyunt K, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Tai YP et al. Long-term follow-up of thoracoscopic pleurodesis for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:218-21.
33. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney int* 1998;53:1061-7.
34. Lew SQ. Hemoperitoneum: bloody peritoneal dialysate in ESRD patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial int* 2007;27:226-33.
35. Kawanishi H, Moriishi M. Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Perit Dial int* 2007; 27(Suppl 2):S289-92.
36. Kooman JP, Cnossen N, Konings CJ, van der Sande FM, Leunissen KM. is there a competition between urine volume and peritoneal ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. in: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP (eds). *Peritoneal dialysis: a clinical update*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2006;150:111-8.
37. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney int Suppl* 1996;56:56-61.
38. Deslandes G, et al. Stability and Compatibility of Antibiotics in Peritoneal Dialysis Solutions Applied to Automated Peritoneal Dialysis *Perit Dial int*. 2016

## SRČANA INSUFICIJENCIJA U ORDINACIJI IZABRANOG LEKARA, ZNAČAJ DODATNE DIJAGNOSTIKE ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE - PRIKAZ SLUČAJA

Danijela Ćirić<sup>1</sup>, T. Stanulović<sup>2</sup>, D. Mitrović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zdravstveni centar Zaječar

<sup>2</sup> Dom zdravlja Petrovac na Mlavi

<sup>3</sup> Zdravstveni centar Knjaževac

### SAŽETAK

Uvod: Dispnea predstavlja subjektivni osećaj nedostataka vazduha i često se javlja kao prateći simptom srčanih oboljenja. Jedan od uzroka pojave dispnee jeste srčana insuficijencija, ali dispnea može biti udružena sa bolestima pluća ili zida grudnog koša, a viđa se i kod anemije, gojaznosti, nedostatka kondicije i sindroma anksioznosti, ali i kod hronične bolesti bubrega. Ponekad je teško napraviti razliku između kardijalnih i pulmonalnih razloga dispnee. Fizikalni nalaz, laboratorijski testovi, elektrokardiogram, grafija grudnog koša, eho srca mogu biti od pomoći. Važnu ulogu ima i određivanje koncentracije natriuretskih peptida. Cilj: Da se ukaže na moguće diferencijalno dijagnostičke probleme i na značaj laboratorijskih i drugih dodatnih analiza u cilju pravovremene dijagnoze i adekvatne terapije. Materijal i metode: Korišćeni su podaci iz medicinskog kartona, i ostala dostupna medicinska dokumentacija, a rad je napisan deskriptivnom metodom. Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 64 godine žali se na gušenje, zamaranje malaksalost. Boluje od hipertenzije, dijabetesa tipa 2, hronične bubrežne insuficijencije gr II, hiperholesterolemije, gojaznosti. Ostali podaci od značaja dobijeni anamnezom ukazuju da je nepušač i da je slabo fizički aktivna. Pacijentkinja pri pregledu ekstremno gojazna, blede kože, blago cijanotičnih usana, dispnoična sa prisutnim diskretnim pretibijalnim edemima. Ostali nalaz uredan. U okviru obrade urađena grafija pluća pri čemu je viđena globalno uvećana srčana senka, dok je spirogram bio uredan. Urađena eho srca bio je bez elemenata sistolne i dija-stolne disfunkcije miokarda leve komore. U toku laboratorijske obrade nađene su jako povišene vrednosti pro-BNP 6367pg/ml zbog čega je pacijentkinja hospitalizovana na internom odeljenju. Lečena zbog srčane dekompenzacije i pogoršanja HBI, nakon čega dolazi do poboljšanja. Zaključak: Dispnea može biti prisutna kao simptom u mnogim bolestima. Kod prikazane pacijentkinje bila je prisutna ekstremna gojaznost, dijabetes, znaci srčane slabosti i hronična bolest bubrega. Kako bi se došlo do diferencijalne dijagnoze bilo je neophodno sprovesti dodatnu dijagnostiku pri čemu su jako povišene vrednosti pro BNP-a, grafija pluća i eho srca bili od velikog značaja.

KLJUČNE REČI: dispnea, srčana insuficijencija, natriuretski peptidi

### SUMMARY

Introduction: Dyspnea is a subjective feeling of a shortness of breath, it is one of the most frequent symptoms of cardiovascular diseases. One of the cause for dyspnea appearing is heart insufficiency, but it can be associated with lung diseases or diseases of thoracic wall, anemia, obesity, lack of physical activity, anxiety symptoms and chronic kidney disease. Sometimes is too difficult to make difference between pulmonary or cardiovascular dyspnea causes. Physical examination, blood tests, electrocardiography, chest radiography and echocardiography may be useful to determine the underlying cause. Measuring brain natriuretic peptide (BNP) level can be useful. The aim of this work was to highlights problems of differential diagnosis, importance of blood tests, make the diagnosis in time and find the strategy of treating patients with dyspnea. Matherial and methods: We used medical records, lab and other results and applied descriptive methods. Case report: 64 years old women came to GP and complained about shortness of breath, fatigue and weakness. She suffering from hypertension, type 2 diabetes, chronic kidney disease, hypercholesterolemia, obesity. She is non- smoker with bad movement. At examination she is extremely obese, with pale skin and cyanotic lips, with shortness of breath and peripheral edema. At chest radiography we found haert enlargement, but the tests of lung function was good. Echocardiography results was normal. In blood tests she had an elevated B-type natriuretic peptide (BNP) which value was 6367pg/ml and she was hospitalised in internal department. She was successfully treated such as haert failure and deterioration od kindey disease. Conclusion: Dyspnea can be a common symptom for lot of diseases. We presented extremely obese women who was suffering from type 2 diabetes, heart failure, chronic kidney disease. For differential diagnosis it was necessary to do extra analysis such us elevated level of pro BNP, chest ray and heart ultrasound were quite usefull .

KEY WORDS: dyspnea, heart failure, natriuretic peptides



## UVOD

Dispnea predstavlja subjektivni osećaj nedostatka vazduha odnosno otežanog disanja i često se javlja kao prateći simptom srčanih oboljenja. Može biti udružena sa bolestima pluća ili zida grudnog koša, a viđa se i kod anemije, gojaznosti, nedostatka kondicije i sindroma anksioznosti.<sup>1</sup>

Jedan od čestih uzroka pojave dispnee jeste srčana insuficijencija koja se definiše kao klinički sindrom koji nastaje zbog poremećaja strukture ili funkcije srca koji ga onemogućavaju da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom, neophodne za izbalansirani metabolizam perifernih tkiva.<sup>2</sup>

Bolesnici sa dijabetesom češće obolevaju od srčane insuficijencije, a kod njih je često prisutna i arterijska hipertenzija i hiperholesterolemija. Dijabetes izaziva autonomnu disfunkciju i pogoršava bubrežnu, plućnu i endotelnu funkciju, a time i srčanu insuficijenciju.<sup>3</sup>

Kod gojaznih, starih i bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, simptomi i znaci srčane insuficijencije teško se prepoznaju (tabela 1).

**Tabela 1.** Tipični simptomi i znaci srčane insuficijencije

| Tipični simptomi             | Specifični znaci                  |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Nedostatak vazduha           | Povišen jugularni venski pritisak |
| Ortopnoja                    | Hepatojugularni refluks           |
| Paroksizmalna noćna dispneja | Treći srčani ton (ritam galopa)   |
| Smanjena tolerancija napora  | Iktus pomeran lateralno           |
| Zamor, slabost, malaksalost  | Šum na srcu                       |
| Otoci zglobova               |                                   |

Dispnea kao simptom može biti prisutna i kod hronične bolesti bubrega koja se definiše kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koje traje preko tri meseca i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) ispod 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Oštećenje strukture ili funkcije podrazumeva ili prisustvo patološkog urinarnog nalaza (mikroalbuminurija, proteinurija, eritrociturija, leukociturija, cilindurija) ili nenormalnosti otkrivene metodama vizuelizacije (ultrazvuk, rentgen i dr.) ili patohistološkim pregledom.<sup>4</sup> Može se manifestovati brojnim simptomima (tabela 2).

**Tabela 2.** Simptomi i znaci hronične bubrežne bolesti/ slabosti

| Simptomi i znaci hronične bubrežne bolesti |                                                                                         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaj mokrenja                         | Poliurija, oligurija, dizurija, noćno morenje, retencija urina                          |
| Promene u sastavu mokraće                  | Bakteriurija, leukociturija, hematurija, proteinurija, lipidurija, kristalurija         |
| Bol                                        | Tup, oštar, povremen, kontinuiran, tipa kolike                                          |
| Edemi                                      | Testasti, generalizovani                                                                |
| Hipertenzija                               | Bubrežnog porekla                                                                       |
| Opšti aspekt                               | Zamor, slabost                                                                          |
| Koža i sluznice                            | Bledo-žuta, modrice, svrab i ekscorijacije                                              |
| Respiratorni                               | Nedostatak vazduha, gušenje, kašalj                                                     |
| Kardiovaskularni                           | Dispnea pri naporu, edemi, hipertenzija, retrosternalni bol, uvećanje srca              |
| Gastrointestinalni                         | Anoreksija, nelagodnost u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, štućanje                  |
| Genitourinarni                             | Nokturija, poliurija, potom oligoanurija, neredovni menstrualni ciklusi, impotencija    |
| Neurološki                                 | Sindrom nemirnih nogu, grčevi i utrnulost ekstremiteta, asteriks, periferna neuropatija |
| Mentalni status                            | Poremećaj sna, otežana koncentracija, konfuzija, sopor, koma                            |

Hronične bolesti bubrega se klasifikuju u 5 stadijuma u odnosu na jačinu glomerularne filtracije (tabela 3).<sup>4</sup>

**Tabela 3.** Klasifikacija hroničnih bolesti bubrega

| Stadijum   | Opis                                              | JGF ml/min/1,73m <sup>2</sup> |
|------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1.         | Oštećenje bubrega sa nominalnom ili povećanom JGF | >90                           |
| 2.         | Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF        | 60-89                         |
| 3.A<br>3.B | Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF      | 45-59<br>30-44                |
| 4.         | Teško smanjenje JGF                               | 15-29                         |
| 5.         | Terminalna insuficijencija bubrega                | <15 (ili dijaliza)            |

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 64 godine, žali se na gušenje, zamor, malaksalost. Iz porodične anamneze dobijamo podatak da je majka srčani bolesnik. Iz lične anamneze saznajemo da se leči od hipertenzije, dijabetesa tipa 2 na intenziviranoj insulinskoj terapiji, hronične bubrežne insuficijencije gr II, hiperholesterolemije. Imala je operaciju žučne kese. Nepušač, negira alergiju na hranu i lekove, penzionerka, živi u uslovima komfora, udata, dvoje dece, fizički slabo aktivna.



Pri pregledu svesna orijentisana u svim pravcima, afebrilna, ekstremno gojazna (TT 130 kg, TV 180 cm, BMI 40,12 kg/m<sup>2</sup>), aktivno samostalno pokretna, koža bledo prebojena, usne blago cijanotične, dispnoična, odaje utisak srednje teškog bolesnika. Toraks simetričan, respiratorno obostrano pokretan, bez deformiteta. Pulmo: vezikularno disanje bez propratnih disajnih šumova. Cor: akcija srca ritmična, tonovi jasni, bez dodatnih šumova. Abdomen iznad nivoa grudnog koša, bolno neosetljiv, bez organomegalije. Prisutan diskretan edem potkolenica. TA=160/90mmHg, glikemija postprandijalno 7.0mmol/l; EKG-sinusni ritam, levogram, sf 75/min, bez promena u razdražljivosti i sprovodljivosti, bez promena u ST segmentu i T talasu.

Pacijentkinja se redovno kontroliše kod endokrinologa, nefrologa, interniste, redovno i pravilno uzima propisanu terapiju. Prethodne vrednosti laboratorijskih pretraga: glikemija 8,2 mmol/l, urea 8,7mmol, kreatinin 159umol/l, holesterol 4,8mmol/l, trigliceridi 2,4mmol/l, pri poslednjoj kontroli nefrologa CCr 74 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Na ranije urađenoj grafiji pluća zatražena je dopuna skopijom pluća koja je bila uredna. Rađena dinamska scintigrafija bubrega 2014., nalaz odgovara umerenoj hroničnoj leziji filtracije u sklopu dijabetesa verovatno. Na ehogramu abdomena i bubrega viđena steatozna jetra, odstranjena žučna kesa, ostali nalaz uredan. Pacijentkinja je do poslednjeg javljanja lekaru na terapiji beta blokator, ace inhibitor, kalciumki antagonist, alfa blokator, methyl dopa, diuretik-lasix 1x1, statin, fibrat uz th endokrinologa.

Zbog novonastalih tegoba konsultovan pneumoftiziolog i zatražena ponovna grafija pluća pri čemu je viđena globalno uvećana srčana senka. Spirogram je bio uredan. Predložena je kardiološka terapija i dijeta. Zbog lošeg opšteg stanja predloženo određivanje vrednosti pro BNP-a, kao i intenziviranje diuretiske terapije - lasix 1x2 tablete i spironolakton 25 mg 1x1.

Vrednost pro-BNP-a bila je 6367pg/ml (referentna vrednost <125 pg/ml), nakon čega je pacijentkinja hospitalizovana na internom odeljenju pod slikom srčane dekompenzacije. Nalazi na prijemu: EKG-sinus, levogram, sf 65/min, rS

uz +/-T do 1 mm u V2-V4. Laboratorijske vrednosti: glikemija 7,3mmol/l, urea 16,4 mmol/l, kreatinin 253umol/l, Ccr 40,7ml/min/1,73m<sup>2</sup>, hol 3,5mmol/l, tg 1,7mmol/l, AST 22 U/l, ALT 16U/l, LDH 723 IU/l, CK69 IU/l, K 5,3mmol/l, Na 143mmol/l, HbA1c 8,6%, Le 9,1x10<sup>9</sup>/l, Er 3,87x10<sup>12</sup>/l, Hg 111g/l, Hct 0,347 L/L, Tr 245 x10<sup>9</sup>/l, troponin 0,00ng/ml, urin: proteini 2.0 g/l, retke pločaste epitelne ćelije. Tokom hospitalizacije urađen je ehogram srca: Ao 2,76cm, LP 3,91cm, LK 5,18cm/3,05cm. LK normalnih endokavitarne dimenzije, očuvane sistolne funkcije, EF oko 70%, bez segmentnih ispada u kinetici. Desne šupljine b.o. Perikard b.o. Lečena pod slikom srčane dekompenzacije i pogoršanja hronične bolesti bubrega (gradus 3), nakon čega dolazi do poboljšanja. Porast natriuretskog peptida se može tumačiti u sklopu srčane insuficijencije, ali i odmakle bubrežne insuficijencije. Ponovljena vrednost pro BNP-a bila je 737,3 pg/ml. Savetovane su redovne kontrole nefrologa i endokrinologa, redukcija telesne mase i smanjenje unosa proteina na 0,8g/kg TT.

## DISKUSIJA

Ponekad je teško napraviti razliku između kardijalnih i pulmonalnih razloga dispnee. Fizikalni nalaz, laboratorijski testovi, elektrokardiogram, grafija grudnog koša mogu biti od pomoći. U postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije određivanje koncentracije natriuretskih peptida ima veliki značaj jer su simptomi bolesti nespecifični i ehokardiogram može biti nedostupan. Nivo natriuretskih peptida raste sa starenjem, može biti snižen kod gojaznih, a normalne vrednosti kod nelečenih bolesnika isključuju postojanje značajnog srčanog oboljenja.<sup>5,6</sup> Porodicu natriuretskih peptida čine tri glavna člana, pretkomorski (ANP) i moždani natriuretski peptid (BNP) koji se sintetiše u miokardnim ćelijama, kao i natriuretski peptid tip-C (CNP) koji se sintetiše u endotelu. Stimulus za lučenje natriuretskih peptida je povećana zapremina cirkulišuće tečnosti, koja dovodi do istezanja zida miokarda, dilatacije komora i/ili povećanja pritiska u komorama.<sup>5</sup> Sva tri peptida se eliminišu preko C-receptora za natriuretske peptide, a razgrađuju

ju preko neutralne endopeptidaze. BNP nastaje iz prohormona (proBNP108) koji se pre lučenja iz kardiomiocita cepa na neaktivni aminoterminalni fragment proBNP1-76 (NT-proBNP) i na biološki aktivan hormon BNP.<sup>6,7</sup> Oba peptida cirkulišu u plazmi. Moždani natriuretski peptid je moćan natriuretik, diuretik i vazodilatator. On učestvuje u homeostazi tečnosti i elektrolita dejstvom na centralni nervni sistem i periferna tkiva. Takođe, podstiče vaskularnu relaksaciju i snižava krvni pritisak, naročito u stanjima hipervolemije. Njegovi efekti na bubrežnu funkciju obuhvataju povećanje glomerulske filtracije i ekskrecije natrijuma. Poluživot NT-proBNP je 120 minuta, što govori da se značajne hemodinamske promene mogu odraziti ovim testom otprilike svakih 12 sati. Poluživot BNP-a je 22 minuta, a ranije studije su dokazale da BNP može precizno odražavati promene pritiska u plućnoj kapilarnoj mreži svaka 2 sata. Na osnovu toga može se reći da biološke razlike između ova dva peptida mogu biti od koristi u specifičnim kliničkim prilikama.<sup>8</sup> Prednost BNP je u sledećem: dostupan je za brzu dijagnostiku na mestu zbrinjavanja, manje zavisi od starosti i bubrežne funkcije i jedini ima utvrđenu graničnu vrednost za dijagnostiku srčane insuficijencije. NT-proBNP je u vezi sa renalnom funkcijom što je navelo mnoge istraživače na to da bi NTproBNP mogao biti marker ukupne kardiorrenalne funkcije.<sup>9</sup> Važno je istaći da dijagnostička vrednost NT-proBNP zavisi od starosti bolesnika s obzirom na to da na njegovu vrednost utiče pad glomerulske filtracije. Žene bez srčane isuficijencije izgleda da imaju nešto viši nivo BNP od muškaraca iste starosti, a srednji nivo BNP za žene starije od 75 godina je  $76,5 \pm 3,5$  pg/ml. Iako je uzrok ovome još uvek nepoznat, čini se da je u pitanju dijastolna disfunkcija koja je češća kod žena. Tako se vrednosti za otkrivanje srčane slabosti pomeraju sa 125 na 450 pg/ml nakon 75. godine života. U intervalu sa najvećom incidencijom srčane slabosti (65-85 godina) postoji značajna tzv. siva zona za NT-proBNP u kojoj test može biti od male koristi i može zbuniti kliničare. Drugim rečima, možemo reći da nivoi NT-proBNP iznad 125 pg/ml kod bolesnika mlađih od 75 godina i preko 450 pg/ml kod bolesnika

starijih od 75 godina odražavaju postojanje srčane insuficijencije. Vrednosti NT-proBNP između 125 i 450 pg/ml kod starijih trebalo bi smatrati nedijagnostičkim do dobijanja novih rezultata ispitivanja.<sup>6</sup>

## ZAKLJUČAK

Dispnea kao simptom može biti prisutna kod srčane insuficijencije ili udružena sa bolestima pluća ili zida grudnog koša, kod anemije, gojaznosti, nedostatka kondicije i sindroma anksioznosti, ali i kod hronične bolesti bubrega. Ponekad je u ordinaciji izabranog lekara veoma teško utvrditi razlog nastanka dispnee i pored anamneze i fizikalnog pregleda nekad je neophodno primeniti i dodatnu dijagnostiku poput laboratorijski testova, elektrokardiograma, grafije grudnog koša i ehokardiografije. Kod prikazane pacijentkinje bila je prisutna ekstremna gojaznost, dijabetes, znaci srčane slabosti i hronična bolest bubrega. Kako bi se došlo do diferencijalne dijagnoze bilo je neophodno sprovesti dodatnu dijagnostiku pri čemu su jako povišene vrednosti pro BNP-a, grafija pluća i eho srca ukazali na pojavu dispnee zbog postaojanja srčane insuficijencije i delimično zbog pogoršanja bubrežne insuficijencije.

## Literatura

1. Thomas E. Andreoli, Charles C. J. Carpenter, Robert C. Griggs, Joseph Loscalzo; Cecil, Suštinsko u medicini, šesto izdanje (prevod dela), Evro-Giunti, Beograd: 2008, str. 33-35; 63-70; 177-200.
2. Srčana insuficijencija, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Beograd: 2013.
3. Antić S, Ilić S, Avramović M, Bjelaković G, Burazor M, Deljanin Ilić M (et al), Interna medicina, Prosveta, Niš: 2004, knj.1, str.593-599; knj.2, str.231-244.
4. Hronična bolest bubrega, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Beograd: 2013.
5. Suzana Milutinović, Biljana Janković, Srčani natriuretski peptid, Opšta medicina 2006, 12 (1-2): 30-32.
6. Matunović R, Stojanović A, Damjanović M, Natriuretski peptid u kliničkoj praksi, Vojnosanitetski pregled 2005, vol.62, br. 2, str. 147-153. Dostupno na: <http://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0042-8450/2005/0042-84500502147M.pdf>
7. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, Kato F, Ishizaka Y, Yokota N, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). Clin Nephrol 1995; 43(4): 237-42. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896276/>

8. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(2): 72-80. Dostupno na: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.612.1567&rep=rep1&type=pdf>
9. Muders F, Kromer EP, Griesse DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134(3): 442-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230091/>



## REVIJALNI RADOVI

## KAKO TRETIRATI HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJU U NAŠOJ SREDINI NAKON MAASTRICHT V KONSENZUSA

Saša Grgov<sup>1</sup>, B. Radovanović-Dinić<sup>2</sup>, S. Tešić Rajković<sup>2</sup>, T. Tasić<sup>1</sup>, I. Grgov<sup>3</sup><sup>1</sup> Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac<sup>2</sup> Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš<sup>3</sup> Student, Medicinski fakultet Univerziteta Niš

## SAŽETAK

Helicobacter pylori (H. pylori) je najčešći bakterijski patogen kod ljudi. Oko 50-60% svetske populacije zaraženo je ovom infekcijom. Prevalenca infekcije opada u razvijenom svetu. H. pylori gastritis prema Maastricht V konsenzusu se smatra infektivnim oboljenjem bez obzira na simptome i komplikacije. Stoga, dispepsija povezana sa H. pylori infekcijom ne može se svrstati u kategoriju funkcionalne dispepsije. Lečenje H. pylori infekcije je obećavajuća strategija prevencije karcinoma želuca kao najvažnije komplikacije infekcije. U svim slučajevima dijagnostikovane H. pylori infekcije treba sprovesti njenu eradicaciju. Kao terapiju prve linije u našim uslovima treba primeniti četvorostruku konkomitantnu terapiju ili četvorostruku terapiju sa bizmutom u trajanju od 14 dana. Dodatak probiotika eradikacionoj terapiji je sa dokazanim benefitom.

Ključne reči: Helicobacter pylori, dijagnostika, lečenje, Maastricht V.

## SUMMARY

Helicobacter pylori (H. pylori) is the most common bacterial pathogen in humans. About 50-60% of the world's population is infected with this infection. The prevalence of infection decreases in the developed world. H. pylori gastritis according to Maastricht V consensus is considered as infectious disease, regardless of symptoms and complications. Therefore, the dyspepsia associated with H. pylori infection can not be classified as functional dyspepsia. The treatment of H. pylori infection is a promising strategy for the prevention of gastric cancer as the most important complication of infection. In all cases, the diagnosed H. pylori infection should be eradicated. As a first-line therapy in our country quadruple concomitant therapy or quadruple therapy with bismuth should be applied for 14 days. The addition of probiotics to eradication therapy is proven to be beneficial.

Key words: Helicobacter pylori, diagnostic, treatment, Maastricht V.

## UVOD

Prvi put u medicinskoj literaturi, još 1893. godine, opisuje se prisustvo spiralnih mikroorganizama u želucu (Bizzozero). Bakterija je bila otkrivena, viđena, fotografisana i pojavljivala se u mnogobrojnim radovima unazad sto godina. Međutim, nije prepoznat njen značaj u to vreme zbog dugotrajne gastroenterološke dogme da je nemoguće preživljavanje mikroorganizma u kiselost sredini želuca. Patolog Robin Warren i gastroenterolog Barry Marshall, 1982. godine, posle više neuspešnih pokušaja kultivisanja, uspeali su da izoluju bakteriju koju su zbog sličnosti sa Campylobacter jejuni nazvali Campylobacter pyloridis, a kasnije Campylobacter pylori. Bakteriju su identifikovali u hroničnom aktivnom

gastritisu i dokazali da je ona uzročnik gastritisa. Za ovo otkriće dobili su Nobelovu nagradu 2005. godine. Studije profila masnih kiselina i subjediničica 16s ribozomske DNA pokazale su da se radi o sasvim novoj bakteriji i ona je svrstana u novi rod Helicobacter, kao prvi pripadnik pod novim imenom Helicobacter pylori (H. pylori). Ispitivanja Warren-a i Marshall-a su širom sveta pobudila ponovno interesovanje za bakterijsku etiologiju oboljenja gornjeg dela digestivnog sistema. Mnogi ispitivači su uspešno ponovili njihove rezultate. Preciziranje uloge H. pylori infekcije u ulkusnoj bolesti gastroduodenuma, gastritisu, karcinomu i limfomu želuca izazvalo je brojna istraživanja na ovu temu.

H. pylori je jedan od najmanje 28 poznatih članova porodice Helicobacter-a koji je adaptiran na ljudski želudac. Bakterija je gram negativna, spiralnog oblika, dužine oko 3, a širine

Adresa autora: Prim. dr sci med. Saša Grgov, internista-gastroenterolog, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac  
E-mail: grgovs@gmail.com



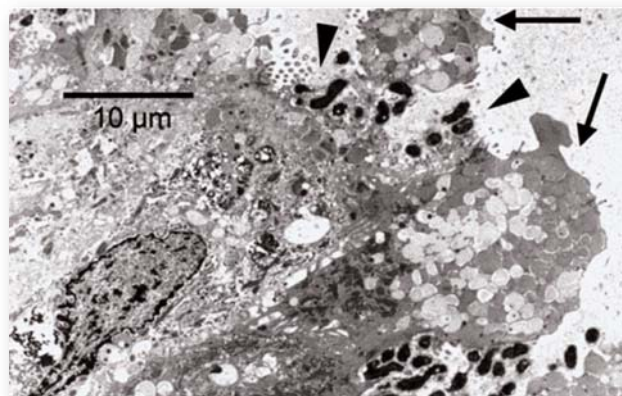
oko 0,5 mikrona, sa 4-6 flagela koje idu od jednog pola mikroorganizma (slika 1). Raste na temperaturi od 37°C, u atmosferi sa smanjenom koncentracijom kiseonika (5%) uz dodatak ugljen-dioksida (5-10%), na krvnom ili čokoladnom agaru, uz optimalni neutralni pH sredine od 6-8, koji može biti i 1,5-2, ukoliko u podlozi ima ureje. U slučaju nedostatka ugljenika ili azota u sredini u kojoj egzistira, kao i u slučaju delovanja antibiotika, oksigenog, temperaturnog i drugog stresnog faktora, spiralna replikativna forma *H. pylori* može da pređe, preko različitih transformacionih faza, u manje aktivnu kokoidnu formu. Smatra se da je to programirani odgovor bakterije, a ne prosto degenerativni.



**Slika 1.** Spiralna forma *H. pylori* (<https://www.bu.edu/research/articles/physicists-uncover-swimming-secrets-of-h-pylori-bacteria/>)

*H. pylori* adherencija za površinske gastrične epitelne ćelije najverovatnije je aktivan proces praćen transkripcijom gena i sintezom proteina, što je za sada utvrđeno samo eksperimentalnim in vitro istraživanjima (slika 2). Procesom adhezije za epitelne ćelije onemogućava se uklanjanje bakterije nespecifičnim odbrambenim sistemom domaćina, kao što je peristaltička i cilijska

na aktivnost, obnavljanje epitelih ćelija i aktivnost mukusa. Bakterijska adherencija kao kompleksan proces uključuje hemotaksu i motilitet. Multiple flagele i spiralna morfologija. *H. pylori* omogućavaju dobru pokretljivost bakterije, determinisanu specifičnim hemotaksinima domaćina.<sup>1</sup>



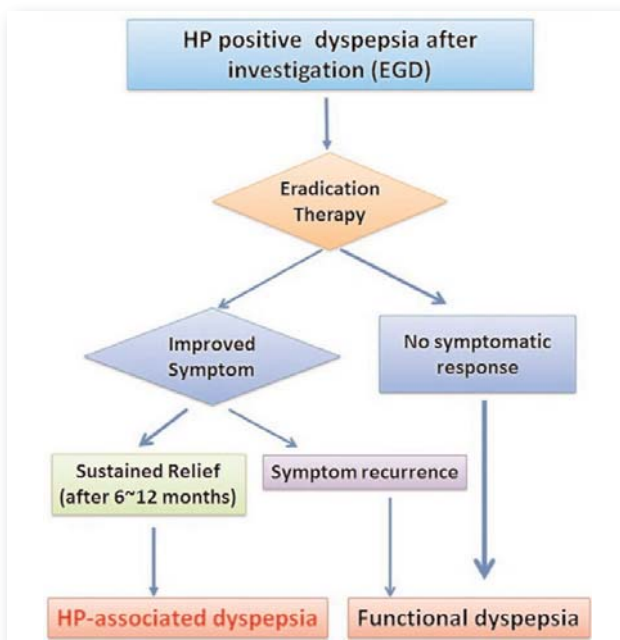
**Slika 2.** *H. pylori* priljubljen uz mikrovile (elektronska mikroskopija)

## EPIDEMIOLOGIJA

*H. pylori* je najčešći bakterijski patogen kod ljudi. Oko 50-60% svetske populacije zaraženo je ovom infekcijom. Prevalenca infekcije opada u razvijenom svetu. Seropozitivnost se uvećava sa starenjem i lošijim socioekonomskim statusom. U Srbiji prevalenca infekcije iznosi 45-55%. Reinfekcija se dešava u oko 50% u zemljama u razvoju, u razvijenim zemljama od 0,5-1,5 % godišnje. Putevi prenošenja infekcije su oro-fekalno (češće) i oro-oralno (redje). U vodi može da opstane do tri dana. Ne prenosi se na dojenče koje se hrani majčinim mlekom.<sup>1,2</sup>

## KLINIČKE KARAKTERISTIKE H. PYLORI INFEKCIJE - OSNOVE MAASTRICHT V KONSENZUSA

Prema Maastricht V konsenzusu objavljenom 2017. godine, novina je da se *H. pylori* gastritis smatra infektivnim oboljenjem bez obzira na simptome i komplikacije.<sup>3</sup> Stoga, dispepsija povezana sa *H. pylori* gastritisom ne može biti funkcionalna jer u osnovi ove dispepsije postoji organsko oboljenje. Ranije donet konsenzus u Kjotu<sup>4</sup> predlaže algoritam ispitivanja dispepsije i razgraničenja funkcionalne dispepsije od dispepsije povezane sa *H. pylori* infekcijom (slika 3).



Slika 3. Dijagnostički algoritam dispepsije povezane sa H. pylori infekcijom prema konsenzusu u Kjotu

Komplikacije dugotrajne H. pylori infekcije su peptički ulkus (15-25%), adenokarcinom želuca (1-2%) i MALT limfom želuca sa incidencijom 1:100.000 godišnje.<sup>5</sup>

Poslednjih godina u zapadnim zemljama se beleži pad incidencije nekomplikovane ulkusne bolesti i pad incidencije ulkusnog krvarenja zbog pada incidencije H. pylori infekcije, povećane upotrebe inhibitora protonске pumpe (IPP) i implementacije strategije prevencije krvarenja uzrokovanih primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Međutim, incidencija perforacija ulkusa je nepromenjena zbog komorbiditeta, starije populacije i primene NSA-IL.<sup>3,6,7</sup>

Karcinom želuca je peti po učestalosti karcinom, treći najčešći uzrok smrti od karcinoma sa oko 750.000 smrtnih slučajeva godišnje u svetu. Poslednjih godina se beleži trend smanjenja broja smrtnih slučajeva od karcinoma želuca. Internacionalna grupa za proučavanje karcinoma je ukazala na povećani rizik od karcinoma želuca u pacijenata sa H. pylori infekcijom, a Svetska zdravstvena organizacija je 1994. godine H. pylori svrstala u klasu I karcinogena. Na Maastricht V konsenzusu je ukazano da je H. pylori rizični činioc kako za intestinalni tako i za difuzni tip karcinoma želuca. Takođe, H. pylori predsta-

vlja rizični faktor nastanka kako distalnog tako i proksimalnog karcinoma želuca, koji se ne mogu jasno razgraničiti, ali treba izuzeti funkcionalni Barrett-ov karcinom koji nije u vezi sa H. pylori. Ukupni rizik od karcinoma želuca može se smanjiti za 34% uspešnom eradikacijom H. pylori infekcije. Eradikacija H. pylori dovodi do signifikantnog poboljšanja gastritisa i atrofije, ali ne i intestinalne metaplazije. Stoga, rizik od karcinoma želuca može se redukovati eradikacijom infekcije pre nastanka značajne atrofije i intestinalne metaplazije. Skrining i tretman strategija H. pylori infekcije se preporučuje u sredinama sa visokim rizikom od karcinoma želuca.<sup>8,9</sup>

Postoje dokazi o vezi H. pylori i ekstragastričnih oboljenja, kao što je gvožđe deficitarna anemija, idiopatska trombocitopenijska purpura i vitamin B12 deficijencija i u tim stanjima treba primeniti H. pylori eradikacionu terapiju. Nedovoljno je dokaza o vezi H. pylori sa drugim ekstragastričnim oboljenjima kao što su pojedini kardiovaskularni i neurološki poremećaji. H. pylori status nema uticaja na težinu simptoma pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB), recidiv i efikasnost tretmana GERB-a. Međutim, pacijenti sa GERB-om najčešće dugotrajno koriste inhibitore protonске pumpe (IPP) koji mogu u prisustvu H. pylori infekcije dovesti do korpusno predominantnog gastritisa, gubitka specijalizovanih gastričnih žlezda i nastanka atrofije. Konverzija antralno predominantnog u korpusno predominantni pangastritis dešava se tokom dana ili nedelja od početka terapije IPP. Eradikacija H. pylori sanira gastritis i prevenira nastanak atrofije bez obzira na nastavak terapije IPP. Stoga, kod dugotrajne primene IPP preporučuje se ispitivanje na H. pylori i eradikacija infekcije.<sup>3</sup>

### Dijagnostika H. pylori infekcije

Specifični dijagnostički testovi za otkrivanje H. pylori mogu biti invazivni, koji se izvedu na biopsijskim uzorcima dobijenim u toku endoskopskog pregleda i neinvazivni, za koje nije potrebna endoskopija i biopsija.

**Ureja-izdisajni testovi**, kao neinvazivni testovi, su najbolja preporuka za dijagnozu H. py-

lori infekcije u kontekstu „test tretman strategije”. 13C ureja-izdisajni test je skuplji od 14C ureja-izdisajnog testa, ali nije radioaktivan i može se primenjivati i kod dece i trudnica. Lažno negativan rezultat ureja-izdisajnih testova može biti posledica ubrzanog pražnjenja resekovanog želuca ili nedavne primene IPP, u značajno manjoj meri antagonista H<sub>2</sub> receptora. Smatra se da je period od 7-14 dana obustave primene IPP, pre testa, dovoljan da bi se izbegao lažno negativan rezultat, dok antibiotike i preparate bizmuta treba prekinuti 4 nedelje pre testa. Ureja-izdisajni testovi su od značaja i u proceni efekata terapije H. pylori infekcije, posebno u slučajevima kad nije neophodan endoskopski pregled.

Na monoklonalnim antitelima baziran **ELISA test za detekciju H. pylori antigena u stolici**, ekonomičan je i koristan za dijagnozu H. pylori infekcije i za procenu efekta eradikacione terapije, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Pre testa važi isti režim prekida primene IPP i antibiotika, kao i kod ureja izdisajnog testa.<sup>3</sup>

**Serološki testovi** su pogodni za širu primenu, imaju visoku senzitivnost i specifičnost, ali moraju biti lokalno kalibrisani u zavisnosti od antigene strukture soja H. pylori u određenoj geografskoj regiji. Ne treba ih koristiti nakon tretmana infekcije, s obzirom na to da je potrebno da prođe 6 meseci da bi titar IgG antitela pao za 50% i više, što se uzima kao kriterijum uspešne eradikacije infekcije. Serologija može biti od koristi u sledećim situacijama u test-tretman strategiji: primena antimikrobnih lekova u protekle 4 nedelje, primena antisekretornih lekova u protekle 2 nedelje, krvarenje iz ulkusa, atrofija želuca, MALT limfom želuca, karcinom želuca.<sup>10</sup>

**GastroPanel ili „serološka biopsija“** u populaciji sa niskom prevalencijom atrofičnog gastritisa ima negativnu prediktivnu vrednost u identifikaciji atrofije oko 97%, što ima značaja u detekciji povećanog rizika od karcinoma želuca. Podrazumeva izračunavanje vrednosti u serumu Prostaglandina I i II, Gastrina 17 i anti H. pylori antitela.<sup>4</sup>

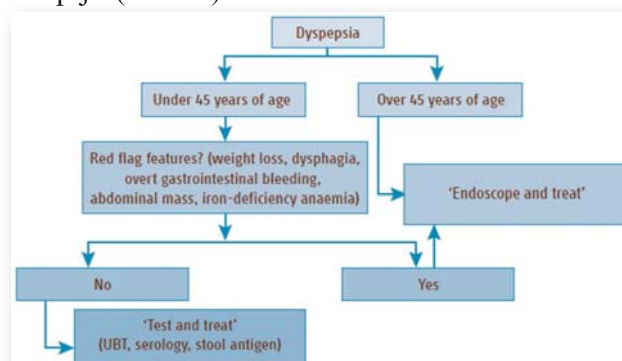
Od invazivnih testova koji se primenjuju u toku endoskopije **biopsijski ureaza test** je sa

oko 90% senzitivnosti i 95-100% specifičnosti. Lažno negativan rezultat je moguć kod pacijenata sa skorašnjim gastrointestinalnim krvarenjem, kod nedavne primene IPP, antibiotika i preparata bizmuta, kao i kod izrazite atrofije i intestinalne metaplazije mukoze želuca. Ne preporučuje se za procenu eradikacije nakon tretmana H. pylori infekcije.<sup>11</sup>

Na endoskopskim biopsijskim uzorcima H. pylori se može detektovati **histohemijskim i imunohistohemijskim metodama**, ali je potrebno uzeti multiple biopsije zbog različite distribucije H. pylori. Minimum biopsija: 2 antrum (mala i velika krivina 3 cm proksimalno od pilorusa), 2 srednji deo korpusa (mala i velika krivina). Dodatna biopsija sa incizure angularis za detekciju prekanceroznih lezija. Imunohistohemija se koristi kao pomoćni test kod hroničnog atrofičnog gastritisa sa ekstenzivnom intestinalnom metaplazijom i nakon eradikacije infekcije u slučaju nemogućnosti detekcije H. pylori histohemijskim bojenjima.<sup>12</sup> Invazivni endoskopski testovi mogu se koristiti pre i nakon terapije H. pylori infekcije.

### Kako primeniti H. pylori testove u kliničkoj praksi?

Testiranje asimptomatske populacije se ne preporučuje, jedino u slučajevima familijarne opterećenosti za karcinom želuca. Kod pacijenata sa dispepsijom starosti ispod 45 godina, bez alarmantnih simptoma treba primeniti neinvazivni test i u slučaju pozitivnosti testa primeniti terapiju („test tretman strategija”). Kod perzistentnih simptoma, starosti preko 45 godina ili prisustva alarmantnih simptoma treba uraditi endoskopiju (slika 4).<sup>10</sup>



Slika 4. Test-tretman prema endoskopija-tretman strategija

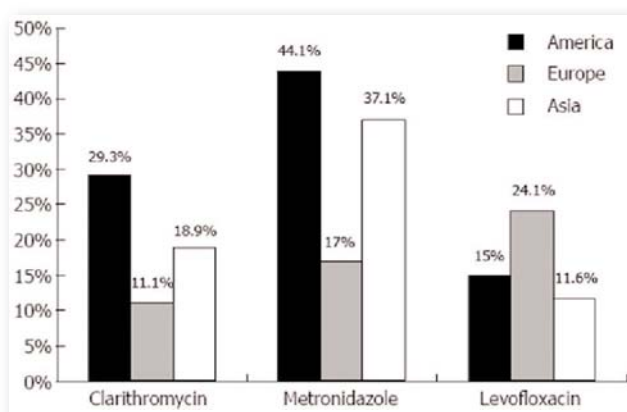


### Koga dijagnostikovati i lečiti?

Obezna je dijagnoza i lečenje *H. pylori* infekcije kod simptoma dispepsije, hroničnog gastritisa, peptičkog ulkusa, MALT limfoma, nakon resekcije želuca zbog karcinoma, kod osoba u prvom stepenu srodstva sa obolelim od karcinoma želuca i u slučaju želje pacijenta. Lečenje *H. pylori* infekcije preporučuje se i kod hronične primene NSAID, GERB-a i dispepsije. Prema konsenzusu iz Kjota, vezanom za endoskopski i histološki dijagnostikovani *H. pylori* gastritis, ako nakon tretmana *H. pylori* dolazi do rezolucije simptoma dispepsije smatra se da je dispepsija povezana sa *H. pylori*. U slučaju da nema odgovora na terapiju ili dolazi brzo do recidiva simptoma dispepsija se smatra funkcionalnom.<sup>4</sup>

### Terapija *H. pylori* infekcije

Nijedan od antimikrobnih agenasa nije dovoljan kao monoterapija. Kombinacija dva antibiotika i antisekretornog leka iz grupe IPP se preporučuje empirijski kao prva terapijska linija. Primena IPP 2x dnevno povećava efikasnost. Veći broj studija je pokazao da trajanje terapije od 14 dana ima veći eradikacioni efekat i ispoljen manji stepen rezistencije. Poseban problem u eradikaciji *H. pylori* predstavlja rezistencija na antibiotike, posebno na klaritromicin koja u pojedinim sredinama dostiže čak 50% (2) (grafikon 1).



Grafikon 1. Stope rezistencije *H. pylori* na clarithromycin, metronidazol i levofloxacin

Prema najnovijem Maastricht V konsenzusu, u sredinama sa niskom rezistencijom na klaritromicin (<15%), terapiju prve linije čini stan-

dardna trostruka terapija sa IPP (2x dnevno), amoksicilinom (2x1000 mg) i klaritromicinom (2x500 mg) u trajanju od 14 dana. Alternativa je bizmut četvostruka terapija sa IPP (2 x dnevno), bizmut (4 x 120 mg dnevno), tetraciklin (4x500 mg) i metronidazol (4x500 mg) tokom 10-14 dana. Jednaka je efikasnost bizmut četvostruke terapije u trajanju od 10 ili 14 dana, ali u sredinama sa većom rezistencijom na metronidazol četrnaestodnevni režim je efikasniji, uz veći rizik od prevremenog prekida terapije.

Kod rezistencije na klaritromicin (>15%), prema Maastricht V konsenzusu, preporučuje se kao prva terapijska linija bizmut četvostruka terapija ili bez bizmuta četvostruka „Konkomitantna terapija” sa IPP (2x dnevno), klaritromicinom (2x500 mg), amoksicilinom (2x1000 mg) i metronidazolom (2x500 mg), tokom 14 dana.<sup>3</sup>

Nepublikovani podaci Referentne laboratorije u Nišu za *Campylobacter* i *Helicobacter* na manjem uzorku (n=50) ukazuju na to da postoji visoka rezistencija na klaritromicin u Srbiji (28.3%) te su na Forumu Udruženja gastroenterologa Srbije u Arandelovcu 2016. godine, kao nacionalne smernice usvojene preporuke Maastricht V konsenzusa da četvostruka konkomitantna terapija u trajanju od 14 dana bude prva linija terapije ili bizmut četvostruka terapija, u trajanju od 14 dana.

Nakon prvog terapijskog neuspeha druga terapijska linija („rescue terapija”) je na levofloksacinu bazirana trojna terapija sa IPP (2x), levofloksacinom (2x500 mg) i amoksicilinom (2x1000 mg) tokom 14 dana ili na rifabutinu bazirana trojna terapija sa IPP (2x), rifabutinom (2x150 mg) i amoksicilinom (2x1000 mg) tokom 14 dana. Oprez je potreban kod primene rifabutina zbog mijelotoksičnosti koja se razvija u 25% pacijenata.

Posle dva terapijska neuspeha treba uraditi kulturu sa testom osetljivosti *H. pylori* ili genotipski određene rezistencije.

Savetuje se dodatak probiotskog preparata eradikacionoj *H. pylori* terapiji, za koji postoje naučni dokazi efikasnosti u eradikaciji.<sup>13</sup> I naša prospektivna randomizirana studija je pokazala

statistički značajno veći eradikacioni efekat kod grupe pacijenata gde je dodat probiotiski preparat eradikacionoj terapiji.<sup>14</sup>

Testiranje uspeha eradikacione terapije se sprovodi posle 4-8 nedelja od završetka terapije ureaza izdisajnim testom ili monoklonalnim testom antigena u stolici na *H. pylori* kao alternativom. Mogu se koristiti i invazivni endoskopski testovi. Adherenca za ponovno testiranje je loša, tako da se retestiranje sprovodi u 62.9% slučajeva na sekundarnom nivou i 53.1% na nivou primarne zdravstvene zaštite.<sup>15</sup>

## ZAKLJUČAK

Prevalencija *H. pylori* infekcije, kao najčešće bakterijske infekcije u ljudi, opada u razvijenom svetu. Stim u vezi je i pad incidencije nekomplikovane ulkusne bolesti. Eliminacija *H. pylori* infekcije je obećavajuća strategija redukcije incidencije karcinoma želuca. U svim slučajevima dijagnostikovane *H. pylori* infekcije treba sprovesti njenu eradikaciju. Kao terapiju prve linije u našim uslovima treba primeniti četvorostruku konkomitantnu terapiju ili četvorostruku terapiju sa bizmutom u trajanju od 14 dana. Dodatak probiotika eradikacionoj terapiji je sa dokazanim benefitom.

## LITERATURA

1. Grgov S. *Helicobacter pylori* infekcija – patogeneza i klinički značaj. Monografija. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. Naša reč Leskovac 2002.
2. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance World J Gastroenterol 2014; 20(29): 9898-911.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al, on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut 2017; 66: 6–30.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64: 1-15.
5. Grgov S, Zlatanović N, Perić V, Dimitrijević J, Stamenković P, Krstić S. Uloga i značaj *Helicobacter pylori* infekcije u oboljenjima gastroduodenuma. Apollinem medicum et Aesculapium 1996; 14: 22-4.
6. Grgov S, Stefanović M, Katić V, Tasić T. *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer and gastric metaplasia in the duodenum. Archives of Gastroenterohepatology 2001; 20 (3-4): 55-60.
7. Grgov S. *Helicobacter pylori* i dispepsija. Apollinem medicum et Aesculapium 2002; 1 (1): 28-33.
8. Fitzmaurice C, Allen C, Barber R, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol 2017; 4: 524–48.
9. Grgov S. *Helicobacter pylori* i maligne neoplazme želuca. Apollinem medicum et Aesculapium 2003; 1 (4-5): 28-34.
10. O'Connor A and O'Moráin C. Mistakes in the management of *Helicobacter pylori* infection and how to avoid them. UEG Education 2017; 17: 42–4.
11. Lan H-C, Chen T-S, Li AF-J, Chang F-Y, Lin H-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. BMC Gastroenterol 2012; 12: 182.
12. Smith SB, Snow AN, Perry RL, Qasem SA. *Helicobacter pylori*: to stain or not to stain. Am J Clin Pathol 2012; 137 (5): 733-8.
13. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Therap 2015; 41: 1237-45.
14. Grgov S, Tasić T, Radovanović-Dinić B, Benedeto-Stojanov D. Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study. Vojnosanit Pregl 2016; 73 (11): 1044-49.
15. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschi AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relation to antibiotic consumption. Gut 2013; 62 (1): 34-42.

## ZAJEDNIČKE KARAKTERISTIKE I SPECIFIČNOSTI RAZLIČITIH TIPOVA SPONDILOARTRITISA

Nataša Zdravković<sup>1</sup>, N. Zdravković<sup>2</sup>, M. Stojanović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Služba laboratorijske i medicinske biohemije, Opšta bolnica Leskovac

<sup>2</sup> Odeljenje neurologije, Opšta bolnica Leskovac

<sup>3</sup> Služba za anesteziologiju sa reanimatologijom, Kliničko bolnički centar „Zvezdara“ Beograd

### SAŽETAK

Spondiloartritisi predstavljaju grupu sličnih hroničnih zapaljenskih reumatskih oboljenja na osnovu genetske predispozicije, radioloških i kliničkih manifestacija. Novi klasifikacioni kriterijumi internacionalnog udruženja za spondiloartritise (Assesment of SpondyloArthritis international Society - ASAS) definisani su 2009. godine. Grupu bolesti čine aksijalni spondiloartritis, Reiterov sindrom, psorijazni artritis, enteropatijski artritis i nediferentovani spondiloartritis. Naziv seronegativni spondiloartritis samo pokazuje da se u krvi pacijenta ne nalazi imunoglobulin M/reumatoidni faktor. Spondiloartropatija ukazuje da su sem perifernih zglobova zahvaćeni sakroilijačni zglob i kičmeni stub. U kliničkoj slici ovih oboljenja može da dominira zahvatanje aksijalnog skeleta ili perifernih organa, shodno tome se primenjuju kriterijumi za aksijalni spondiloartritis ili pak za predominantno periferni spondiloartritis. Za određivanje dijagnoze, od neprocenjive važnosti su pregled magnetnom rezonancom sakroilijačnih zglobova, ASAS kriterijumi i predominacija kliničke slike. Primarna je terapija osnovne bolesti, zlatni standardi su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i glikokortikoidi, a koriste se i modifikujuć lekovi. Sem medikamentozne potreba je fizikalna i balneoterapija, kao i hirurška terapija u vidu zadnje mere.

Ključne reči: spondiloartropatije, artritis, imunoglobulini, Reiterov sindrom, psorijazni artritis

### SUMMARY

Spondyloarthritis's represent a group of similar chronic inflammatory rheumatic diseases based on genetic predisposition, radiological and clinical manifestations. New classification criteria of the Assesment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) were defined in the year 2009. The group of diseases consists of axial spondyloarthritis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, enteropathic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. The name seronegative spondyloarthritis only shows that there is no immunoglobulin M/rheumatoid factor in the blood of the patient. The name of spondyloarthropathy indicates that the peripheral joints are affected by the sacroil joint and the spinal column. In the clinical picture of these diseases, the involvement of an axial skeleton or peripheral organs may be dominant, accordingly the criteria for axial spondyloarthritis or for predominantly peripheral spondyloarthritis are applied. In order to determine the diagnosis, of invaluable importance is an overview of the magnetic resonance of the sacroil joints, ASAS criteria and the prevalence of the clinical picture. Primary is the basic disease therapy, the golden standards are non-steroidal antiinflammatory drugs and glycochorticides, and modifying drugs are also used. Beside medicinal, physical and balneotherapy is also needed, as well as surgical therapy in the form of the last measure.

Key words: spondyloarthropathies, arthritis, immunoglobulins, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis

### UVOD

Spondiloartritisi predstavljaju grupu sličnih hroničnih zapaljenskih reumatskih oboljenja na osnovu genetske predispozicije, radioloških i kliničkih manifestacija.<sup>1</sup> U pokušaju da se bolest što ranije otkrije, kako bi se započela pravovremena terapija, 2009. godine su definisani novi klasifikacioni kriterijumi internacionalnog udruženja za spondiloartritise (Assesment of Spondylo Arthritis international Society - ASAS).<sup>1,2</sup>

Adresa autora: dr Nataša Zdravković, Odeljenje kliničke biohemije, Opšta bolnica Leskovac  
E-mail: natasazdravkovic.nz@gmail.com

Grupu bolesti čine aksijalni spondiloartritis koji poput kišobrana pokriva ankilozirajući spondilitis, Reiterov sindrom, psorijazni artritis, enteropatijski artritis i nediferentovani spondiloartritis.<sup>1,2</sup>

Naziv seronegativni spondiloartritisi samo pokazuje da se u krvi pacijenta ne nalazi imunoglobulin M (IgM)/reumatoidni faktor.<sup>1</sup> Dok sam naziv spondiloartropatije ukazuje da su sem perifernih zglobova zahvaćeni sakroilijačni zglob i kičmeni stub.<sup>1</sup> Javlja se predominantno kod muškaraca pre 40 godine života.



Obzirom da u kliničkoj slici ovih oboljenja može da dominira zahvatanje aksijalnog skeleta ili perifernih organa onda se shodno tome primenjuju kriterijumi za aksijalni spondiloartritis ili pak za predominantno periferni spondiloartritis.<sup>3</sup>

Za određivanje dijagnoze od neprocenjive važnosti su:<sup>2,4,5</sup>

- pregled magnetnom rezonancom (MR) sakroilijačnih zglobova, na kome se može videti aktivan sakroileitis u ranom stadijumu bolesti
- ASAS kriterijumi
- predominantna klinička slika

### **ASAS kriterijumi za aksijalni spondiloartritis**

ASAS kriterijumi podrazumevaju:<sup>2</sup>

- A. radiološka potvrda sakroileitisa uz prisustvo bar jedne od 11 karakteristika aksijalnog spondiloartritisa, ili
- B. Humani leukocitni antigen (HLA) - B27 pozitivan - uz prisustvo bar dve od 11 karakteristika aksijalnog spondiloartritisa

ASAS kriterijumi primenjuju se kod osoba sa bolom u kičmi koji traje duže od tri meseca i starije dobi mlađe od 45 godina u vreme prvih simptoma.<sup>2</sup>

Karakteristike aksijalnog spondiloartritisa:<sup>2</sup>

1. bol u kičmi zapaljenskog karaktera
2. artritis trenutno ili ranije prisutan aktivni sinovitis
3. entezitis (peta) osetljivost ili spontani bol na mestu pripoja ahilove tetive ili plantarne fascije na kalkaneusu
4. uveitis
5. daktilitis
6. psorijaza
7. zapaljenjska bolest creva (Inflammatory bowel disease (IBD)) (morbus Cronh ili ulcerozni kolitis)
8. dobar odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL)

9. porodično opterećenje za spondiloartritis u I ili II liniji, psorijaza, akutni uveitis, reaktivni artritis, IBD
10. HLA - B27 pozitivnost
11. povišen C reaktivni protein (CRP) uz hronični bol u kičmi i uz isključenje drugih uzroka za porast CRP.

### **ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni spondiloartritis**

ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni spondiloartritis primenjuju se kod osoba kod kojih u kliničkoj slici dominira periferni artritis.<sup>2,6</sup> ASAS kriterijumi podrazumevaju prisustvo artritisa, entezitisa ili daktilitisa uz prisustvo

A. bar jedne od karakteristika spondiloartritisa

1. psorijaza
2. IBD
3. prethodna infekcija
4. uveitis
5. HLA B-27 pozitivan
6. radiološki potvrđen sakroileitis

B. bar dve od ostalih karakteristika spondiloartritisa

1. artritis
2. entesitis
3. bol u kičmi zapaljenskog karaktera
4. daktilitis

5. porodično opterećenje za spondiloartritis u I ili II liniji, psorijaza, akutni uveitis, reaktivni artritis, IBD.

Usavršavanje novih radioloških tehnika, pre svega MR, uvođenje novih klasifikacionih kriterijuma kao i iskustvo sa primenom bioloških lekova, omogućava lekarima rano dijagnostifikovanje bolesti i bolje razumevanje patogeneze spondiloartritisa što vodi do boljeg ishoda lečenja.

**Ankilozirajući spondilitis** je hronično zapaljensko reumatsko oboljenje sakroilijačnih zglobova i sinovijskih zglobova kičmenog stuba, insercija kičmenog stuba ligamenata i tetiva karlice, perifernih zglobova i sinhondroza sa prisut-

nim brojnim vanzglobnim manifestacijama kao što je prednji uveitis, aortitis, kao i promene na plućima.<sup>7</sup>

Bolest počinje artritism sakroilijačnih zglobova, neprimetno sa bolom i ukočenošću u krsnom predelu noću i rano ujutro, bol se obično smanjuje posle kretanja.

Artritis perifernih zglobova se obično javlja na zglobovima donjih ekstremiteta ili na korenskim zglobovima (kuk, rame).

Entesitis može da se javi na svim perifernim insercijama.

Vanzglobne manifestacije se ispoljavaju na očima, kardiovaskulanom sistemu i plućima.

Terapija ankilozirajućeg spondilitisa je kompleksna i pored NSAIL i glikokortikoida kao zlatni standard, koriste se bolest modifikujući lekovi kao što je sulfasalazin. Najveći pomak se postigao sa anti tumor nekroza faktor (TNF) alfa terapijom. Sem medikamentozne potrebna je i fizikalna, kao hirurška terapija u vidu zadnje mere.<sup>8</sup>

**Psorijazni artritis** je subakutni ili hronični artritis kod bolesnika sa kožnom psorijazom.<sup>9</sup> Javlja se u vidu oligo ili poliartritisa. Početak bolesti je između 30. i 55. godine, podjednako zastupljen kod oba pola.

Prema načinu početka, toku bolesti, ekstenzivnosti promena, lokalizaciji i ishodu postoje 5 podgrupa:<sup>8</sup>

1. asimetrični oligoartikularni artritis, javlja se u oko 70% bolesnika
2. simetrični poliartritis se teško razlikuje od reumatoidnog artritisa
3. klasičan tip
4. mutilantni artritis
5. sakroilijačni artritis i/ili spondilitis

Entezitis se ovde najčešće javlja u predelu pete, na njenoj donjoj ili zadnjoj strani. Promene na noktima su česte i vezane su za intenzivitet bolesti, dok su promene na očima u vidu inflamatornih lezija, konjunktivita i akutnog prednjeg uveita.<sup>7</sup>

Terapija psorijaznog artritisa je kompleksna kako zbog koštanih lezija, tako i zbog kožne

psorijaze. Sem NSAIL i kortikosteroida koriste se modifikujući lekovi kao što su soli zlata, D penicilamin, antimalarici, metotrexat. Korisna je i balneoterapija, kao i biološki lekovi u vidu anti TNF alfa preparata u kombinaciji sa hemijskim lekovima kao terapija izbora.<sup>8</sup>

**Reiterov sindrom** je reaktivni artritis, javlja se posle akutnog nespecifičnog uretritisa ili akutnog gastroenteritisa.<sup>10</sup> Karakterisan je klasičnom trijadom artritis, urtritis i konjuktivitis, a ponekad su prisutne i mukokutane promene.<sup>10</sup>

Patogeneza se objašnjava fenomenom molekulske mimikrije.<sup>10,11</sup> Uretritis je najčešće prvi znak bolesti praćen uglavnom opštim simptomima. Artritis je često poslednja manifestacija oboljenja i karakteriše se asimetričnim i oligoartikularnim zahvatanjem zglobova donjih ekstremiteta.<sup>11</sup> Trajanje mu je od par meseci do godinu dana. Kod 50% bolesnika entesitis se javlja na ahilovoj tetivi, kao i akutni sakroileitis bez poremećaja funkcije kičmenog stuba. Kožne promene su u vidu keratoderma blenorhagica dok su vanzglobne manifestacije uglavnom retke.

U terapiji sem NSAIL i kortikosteroida koriste se modifikujući lekovi kao što su soli zlata, sulfasalazin, metotrexat. Korisna je i balneoterapija, kao i biološki lekovi u vidu anti TNF alfa preparata u kombinaciji sa hemijskim lekovima, kao terapija izbora. Primena antibiotika indikovana je u slučaju prisutne urinarnе ili enteralne infekcije, kao i prisustvo chlamidije u sinovijama ili brisu uretre ili konjunktiva.<sup>8</sup>

**Enteropatijski artritis** čine periferni artritis i /ili ankilozirajući spondilitis nastali u toku inflamacijske bolesti creva kao što su ulcerozni colitis ili Morbus Chron.<sup>12</sup>

Smatra se da je u osnovi patogeneze učešće genetskih i imunoloških faktora.

Deponovanjem imunih kompleksa u tkivima pokreće se inflamatorna reakcija kod genetski predisponiranih osoba.

Periferni artritis se podjednako javlja kod oba pola i manifestuje se kao monoartritis ili oligoartritis, najčešće asimetrično sa akutnim početkom zahvatajući koleno ili skočni zglob. Ar-

tritis traje nekoliko nedelja do nekoliko meseci i prati aktivnost osnovne bolesti sa recidivima 1 do 2 puta godišnje.<sup>12,13</sup>

Primarna je terapija osnovne bolesti, pri tome sulfosalazin povoljno deluje i na periferni artritis. NSAIL se koriste oprezno zbog pogoršanja osnovne bolesti, kortikosteroidi se daju samo kod ozbiljnih formi. Takođe, od izuzetnog značaja je fizikalna i balneoterapija kod ovih bolesnika.<sup>8</sup>

### Zaključak

Spondiloartritisi predstavljaju grupu sličnih hroničnih zapaljenskih reumatskih oboljenja na osnovu genetske predispozicije, radioloških i kliničkih manifestacija. U pokušaju da se bolest što ranije otkrije, da bi se započela pravovremena terapija, 2009. godine su definisane novi klasifikacioni kriterijumi internacionalnog udruženja za spondiloartritise (Assesment of Spondylo Arthritis international Society - ASAS). Grupu bolesti čine aksijalni spondiloartritis koji poput kišobrana pokriva ankilozirajući spondilitis, Reiterov sindrom, psorijazni artritis, enteropatijski artritis i nediferentovani spondiloartritis.

Usavršavanje novih radioloških tehnika, pre svega MR, uvođenje novih klasifikacionih kriterijuma, kao i iskustvo sa primenom bioloških lekova, omogućava lekarima rano dijagnostifikovanje bolesti i bolje razumevanje patogeneze spondiloartritisa, što vodi boljem ishodu lečenja

sa ciljem produženja radnog veka u punom obimu i poboljšanja kvaliteta života obolelih.

### Literatura

1. Ristić G, Stefanović D. Spondiloartritisi-novi klasifikacioni kriterijumi. *Balneoklimatologija* 2014; 38;:2.
2. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:896-9042.
3. Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, Gratacós J, Mulero J, Juanola X, Montilla C, Moreno E, Collantes-Estevez E. First signs and symptoms of spondyloarthritis—data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONER-Early). *Rheumatology* 2009; 48(4): 404-409.
4. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(10): 536-45.
5. Novak S. The early diagnosis of spondyloarthritis. *Reumatizam*. 2011; 58(2): 47-50.
6. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:395-9.
7. Mladenović V. Akutni prednji uveitis i zapaljenski reumatizam - manifestacije istog ili koincidencija dva različita oboljenja. *Acta rheum Belgrad* 1984;14:103-112.
8. Petronijević M. Lečenje spondiloartritisa, *Balneoklimatologija* supl.38;:2
9. Marković Z. Psorijazni artritis. *Interna Medicina Autor Stevan Ilic Med. Fakultet u Nišu* 2009.424-433
10. Mladenović V. Reiterov sindrom - infekcijski artritis? *Balneoklimatologia* 1998;supl 1:29-33.
11. Hughes RA, Keat AC. Reiter's syndrome and reactive arthritis: a current view. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:190-210.
12. Stanković A, Nedović J. Enteroartropatije. *Interna Medicina Autor Stevan Ilic Med. Fakultet u Nišu* 2009. 438-439
13. Stanković A. Spondiloartropatije. *Interna Medicina Autor Stevan Ilic Med. Fakultet u Nišu* 2009. 423-428

## ETIČNOST INFORMACIONE TEHNOLOGIJE U KLINIČKOJ I RADIOLOŠKOJ PRAKSI

**Rade R. Babić<sup>1</sup>**, G. Stanković-Babić<sup>2</sup>, S. Babić<sup>2</sup>,  
A. Marjanović<sup>2</sup>, D. M. Pavlović<sup>2</sup>, N. Babić<sup>2</sup>, L. M. Pavlović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centar za radiologiju KC Niš

<sup>1</sup> Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

<sup>2</sup> Klinika za očne bolesti KC Niš

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

### SAŽETAK

Osnovno načelo moderne etike je poštovanje života. Medicinska etika obuhvata načela i pravila prema kojima se ocenjuje ponašanje zdravstvenog radnika - lekara, medicinske sestre i drugog medicinskog osoblja. Primena informacione tehnologije u medicini otvara pitanje etičnosti informacione tehnologije u kliničkoj medicinskoj praksi. U radu se kazuju o etičnosti Interneta, radiološkog informacionog sistema (RIS) i drugih informacionih sistema u medicinskoj kliničkoj praksi. Posebno je prikazana medicinska etika kod digitalnog zapisa.

**Zaključak:** i pored svih prednosti koje pruža uvođenje informacione tehnologije u medicinsku struku i nauku, emocionalno-intelektualni transfer između lekara i bolesnika ne mogu zameniti kompjuterski sistemi ili druge medicinske tehnologije.

**Ključne reči:** etika, informaciona tehnologija, radiologija, klinika, Srbija

### SUMMARY

The basic principle of modern ethics is respect for life. Medical ethics includes principles and rules which evaluate the behavior of health workers - doctors, nurses and other medical staff. Applications in medicine raises the question of the ethics of information technology in clinical practice medical. The article tells about the ethics of the Internet, the radiology information system (RIS) and other information systems in medical clinical practice. In particular, medical ethics is presented in digital recording.

**Conclusion:** Despite all the advantages offered by the introduction of information technology in health professions and science, emotional and intellectual transfer between doctors and patients do not replace the computer systems or other medical technology.

**Key words:** ethics, information technology, radiology, clinic, Serbia

### UVOD

Reč etika potiče iz grčkog jezika „εθικός“, što znači moralan.

Osnovno načelo moderne etike je poštovanje života.<sup>1</sup>

Medicinska etika obuhvata načela i pravila prema kojima se ocenjuje ponašanje zdravstvenog radnika - lekara, medicinske sestre, apotekara, farmaceutskog tehničara, veterinara i dr.<sup>1</sup>

U svakodnevnom radu lekari se staraju o zdravstvenom vaspitanju i zdravstvenoj kulturi ljudi u sprečavanju svega što ugrožava čovekovo zdravlje i u suzbijanju zaostalosti, praznoverja, predrasuda i nadržekarstva.<sup>2</sup>

Prema Kodeksu profesionalne etike Lekarske komore Srbije lekar se stara o unapređenju lične informisanosti i povećanju znanja iz oblasti humanističkih, prirodnih i društvenih nauka.<sup>2</sup>

Sa primenom informacione tehnologije u medicini postavlja se pitanje etičnosti informacione tehnologije u kliničkoj medicinskoj praksi.<sup>3</sup>

U radovima "Web technology in health information system Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012;29(2):81-87"<sup>4</sup> i "Teleradiology - radiology at distance. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012;29(3):145-151"<sup>5</sup> kazivali smo o primeni informacione tehnologije u radiologiji, dok ovim radom ukazujemo na etičnost informacione tehnologije u radiološkoj praksi i šire.

Adresa autora: prof. dr sc. **Rade R. Babić**, radiolog. Centar za radiologiju, Klinički centar Niš.  
E-mail: gordanasb@mts.com



## ETIČNOST INFORMACIONE TEHNOLOGIJE U RADIOLOŠKOJ PRAKSI

Radiološki informacijski sistem (RIS) zahteva razvijenu infrastrukturu (mrežu), hardver i softver. Razlog je u činjenicama da je radiologija dijagnostička slikovna grana medicine, da u svakodnevnom radu koristi slike, da su radiološke slike u digitalnom obliku kao datoteke i sadrže veliki broj podataka (bajta). Pregledi kompjuterizovanom tomografijom (CT), magnetnom rezonancijom (MR), mamografijom, ultrazvukom (UZ), digitalnim rendgenološkim aparatima i drugim radiološkim aparatima rezultiraju dobijanjem radiološke slike u digitalnom formatu od 1 do 600 i više megabajta, obzirom da su radiološki aparati digitalizovani, teleradiologija i drugo.<sup>6-10</sup>

Primena informacione tehnologije u radiologiji učinila je da neposredni kontakt između radiologa i bolesnika bude sve redji, kraći ili kontakt izostaje, što je u zadnje vreme sve češće. Ponekada se komunikacija između radiologa i bolesnika ostvaruje indirektno, preko rendgentehničara, koji radiologu saopštava podatke o bolesniku, o njegovom zdravstvenom stanju, o traumi i sl.

U većini slučajeva komunikacija između radiologa i bolesnika se ostvaruje preko uputa bolesnika za radiološki pregled na kome je napisana uputna dijagnoza i vrsta traženog radiološkog pregleda. Zato se primena informacione tehnologije u radiološkom informacionom sistemu i kliničkoj radiološkoj praksi ispoljava rizikom od međusobnog otudjivanja radiologa i bolesnika.

S druge strane, primena informacione tehnologije u radiološkom informacionom sistemu i kliničkoj radiološkoj praksi može dovesti da se radiolog oseća profesionalno manje vrednim, pogotovo ako njegovo znanje, inventivnost i veštinu potiskuju ili zamenjuju radiološki informacijski sistem sa mnogobrojnim računarima za obradu podataka o bolesniku ili medicinski ekspertni kompjuterski sistemi, DICOM (engleski: Digital Imaging and Communications in Medicine), PACS (engleski: Picture Archiving and Communication System), HL7 (engleski:

Health Leven Seven), teleradiologija, mobilna radiologija, mobilna radiologija preko mobilnog telefona i dr.

Ako ovome dodamo i Internet, onda se suštinski menja odnos između radiologa i bolesnika. Zato radiolog, odnosno lekar bilo koje specijalnosti, pod uticajem informacione tehnologije u kliničkoj praksi je u obavezi da otvoreno razgovara sa svojim bolesnikom, da mu saopšti punu istinu o karakteru njegove bolesti, traume i slično<sup>11,12</sup> ili, da se liši primene *pia fraus*.<sup>3</sup> U protivnom radiolog gubi poverenje svog bolesnika. Bez obzira na razboritost i spremnost da se suoči sa istinom o zdravstvenom stanju, svaki bolesnik više voli da čuje obaveštenje koje mu ne uskraćuje nadu i veru u izlečenje.<sup>11,12,3</sup>

## ETIKA I INTERNET

Internet predstavlja javno dostupnu globalnu mrežu koja povezuje računare i računarske mreže korišćenjem istoimenog protokola (internet protokol).<sup>13,14</sup> Internet je mreža svih mreža koja se sastoji od miliona kućnih, akademskih, poslovnih, vladinih i nevladinih i drugih mreža koje međusobno razmjenjuju informacije i usluge, kao što su električna pošta (e-mail), chat i prenos datoteka povezane stranice i dokumente World Wide Weba (www). Dakle, internet u prenosnom smislu znači - mreža unutar mreže, ili interna konekcija između više računara.

Internet je globalna mreža. Strukturno postoje male mreže koje su međusobno vezuju i tako povezane obrazuju ovu strukturu - internet. Broj računara na internetu se trenutno procenjuje na preko 500.000.000. Količina informacija koju ti serveri poseduju je ogromna. Tako, bolesnik preko Interneta može da sazna o načinu pregleda, lečenju, prognozi bolesti i sve što se odnosi na bolest, za koju prof. dr Slobodan Ilić - Bobi kaže: „Bolest nije život, ona je samo deo životne situacije pacijenta i ispod raznoraznih slojeva koji čine tu životnu situaciju postoji nešto dublje i sušestvenije – biće pacijenta! Bolest nije neuspeh i ne treba osećati krivicu zbog njenog nastanka, niti optuživati druge ili sudbinu zbog nepravde i predodređenosti. Kad se dogodi bolest, u njoj je skrivena snažna poruka na koju se u



prvom trenutku retko koji pacijent osvrće<sup>15</sup>. Zato, u potrazi za lekom svoje bolesti bolesnik može da se preko Interneta obrati najširem, globalnom auditorijumu i da se informiše o stručnim problemima vezanim za svoje oboljenje. Dakle, Internet menja suštinski odnos bolesnik - lekar.

Promeni odnosa izmedju bolesnika i lekara doprinosi i druga strana Interneta, a to je malicioznost softvera (engleski: malware; od engleskih reči malicious i software - zloćudni softver). Malicioznost softvera daju klasični računski virusi, kojim označavamo sve vrste softvera koji na bilo koji način mogu ugroziti računarski sastav, mrežu, radiološki informacioni sistem i dr. Takvi su, na primer: trojanci, računski crvi, rootkitovi, maliciozni dialeri, spyware, pojedini adware i slično. Veliki deo malicioznog softvera je napisan za operativni sistem Windows, ali postoje i za Linux, Macintosh, Palm i dr.

Prema kazivanju akademika Dragutina P. Vukotića "Internet treba da pruži takvu komunikaciju izmedju lekara i bolesnika koja treba da bude prilagodjena psihičkim osobenostima bolesnika".<sup>3</sup>

## ETIKA I INFORMACIONA TEHNOLOGIJA

Niska cena računarske opreme, brzi razvoj telekomunikacione tehnologije, eksplozivni razvoj interneta i dr. izvršili su pravu revoluciju u ljudskim delatnostima, pa i u medicini – telemedicina, teleradiologija, teleoftalmologija i sl. Informaciona tehnologija je data skoro u svim vidovima medicinske pomoći svim bolesnicima, naročito onim udaljenim. Dijagnostika, konsultacije, permanentna edukacija studenata, lekara, pomoćnog medicinskog osoblja i naučno istraživanje, administracija, upravljanje, planiranje i unapređenje narodnog zdravlja, dobili su u informacionoj tehnologiji, naročito u telemedicini novo i moćno sredstvo.

Srbija je u svet telemedicine ušla 1997. godine. Stručnjaci Vojnomedicinske akademije (VMA) i kompanije Prosmart iz Beograda formirali su prvu telemikroskopsku mrežu, sa centrom u VMA i korisnicima u Nišu, pa su tako

medju prvima u Evropi otvorili put za brži razvoj svih vidova telemedicine i uspešno se uvrstili u red tehnološki razvijenih država.<sup>16</sup>

VMA u Beogradu i više naših univerzitetskih ustanova i centara u Beogradu, Nišu i Sremskoj Kamenici pružaju vredan doprinos razvoju telemedicine i imaju uspešnu međunarodnu saradnju.

Nacionalna alijansa za lokalni ekonomski razvoj (NALED) 2012. godine predstavila je pilot projekat "Uvodjenje telemedicine u istočnoj Srbiji", koji se sprovodi uz podršku kompanije MSD, inicijatora i idejnog tvorca uvođenja telemedicine u Srbiji. Učesnici projekta: Klinički centar Niš, Dom zdravlja Boljevac, Zdravstveni centar Zaječar i NALED, potpisali su sporazum o saradnji.<sup>7</sup>

Na 44. svetskoj medicinskoj skupštini u Marbelji, 1992. godine, usvojena je Izjava o kućnom medicinskom monitoringu telemedicina i medicinska etika. U Izjavi se nagoveštava značaj telemedicine u budućnosti.

Medicinske informacije, kao što su elektrokardiogram, elektroencefalogram, rendgenogrami, fotografije i druga relevantna medicinska dokumentacija mogu se telefonom poslati u veće centre na konsultaciju. Tako se razvila mobilna radiologija preko mobilnog telefona.<sup>6-10</sup> Telefonska razmena medicinske informacije omogućila je bolesnicima da u svojoj kući prime savremenu medicinsku pomoć.

U cilju uspostavljanja efikasnog sistema mreže telemedicine preporučuje se da lekar utvrdi da li je bolesnik kompetentna i dobro informisana ličnost i da upozna psihološku i fizičku sposobnost bolesnika na takav način lečenja.

Telemedicina, teleradiologija, teleoftalmologija, telemedicina preko mobilnog telefona i dr. mora da poštuje pravo pacijenta na izbor lekara, a da se podaci o bolesniku tretiraju, kao medicinska tajna. Preporučuje se zaštita privatnosti, sigurnosti i poverljivosti podataka o bolesniku. U tom cilju, treba obradljivati elektronske podatke koji bi mogli da ugroze pravo bolesnika na zaštitu identiteta. Medicinske baze podataka ne

smeju nikada da budu povezane sa drugim centralnim bankama podataka.<sup>3</sup>

## ETIKA I DIGITALNI ZAPIS

Primena informacione tehnologije u medicini uslovljava je odnos osoblja medicinskog informacionog sistema prema subjektu digitalnog zapisa, digitalne razmene informacija i dr. sledeće obaveze:

- da upoznaju potencijalnog subjekta digitalnog zapisa o postojanju sistema, programa ili uređaja čija uloga je da prikuplja i/ili razmenjuje informacije o njima samima;
- da, na pravom mestu, osiguraju i sprovedu odgovarajuće postupke tako da se digitalni zapisi oblikuju ili prenose samo ako je subjekt, nakon što je o svemu bio obavešten, dao dobrovoljan i valjan pristanak, ukoliko se digitalni zapis oblikuje ili prenosi suprotno od onoga što je rečeno, potreba je da se onda to učini uz objašnjenje subjektu tog zapisa na nezavisnoj etičkoj osnovi i to na vreme i na prikladan način;
- da upoznaju subjekt elektroničkog zapisa da je digitalni zapis načinjen o njoj/njemu, ko je načinio digitalni zapis i ko ga održava, šta je sadržano u digitalnom zapisu, sa svrhom izrade takvog digitalnog zapisa, o osobama, institucijama ili agencijama koje imaju pristup tom digitalnom zapisu ili kojima taj digitalni zapis (ili njegov deo koji može da se identifikuje) može biti poslat, gde se digitalni zapis čuva, koliko dugo će se vremenski on čuvati i konačni način raspolaganja podacima;
- da osiguraju da subjekt digitalnog zapisa bude upoznat s poreklom podataka koji su sadržani u zapisu;
- da osiguraju da subjekt digitalnog zapisa bude upoznat sa pravima koja, ona ili on, imaju s obzirom na: pristup, upotrebu i arhiviranje, razmenu i rukovanje, kvalitet i ispravku i pravo raspolaganja njezinim ili njegovim digitalnim zapisima i podacima koji su u njima sadržani;
- da osiguraju da digitalni zapisi budu arhivirani, da im se može pristupiti, koristiti ih, rukovati njima ili ih razmenjivati samo u legitimne - zakonite svrhe, da na pravom mestu postoje prikladni protokoli i mehanizmi za praćenje arhiviranja, pristupa, upotrebe, rukovanja ili razmene digitalnog zapisa ili podataka koji su u njemu sadržani u skladu s navedenim, ako i kada to prilika zahteva, da na pravom mestu postoje odgovarajući protokoli i mehanizmi koji se koriste na bazi informacije, da postojanje tih protokola i mehanizama bude poznato subjektima digitalnih zapisa i da postoje odgovarajuće mogućnosti da subjekti digitalnog zapisa mogu da ispituju i sudeluju u važnim protokolima i mehanizmima;
- da valjano tretiraju opunomoćene predstavnike subjekata digitalnih zapisa kao da imaju ista prava s obzirom na digitalni zapis, kao i sami subjekti tih digitalnih zapisa, a subjekti i opunomoćeni predstavnici treba da budu svesni te činjenice;
- da osiguraju da se sa svim digitalnim zapisima postupa na pravedan, korektan i jednak način;
- da osiguraju korišćenje prikladnih mera od kojih je razumno očekivati da će garantovati: sigurnost, integritet, kvalitet, upotrebu i pristup digitalnim zapisima;
- da osiguraju (koliko to leži u njihovoj moći), da se digitalni zapisi ili podaci koje oni sadrže koriste samo u navedene svrhe za koje su se podaci i prikupljali, ili u svrhe koje se inače etički mogu opravdati;
- da osiguraju da subjekti digitalnih zapisa ili razmene informacija budu svesni mogućih kršenja prethodnih obaveza i razloga zbog kojih je do toga došlo.<sup>17-19</sup>

## ZAKLJUČAK

I pored svih prednosti koje pruža uvođenje informacione tehnologije u medicinsku struku i nauku, emocionalno-intelektualni transfer između lekara i bolesnika ne može zameniti kompjuterski sistemi ili druge medicinske tehnologije.

## Literatura

1. Nadarević T, Milovanović S, Mišak A, Milovčić L: Medicinska etika. 2013. [www.medri.hr](http://www.medri.hr)
2. Kodeks profesionalne etike Lekarske komore Srbije. 2013. <http://www.lks.org.rs>
3. Vukotić PD: Etoške kontroverze u medicini. Crnogorska akademija nauka i umjetnosti. Podgorica. 2000.
4. Babić RR, Milošević Z, Stanković-Babić G: Web technology in health information system. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012;29(2):81-87
5. Babić RR, Milošević Z, Stanković-Babić G: Teleradiology - radiology at distance. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012;29(3):145-151
6. Babić RR, Milošević Z, Djindjić B, Stanković-Babić G: Radyologi information system. Acta Medica Medianae 2012; 51(4): 39-46.
7. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A: Radiološki informacioni sistem - brend u radiologiji. U knjizi prof. dr S. Strahinjića, doc dr N. Pavlovića i dr sc. RR Babića - Novi trendovi u nefrologiji. Sven Niš. Niš. 2013.
8. Peđa N: Zdravstveni informacioni sistem - savremena organizacija zdravstva. Seminarski rad. 2011. Vršac. [www.onk.ns.ac.rs/infosis.htm](http://www.onk.ns.ac.rs/infosis.htm) (otvoren: 12. May 2012).
9. Babić S: Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš. 2012.
10. Dubovina D, Mihailović B, Vujičić B, Tabaković S, Matvijenko V, Živković D. Teleconsultation in dentistry using the XPA3 online system: Case Report. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012; 29 (2): 93-101.
11. Jovanović M: Sudskomedicinsko veštačenje u oftalmologiji. Beogradska Knjiga. Beograd. 2007.
12. Jovanović M: Neke specifičnosti ekspertizne medicine u oftalmologiji. Mdicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2012
13. Internet. 2013. <http://sh.wikipedia.org>
14. Marinković T, Todorović D: Računarski priručnik. Beograd. 2008.
15. Ilić S: Primena neurolingvističkih strategija u tretmanu hroničnih somatskih bolesti. "Galaksija" Niš. Niš. 2012.
16. Prvi telemedicinski sajt Srbije. 2013. <http://www.telemed.co.rs>
17. Medicinska etika i medicinsko pravo. <http://www.telemed.co.rs>
18. Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Dimitrije M. Pavlović, L. M. Pavlović: Gama Nož. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 12 (1): 35-38.
19. Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić, Nina Stamenković: Radiološki informacioni sistem i digitalna mamografija. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 13 (3): 30-30.



## ODABRANI RADOVI

## ETIOLOGIJA BALKANSKE ENDEMSKE NEFROPATIJJE

**Stevan M. Glogovac**<sup>1</sup>, M. Prokopović<sup>2</sup>, Z. Dimitrijević<sup>1</sup>, M. Stojanović<sup>1</sup>, K. Paunović<sup>1</sup>,  
D. Tasić<sup>1</sup>, T. Vrećić<sup>1</sup>, M. Pavlović<sup>2</sup>, R. Babić<sup>3</sup>, M. Kitanović<sup>4</sup>, B. Mitić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš

<sup>2</sup> Odeljenje patologije, Opšta bolnica Leskovac

<sup>3</sup> Klinika za radiologiju, Klinički centar Niš

<sup>4</sup> Dom Zdravlja, Vlasotince

## SAŽETAK

Balkanska endemska nefropatija (BEN) još uvek je bolest nepoznate etiologije, iako je za proteklih šest decenija veliki broj naučnika istraživao potencijalne etiološke faktore. Postoje mnoge hipoteze o etiologiji: mikroelementi, hidrogeologija tla, živi agensi, genetika, imuni mehanizmi. Sve te hipoteze nisu dokazane, ali poslednjih dvadeset godina uloga aristolohične kiseline u eventualnom razvoju bolesti je sve izvesnija, pa i novi naziv bolesti, nefropatija aristolohične kiseline.

Ključne reči: endemska nefropatija, etiološki faktori, nefropatija aristolohične kiseline

## SUMMARY

Balkan endemic nephropathy (BEN) is still a disease of unknown etiology, even though for the past six decades a large number of scientists have investigated potential etiological factors. There are many hypotheses about etiology: microelements, soil hydrogeology, living agents, genetics, immune mechanisms. All these hypotheses have not been proven, but for the last twenty years of the role of aristolochic acid in the eventual development of the disease is increasingly certain, as well as the new name of the disease, neuropathy of aristolochic acid.

Key words: endemic nephropathy, etiological factors, aristolochic acid nephropathy

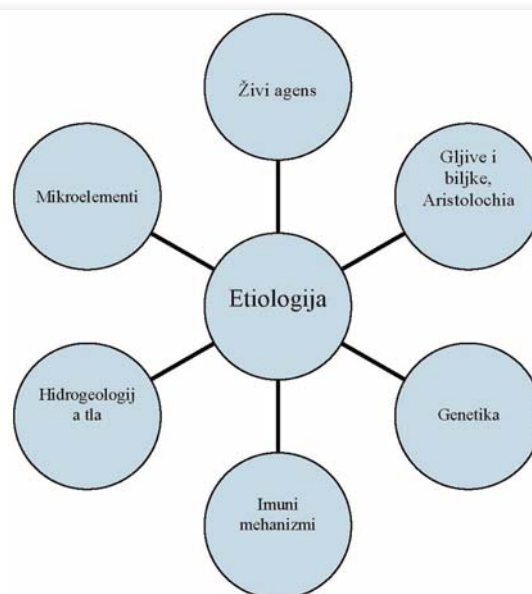
## UVOD

Predsednik studijske grupe o balkanskoj endemskoj nefropatiji (BEN), koju je pre 50 godina obrazovala Ciba fondacija, napisao je u svom uvodnom izlaganju (Wilson, 1967) da „najfascinantniji i najmisteriozniji deo ove bolesti ne čine njena klinička ni histološka slika, već njena etiologija i epidemiologija“. Vremenom je ova konstatacija, bez sumnje, samo dobijala u težini.<sup>1</sup>

Od nekoliko hiljada radova objavljenih o BEN tokom 60 godina, verovatno trećinu čine nastojanja da se rasvetli njena etiologija. Etiologija je i do današnjeg dana najverovatnije nepoznata.

Do sada su formulisane desetine hipoteza o etiologiji BEN. Takve hipoteze se uklapaju u sve epidemiološke karakteristike BEN, ali na način kako ih vide i tumače njihovi autori. Verovatno je da genetski činioci mogu u izvesnoj meri da utiču na ispoljavanje BEN među osobama izlo-

ženim dejstvu njenog uzroka. Ipak odlučujuću ulogu imaju faktori sredine. Danas je sigurno da gljivice, bakterije i rikecije nemaju nikakvu ulogu u nastanku BEN, ali unazad dvadesetak godina pažnju zaslužuje Aristolochia, pa i sve više korišćen naziv bolesti Nefropatija aristolohične kiseline.



Dijagram 1. Etiologija endemske nefropatije

Adresa autora: dr Stevan M. Glogovac, Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš.

E-mail: sglogovac@yahoo.com



Biljka *Aristolochia clematis* (AC), sadrži u sebi korene dve grčke reči, Aristos na grčkom znači bolji i lochia - onaj koji daje rođenje. Biljka je još u antičko vreme imala primenu u lečenju, pre svega ženskih bolesti. Biljka AC je poznata pod različitim narodnim nazivima - vučija jabučica, zečija lubenica, vučija stopa, kurjačka jabučica i drugim. Dumić i Martinčić (1954, 1958) pokazuju nefrotoksična svojstva kod konja. Njihov rad je bio inspiracija Iviću, koji ih citira (1969, 1970) i koji je dokazao nefrotoksično i kancerogeno dejstvo semena AC, godinu dana pre toga postavio sumnju da bi AC mogla biti uzrok BEN.<sup>2</sup> Toksičnost za bubrege daju Grolmann, Scarborough, Jorga i Jelaković (2007).<sup>3,4</sup>



Slika 1. *Aristolochia clematis*

## Olovo

Prva hipoteza o etiologiji balkanske endemske nefropatije je bila ona o intoksikaciji olovom.

Na samom početku ispitivanja BEN zapaženo je da brašno mleveno u mlinovima potočarama, kakvo se koristi u endemskim naseljima, sadrži veće vrednosti olova, jer se za zalivanje mlinskog kamena koristi smeša koja sadrži olovo. Pošto je izlaganje ovom metalu bilo dugotrajno, praktično od prve godine života, to i male količine olova mogle su posle dužeg vremena od nekoliko decenija da dovedu do vidljivih znakova intoksikacije.<sup>5, 6</sup> Treba istaći da u rudnicima olova u Trepči nije opisan ni jedan slučaj endemske nefropatije, pa je vrlo teško prihvatiti olovo kao etiološki agens BEN. Protiv hipoteze intoksikacije olovom, ukazuju normalne vrednosti u krvi bolesnika sa BEN, a i nepostojanje razlike u stepenu ekskrecije olova mokraćom i nivoa olova u serumu bolesnika i zdravih.<sup>7</sup>

## Kadmijum i uran

Intoksikacija kadmijumom najčešće nastaje preko respiratornog i gastrointestinalnog trakta nakon upotrebe vode kontaminirane kadmijumom ili ishranom morskim ribama i školjkama.<sup>8</sup>

Pomišljalo se i na kadmijum, kao mogući etiološki faktor BEN, jer kadmijum izaziva patohistološke promene u bubregu slične onim koje se viđaju u BEN. Kadmijum se nalazi u zemljištu, a činjenica da se bolest javlja samo kod ljudi koji žive na tom terenu duže vreme i njegova rasprostranjenost u obliku mozaika ide u prilog hipoteze, da bi kadmijum, uran ili neki drugi mikroelement, mogao da bude u vezi sa nastankom oboljenja. Međutim, stoji činjenica da u krajevima koji su bogati uranom (Joachimovo u Češkoj ili Kalna u Jugoslaviji) nije utvrđen ni jedan slučaj BEN.

## Silicijum

Toksično dejstvo silicijumove kiseline na bubrežnom parenhimu realizuje se na dva načina: stimulacijom distrofično-atrofičnog procesa u bubrežnom parenhimu i fokalno-inflamatorno proliferativnim procesom u mezenhimu. Udruženost ovih patogenetskih mehanizama dovodi do smanjivanja bubrega. Nema ubedljivih dokaza o ulozi silicijuma u razvoju BEN.

## Oligoelementi

Geohemijskim ispitivanjima uzoraka vode iz endemskih područja, utvrđeno je da su veoma niske koncentracije mnogih oligoelemenata (Zn, Se) mogle biti jedan od faktora koji doprinosi pojavi endemske nefropatije.

## Selen

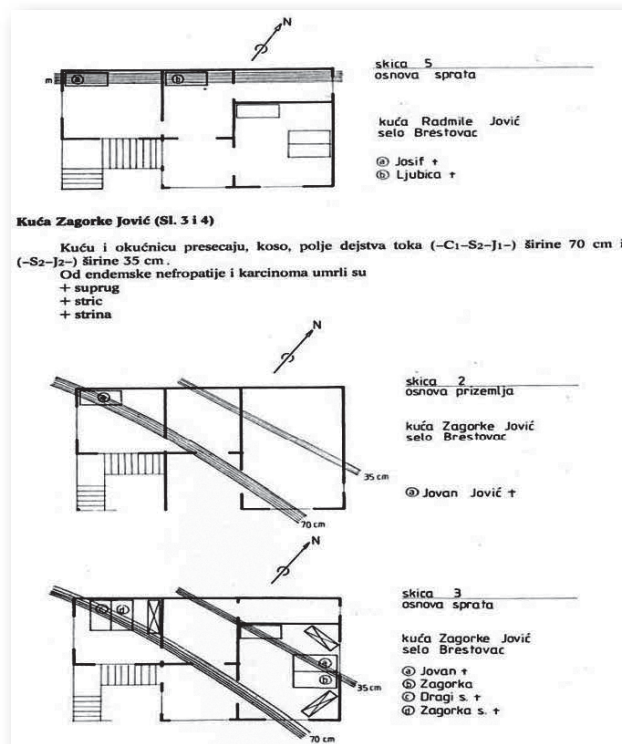
Ispitivanja sadržaja selena u hrani, zemlji ili ljudskoj krvi pokazala su njegov deficit u endemskim i neendemskim krajevima.<sup>9</sup> Selen je važan sastojak enzima glutation peroksidaze, koji učestvuje u antioksidativnoj zaštiti ćelije od slobodnih radikala. Aktivnost ovog enzima u eritrocitima zdravih članova porodice sa BEN, ista je kao kod kontrolnih ispitanika.<sup>10</sup>

## HIDROGEOLOGIJA TLA, AROMATIČNI AMINI I UGLJOVODONICI

Ispitivanje pijaće vode u endemskim regionima ukazuje da u njoj ima aromatičnih amina i ugljovodonika. Kontaminacija vode ovim materijama vrši se iz određenih slojeva zemlje koja sadrži ugalj.<sup>11</sup> I ova ispitivanja nisu dovoljna za potvrdu njihove uloge u razvoju endemske nefropatije.

Najobimnija ispitivanja povezanosti hidrogeoloških karakteristika tla, odnosno bunarske vode i endemske nefropatije obavljena su 1974. godine u Hrvatskoj i Srbiji (po dva sela), kada je pregledano preko 500 bunara. Hidrogeolozi su konstatovali da je pojava BEN obrnuto srazmerna dubini bunara i visini vodenog stuba, a da je u direktnoj vezi sa elektroprovodljivošću, emanacijom radona, sadržajem SiO<sub>2</sub>, nitrata i bora,

te se pojava BEN dovodila u vezu sa sniženim odnosom nitrata i nitrita u vodi, ali su neka preliminarra istraživanja ukazala na prisustvo anilinskih derivata u bunarskoj vodi u visokim koncentracijama.

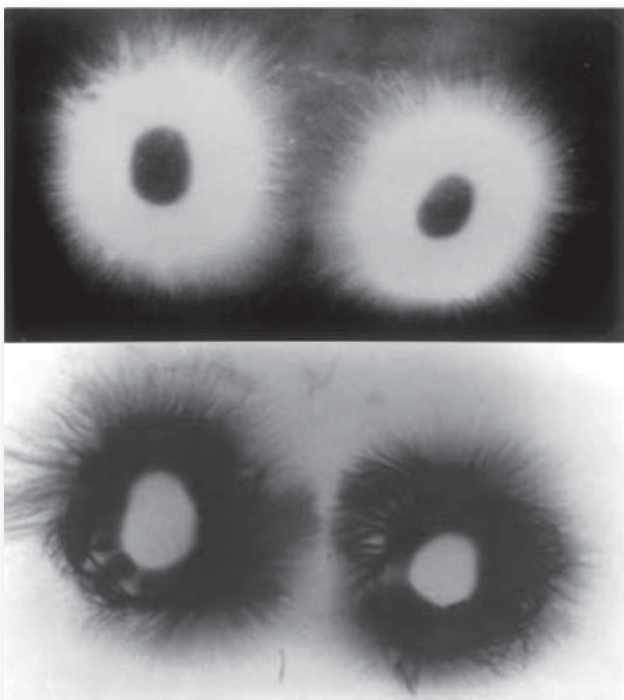


Slika 2. Hidrogeopatogene trase

Postoji zakonomernost pojave: oboljenja se javljaju u stambenim objektima koji su locirani na hidrogeopatogenim (HGP) trasama aluvijalnih terena, kod onih osoba koje su duži niz godina bile izložene uticaju hidrogeopatogenog polja, koje se formira na trasi strujanja podzemnih voda.<sup>12</sup> Vorgučić je odredio pravce hidrogeopatogenih tokova u Brestovcu, a Momčilović je obeležavajući trase podzemnih tokova na katastarski plan uočila da ljudi koji boluju od bubrega najčešće godinama spavaju tačno iznad podzemnih tokova.<sup>13</sup> Ovakvi pogledi nisu prihvaćeni od većine nefrologa koji se bave istraživanjem BEN.

Promena bioplazmatske korone u HGP-polju (trasi) kao pokazatelj egzogenog uticaja na pojavu BEN. Snimci bioplazmatske korone prstiju Kirlijanovom kamerom, pokazuju da se u neutralnom prostoru, bioenergetska interakcija čovek-životna sredina, odvija po mirnom laminarnom režimu, dok se u HGP polju javlja turbu-

lentni režim strunica bioplazmatske korone sa defektima.



**Slika 3.** Aura iznad hidrogeopatogenih trasa:  
a) Bioplazmatska korona u objektivno neutralnom polju (Momčilović i sar. 1998)  
b) Bioplazmatska korona u objektivno hidrogeopatogenom polju (Momčilović i sar. 1998)

### ŽIVI AGENSI

Uloga mikroorganizama kao uzročnika endemske nefropatije nije dokazana. Vršena su različita serološka ispitivanja sa namerom da se utvrdi da li postoji značajna statistička razlika u stepenu inficiranosti stanovništva endemskih i vanendemskih naselja.

### Bakterije

Ispitivane su različite epidemije kao mogući uzročnik BEN i to u prvom redu: šarlaha, tuberkuloze i dr. Kao mogući uzročnik BEN bili su označavani različiti mikroorganizmi i njihovi produkti. Od bakterijskih uzročnika, streptokoke su najpre privukle pažnju kao mogući etiološki faktor BEN. Međutim, bakteriološki pregledi briseva ždrela i nosa, kao i serološke analize, nisu potvrdile bilo kakvu ulogu streptokoka u nastanku ove bolesti.<sup>14</sup> Od drugih ispitivanih uzročnika navode se stafilokoke, *Escherichia coli*, članovi roda *Proteus*-a, enterokoke i drugi izazivači

vači urinarnih infekcija, antistreptolizin-O, reumatoidni faktor, ali bez nekog velikog rezultata i serološkog dokaza.<sup>15</sup> Zbog velikog nefropatogenog dejstva i leptospire su bile označene kao mogući etiološki agensi.<sup>16</sup>

### Virusi

Virusi su takođe smatrani etiološki mogućim agensom u nastanku BEN. Serološka ispitivanja sa antigenima virusa Zapadnog Nila, mumpsa i Herpes simplex-a, nisu mogla da potvrde njihovu ulogu kao izazivača BEN.<sup>17</sup> Međutim, bolesnici su u ranoj fazi bolesti imali značajno viši titar antitela za citomegaloviruse, od kontrolne grupe zdravih iz istih porodica u kojima je bilo obolelih od BEN, kao i od kontrolne grupe zdravih davalaca krvi.<sup>18</sup> Ovakvi nalazi nisu bili potvrđeni kod bolesnika sa BEN u poodmakloj fazi bolesti.

Kao mogući uzročnik BEN označavan je nefrotropni virus iz grupe Arbo B-virusa, virus West-Nile.<sup>19</sup> Izazivača su prema toj hipotezi unele ptice iz Centralne Afrike, a na ljude ga prenose razni vektori: krpelji, glodari, stoka i dr. Ispitivanje zdravih osoba sa ugroženog područja i bolesnika sa endemskom nefropatijom ne otkriva značajnu razliku u prokuženosti Arbo-virusa (tip West-Nile i tip Slovenačkog krpeljnog encefalita). Pokušaji da se izoluje virus, tj. eventualni izazivač BEN, dali su negativne rezultate.

### Gljive i toksini biljaka

Zapažanja u Danskoj, da se na bubrezima prasadi hranjenih stočnom hranom koja sadrži mikotoksine-ohratoksin i citrinin – ukazuju na patoanatomske promene slične onima koje se zapažaju na bubrezima obolelih od BEN<sup>20</sup> i dovela su do novih pretpostavki, po kojima bi BEN bila izazvana mikotoksinima.<sup>21,22</sup> Postoje i epidemiološke studije koje idu u prilog tezi, da se BEN češće javlja u kućama na senovitim stranama ulica, gde je pronađena veća vlažnost sa pojavom gljivica i buđi u kućama i ambarima. Zapažene su gljivice iz roda *Rhizopus*, *Penicillium* i *Aspergillus*, koje su znatno češće prisutne u materijalima uzetim iz domaćinstava gde su oboleli ili umrli od BEN.<sup>23</sup>



U endemskim krajevima opisana je i biljka *Aristolochia clematitis*. Ova biljka sadrži aristolohičnu kiselinu za koju se pokazalo da ima nefrotoksično dejstvo. Ovu hipotezu izneo je još 1970. godine profesor Medicinskog fakulteta u Nišu dr. Ivić.<sup>24</sup>

Promene u bubrezima, slične onima koje imaju bolesnici sa BEN, opisane su kod mladih žena koje su bile na biljnom režimu ishrane koji je uključivao i korišćenje biljaka koje imaju aristolohičnu kiselinu. Termin „Chines herb nephropathy” treba preispitati jer sve biljke iz Kine ne sadrže aristolohičnu kiselinu. Ulogu aristolohične kiseline u eventualnom razvoju BEN, treba dodatno ispitati.

## GENETIKA

Više autora je ukazalo na moguću ulogu genetskih faktora u etiologiji BEN.<sup>25,26</sup> Većina autora je saglasna, da su faktori spoljašnje sredine važniji od genetske predispozicije svake individue. Čević i saradnici<sup>27,28</sup> su analizirali pojavu BEN kod imigranata iz Ukrajine u endemskim i neendemskim naseljima blizu Slavenskog Broda. Nađena je otprilike ista incidencija BEN kod stanovništva hrvatske nacionalnosti i ukrajinskih imigranata i njihovih potomaka. Do sličnih nalaza u istom regionu dolaze Čikeš i saradnici<sup>29</sup>, koji su komparirali 143 porodice sa 3 do 5 generacija i sa ukupno 4.501 osobom. Ispitujući vezu nasleđa i okoline, Čukuranović i saradnici ukazuju, da postoji genetska predispozicija za BEN koja je poligenetska, a da se manifestacija bolesti modifikuje okolinom. U prilog ovakvog pristupa idu i podaci drugih autora koji nalaze BEN kod imigranata i emigranata iz endemskih naselja.<sup>30,31</sup>

Bugarski istraživač Mihajlov<sup>32</sup> ukazuje da je BEN familijarnog karaktera i da ima genetsku osnovu. Njegovi rezultati ukazuju da je u pitanju autozomno-dominantni tip nasleđivanja. Specifični hromozomski marker je utvrđen na trećem hromozomu. Kritički deo za BEN je 3q25 tri od pet dodatnih lokusa sa povećanom učestalošću lezija sadrže onkogene: 1q36-c svc, 3p25-vaf-1 i 6q23-mub. U Rumuniji, Bruckner i saradnici<sup>33</sup> nalaze povećanu učestalost hromozomskih ano-

malija i to objašnjavaju prisustvom izvesnih mutagenih faktora, koji su možda ograničeni na okolinu tih porodica. U studiji Mineva i saradnika<sup>34</sup> u Bugarskoj, opisana je veća učestalost HLA B.<sup>18</sup>

Deficit enzima lecitin cholesterol acyltransferase (LCAT) je takođe opisan kod bolesnika sa BEN, ali prava uloga ovog deficita još nije rešena, mada se može koristiti određivanje ovog enzima kao ranog markera za osobe sklone da kasnije razviju BEN.<sup>35</sup>

## IMUNI MEHANIZMI

U ranoj fazi BEN imunofluorescentnom tehnikom, otkriveni su depoziti IgG, C3, depoziti fibrinogena.<sup>36</sup> Evolucija BEN kod većine bolesnika je postepena i tiha, gde imunološki poremećaji zauzimaju važno mesto u patogenezi oboljenja. Lekari Instituta za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu u saradnji sa nefrološkom klinikom iz Liona izvršili su detaljnu studiju sistema komplementa.<sup>37</sup> U grupi suspektih i zdravih ispitanika iz endemskih naselja, nisu nađene promene sistema komplementa. Kod bolesnika sa BEN, zapažene su manje promene koje bi mogle biti posledica samog patološkog procesa, a ne njegov uzrok. Polenaković i saradnici<sup>38</sup> ispitivali su celularni imunitet kod pacijenata sa BEN i dobili su 50-70% pozitivnih rezultata, te su zaključili da se radi o sekundarnom fenomenu koji može imati uticaja na dalji tok oboljenja

## ZAKLJUČAK

Sve hipoteze o etiologiji balkanske endemske nefropatije nisu dokazane, ali zadnjih dvadeset godina uloga aristolohične kiseline u eventualnom razvoju bolesti je sve izvesnija, pa i novi naziv bolesti nefropatija aristolohične kiseline.

## LITERATURA

1. Zoran Radovanović, Miodrag Sindić, Momir Polenaković, Ljubica Đukanović, Vladimir Petronić: Endemska nefropatija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000: 22, 90-152
2. Ivić, M.(1969): Etiology of endemic nephropathy. Lijec Viesn., 91: 1273-1281
3. Grollman B. Jelaković, B(2007) Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol.18:2817-2823

4. Hranjec T., Kovac A., Kos J., Mao, W., Chen, J. Grollman, A. Jelaković, B.(2005): Endemic nephropathy: the case for chronic poisoning by Aristolochia. Croat. Med.J.46:116-125. 2. Danilović V., Đurišić M., Mokranjac M., Stojimirović B., Živojinović J., Stojaković P.: Porodična oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana hroničnom intoksikacijom olovom, Srpski Arhiv, celok., 1957; 10,1115-1119.
5. Strahinjić S.: Prilog poznavanju rane dijagnostike endemske nefropatije, Doktorska disertacija, Niš, Medicinski fakultet 1975;129.
6. Brenner MB, Coe LF, Rector CF. Tubulointerstitial Nephropathies. In: Clinical Nephrology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1987; 161-179.
7. Maksimović Z. Trace element deficiency and Balkan endemic nephropathy: In: Etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc. of the 6th. Symposium on Endemic (Balkan) nephropathy (eds. S. Strahinjić and V. Stefanović), 1987, Niš, 1987; 43-47.
8. Čukuranović R., Nikolić J., Stefanović V.: Erythrocyte glutathionae peroxidase activity in patients with Balkan Endemic Nephropathy and in their healthy family members. Archives
9. Feder G. et al.: Relationship between weathered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. Kidney Int. 1991;40(Suppl.34), S9-S11
10. Radovanović Z.: Epidemiologija endemske nefropatije, III Simpozijum o endemskoj nefropatiji, Srpska Akademij
11. Momčilović V. Suša S. Strahinjić, S. Bošković, Z. Spasić, M. Raičević, R. Minić, V. Dašić D., Glogovac S., Egzogeni uticaj životne sredine u zakonomernosti pojave neendemske nefropatije, IV kongres Jugoslovenskih nefrologa, Beograd, 1998.
12. Momčilović V., Suša S., Strahinjić S., Minić V., Bošković Z., Spasić M., Raičević R., Glogovac S., Exogenous Influence of Lifes environment in Lawfulness of Occurrence of Endemic Nephropathy, 3 Congress BANTAO, Beograd 1998, Akademija nauke i umetnosti, Vol. XXIII, No. 3, 1982; 3-27.
13. Vorgučić A., Momčilović V.: Neki rezultati istraživanja endemske nefropatije, Editors: Strahinjić S. Stefanović V. Proceedings of the 6th symposium on Endemic (Balkan) Nephropathy
14. Gaon J.: Rad na ispitivanju nefrita u NR BiH od 1 januara do 1 oktobra 1958. godine, Bilten CHL, 1958; 4, 262-268., Niš, 1987; 187-197.
15. Đurišić M.: Bakterije kao mogući etiološki faktor endemske nefropatije, Simpozijum o endemskoj nefropatiji (Ur. Đurišić M. i Danilović V.) SANU, Beograd, 1973; 10
16. Levi-Jovović E., Strahinjić S., Nestorova-Milojević Lj.: Serological examinations in a region with Endemic Nephropathy in order to find out microorganisms as the eventual etiological factors of the disease. Proc. symp. on Endemic Nephropathy, Niš, pp. 294-298, 1971.
17. Levi-Jovović E., Milojević Lj., Milosavljević R., Veličkova G., Stefanović V., Strahinjić S., Pavlović N. M. Đorđević M., Vukomanović M., Milošević B.: Complement-fixing antibodies for some viruses in patients with endemic nephropathy, Proc. 5th Symp. on Endemic (Balkan) Nephropathy, Niš, pp. 1-5, 1983.
18. Levi-Jovović E., Strahinjić S., Hadži-Pešić Lj., Antić S., Kocić D., Mihajlović V. Serološka ispitivanja na terenu endemske nefropatije u cilju otkrivanja mikroorganizama kao eventualnih uzročnika te bolesti, Endemska nefropatija, Univerzitet u Nišu, 1971; 294.
19. Strahinjić S., Nestorova-Milojević Lj., Levi-Jovović E. Ispitivanje antitela za virus West-nile u serumu ljudi sa terena sa endemskom nefropatijom reakcijom inhibicije hemaglutinacije, Endemska nefropatija, Univerzitet u Nišu, 1971; 404.
20. Krough P. Mycotoxic Porcine Nephropathy: A Possible Model for Balkan Endemic Nephropathy, Proc. 2th Int. Symp. on Endemic Nephropathy (Eds. A. Puchlev, I. Dinev, B. Milev and D. Doichinov), Publis
21. Krough P., Axelsen N H., Elling F. et al. Experimental porcine nephropathy. Changes of renal function and structure induced by ochratoxin-A contaminated feed. Acta Path Microbiol Scand 1974; Suppl. 246:1-21.
22. Krough P. Diagnostic criteria for Ochratoxin induced nephropathy. In: Strahinjić, S., Stefanović V, editors, Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy, Proceedings of the 5th Symposium on E
23. Akhmeteli M. A.: Epidemiology of Endemic Nephropathy, Proc. 2nd Int. Symp. on Endemic Nephropathy (Eds. A. Puchlev, I. Dinev, B. Milev and D. Doichinov), Publishing House of the Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, 1974; 19
24. Ivić M. The problem of etiology of endemic nephropathy. Acta Fac Med Naiss, 1970; 1, 29-38.
25. Bulić F.: Moguća uloga naslednog faktora u endemskoj nefropatiji, Simp. endem. nefropatije, Beograd, 1970; SANU, 113-117.
26. Hrisoho D.: Nasleđe kao etiopatogenetski faktor endemske nefropatije intersticijalne, Simp. Endemske nefropatije, Univerzitet u Nišu, 1967; 75-79.
27. Čeočić S., Hrabar A., Radonić M.: Endemic Nephropathy in the area of Slavovski Brod; in Strahinjić and Stefanović, Eds Proc. 4th Symp. on Balkan Endemic Nephropathy Niš, 1979; 229-231.
28. Čeočić S., Hrabar A., Radonić M.: An etiological approach to Balkan Endemic Nephropathy based on the investigation of two genetically different populations, Nephron, 1985; 40, 175-179.
29. Čikeš N., Radošević Z., Vuletić S.: Some population genetic aspects of endemic nephropathy; Strahinjić and Stefanović, Eds. Proc. 4th Symp. on Balkan Endemic Nephropathy, 1979; 241-245.
30. Čukuranović R.: Ispitivanje uloge nasleđa u nastanku endemske nefropatije, Magistarski rad, Univerzitet u Nišu, 1985.
31. Naumović T., Velimirović D., Danilović V. Endemic Nephropathy in immigrants living in the foci of the disease in the Lazarevac community. In: Puchlev A., Dinev I., Milev B., Doichinov D., editors. Endemic Nephropathy. Proceedings of the Second International Symposium on Endemic Nephropathy; 1972 Sofia. Publishing House of the Bulgarian Academy of Sciences, 1974; 319.
32. Mihailov T.: Generalological status of endemic nephropathy in Bulgaria, in Strahinjić and Stefanović, Eds. Proc. 4th Symp. on Balkan Endemic Nephropathy, Niš, 1979; 133-139., 321.



33. Bruckner I., Yosin C., Lazarescu R., Paraskiv D., Manescu N., Sreban M., Titeica M.: A clinical study of nephropathy of an endemic character in the People's Republic Rumunia, Int.Symp. on endemic nephropathy, Sofia, 1963, Bulg. acad. sci. press, 1965; 25-35
34. Minev M.: HLA system in Endemic Nephropathy. Proc. 4th Symp. On Endemic (Balkan) Nephropathy, (Eds. S. Strahinjić and V. Stefanović). University Press, Niš .1979;265.
35. Pavlović N.M., Strahinjić S., Varghese Z., Stefanović V., Persaud W., Pavlović D., Čukuranović R., Stojanović M., Miljković P., Avramović M.: Moguća uloga parcijalnog deficita lecitin cholesterol acyltransferaze u patogenezi balkanske endemske nefropatije: in Strahinjić and Stefanović, eds. Proc. 6th Symp. on Endemic (Balkan) Nephropathy, Etiology of endemic (Balkan) Nephropathy, Niš, 1987;121-145.
36. Savić V. Mitrović V., Čukuranović R., Stefanović V., Strahinjić S., Đorđević V. end Marsenić. An investigation of cell-mediated immunity in patients with BEN. In proc. 5th Szmp. Curr Res Endemic (Balkan) Nephropathy.S. Strahinjić and V Stefanović. S. Strahinjić and V. Stefanović (eds), Niš 1983;377-380.
37. Ritchie JC, Crothers MJ, Idle JR, Greig JB, Connors TA, Nikolov IG, Chernozemsky IN. Evidence for an inherited metabolic susceptibility to endemic (Balkan) nephropathy. In Strahinjić S, Stefanović V(eds). Current topics in endemic (Balkaan) nephropathy. University Press.Niš 1983;23-27.
38. Polenaković M., Stefanović V. Balkan nephropathy. In Davison A., Cameron J. et all. Ad Clinical Nephrology. Oxford Med.Pub.1998;1203-1206.



# UPUTSTVO AUTORIMA

## Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

## Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zgradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B12, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednosstrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**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 njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Sažetak.** Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

**Ključne reči.** Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

**Prevod sažetka na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

**Uvod:** Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

**Metode:** Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

**Statistika:** Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

**Rezultati:** Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

**Diskusija:** Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

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

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitnija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

**Slike i Sheme (crteži).** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampati na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile objavljene, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

**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 kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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 pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116



## LISTA ZA PROVERU

### OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

### PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

### SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

### Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

### TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine  
(do 5.000 reči)

### PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

### OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

### SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo

