

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TIMOK
MEDICAL
GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

Godina 2018

Vol. 43 Broj 1

YU ISSN 0350-2899



Mila Bastać
Zimski pejsaž -2017

TI MOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TI MOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO / EDITORIAL

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/

EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

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

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

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

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

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

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

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

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd

Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,

Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,

Prof. dr Slobodan Ilić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš

Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš

Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac

Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar

Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

Ada Vlajić, Belgrade, art historian

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

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

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

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

ADRESA ELEKTRONSKЕ ПОШТЕ/E-MAIL

tmgglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

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

TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION

500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

Bojan Pavković, Marija Zarić, Mirjana Marković, Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Milica Kuljanin, Jasna Marjanov, Bojan Prokić

UTICAJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA NASTANAK CEREBRALNIH LEZIJA U PACIJENATA SA DEMENCIJOM.....

5

Danijela Stanković, Zoran Jovanović, Vojislav Magdić, Nataša Rangelov, Tihomir Milovanović, Dijana Bajer

POSTOPERATIVNI DELIRIJUM KOD GERIJATRIJSKIH PACIJENATA PODVRGNUTIH HIRURŠKOJ

INTERVENCIJI NAKON PRELOMA ZGLOBA KUKA ILI FEMURA

13

PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandra Huljić, Aleksandra Caričić, Bojan Pavković, Marija Zarić, Bojan Prokić, Milica Kuljanin

FEOHROMOCITOM KAO UZROK SEKUNDARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

22

Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Bojan Pavković, Bojan Prokić, Milica Kuljanin, Marija Zarić

LUPUS IN FABULA: HIPERTENZIJA MLAĐEG MUŠKARCA I SISTEMSKI LUPUS ERITEMATOZUS

26

Jokšić-Zelić Milena, Petrović Radmila, Jokšić-Mazinjanin Radojka, Saravolac Siniša, Berčenji Emilija,

Španjević Aleksandar

ŽIVOT SA PAROKSIZMALNOM SUPRAVENTRIKULARNOM TAHIKARDIJOM

31

UPUTSTVO SARADNICIMA.....

35

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

Bojan Pavković, Marija Zarić, Mirjana Marković, Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Milica Kuljanin, Jasna Marjanov, Bojan Prokić

INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION ON OCCURRENCE OF CEREBRAL LESIONS IN PATIENTS WITH DEMENTIA	5
--	---

<i>Danijela Stanković, Zoran Jovanović, Vojislav Magdić, Nataša Rangelov, Tihomir Milovanović, Dijana Bajer</i> POSTOPERATIVE DELIRIUM IN GERIATRIC PATIENTS UNDERGOING SURGERY AFTER A HIP JOINT FRACTURE OR FEMUR FRACTURE	13
---	----

CASE REPORT

<i>Aleksandra Huljić, Aleksandra Caričić, Bojan Pavković, Marija Zarić, Bojan Prokić, Milica Kuljanin</i> PHEOCHROMOCYTOMA AS A CAUSE OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION	22
---	----

<i>Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Bojan Pavković, Bojan Prokić, Milica Kuljanin, Marija Zarić</i> LUPUS IN FABULA: HYPERTENSION OF A YOUNGER MAN AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	26
--	----

<i>Jokšić Milena, Petrović Radmila, Jokšić-Mazinjanin Radojka, Saravolac Siniša, Berčenji Emilija, Španjević Aleksandar</i> THE LIFE WITH THE PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	31
--	----

INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS	35
------------------------------------	----

UDK 616.12-008.331.1:616.892.3
 616.831-007:616.892.3
 COBISS.SR-ID 262944012

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 1 (2018), str. 5-12.

UTICAJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA NASTANAK CEREBRALNIH LEZIJA KOD PACIJENATA SA DEMENCIJOM

INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION ON OCCURRENCE OF CEREBRAL LESIONS IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Bojan Pavković, Marija Zarić, Mirjana Marković, Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Milica Kuljanin, Jasna Marjanov, Bojan Prokić

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ” ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Arterijska hipertenzija se svrstava u promenljive faktore rizika za aterosklerozu koja predstavlja jedan od vodećih uzroka cerebrovaskularne bolesti. Ishemijske i hemoragijske lezije mozga, koje mogu biti udružene i sa neurodegenerativnim lezijama, osnova su patofiziološkog supstrata demencija. Kognitivni deficit kod pacijenata sa demencijom negativno se odražava na kvalitet njihovog života, što ukazuje na značaj prevencije cerebrovaskularnih lezija, koja se postiže, pored ostalih mera, adekvatnim regulisanjem arterijske hipertenzije. Cilj rada bio je da ispita uticaj arterijske hipertenzije na nastanak cerebralnih lezija kod pacijenata sa demencijom. Podaci za retrospektivnu studiju dobijeni su iz zdravstvenih kartona pacijenata. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: životna dob između 65 i 85 godina, prisutan kognitivni deficit u sklopu demencije, cerebralne lezije verifikovane nalazom neuroimidžinga, farmakološki netretirana hiperholesterolemija, negativna lična anamneza o pušenju i odsustvo dijabetes melitus-a. Kriterijum za isključivanje bio je verifikovana intrakranijalna hemoragija i atrijalna fibrilacija. Pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu nalaza neuroimidžinga kojim je ustanovljeno prisustvo samo cerebrovaskularnih ishemijskih ili cerebralnih neurodegenerativnih lezija ili njihova udruženost. Pacijenti su dalje razvrstani na one sa i one bez arterijske hipertenzije. Za obradu podataka korišćen je statistički softver Statistica 13.2, kao i metode deskriptivne i analitičke statistike. U studiju je uključeno ukupno 72 pacijenta, od čega 37 muškaraca (51%). Prema nalazu neuroimidžinga prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikованo je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupa sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama ($p>0,05$), ali da je visoko značajna između grupa pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama ($p<0,01$), kao i između grupa sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p<0,01$). Razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju nije statistički značajna ni u jednoj od definisanih grupa patoanatomskih lezija. Ovom studijom potvrđeno je da arterijska hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih ishemijskih, ali ne i cerebralnih neurodegenerativnih lezija koje dovode do kognitivnog deficit-a kod pacijenata sa demencijom i rizikom za aterosklerozu usled farmakološki netretirane hiperholesterolemije.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, ateroskleroza, demencija, neuroimidžing.

Summary: Arterial hypertension is classified into variable risk factors for atherosclerosis, which is one of the leading causes of cerebrovascular disease. Ischemic and hemorrhagic lesions of the brain, which can be associated with neurodegenerative lesions, are the basis of the pathophysiological substrate of dementia. The cognitive deficit in patients with dementia negatively affects the quality of their lives, which indicates the importance of the prevention of cerebrovascular lesions, and it is achieved, in addition to other measures, by adequate regulation of arterial hypertension. The aim of this study was to examine the effect of arterial hypertension on the development of cerebral lesions in patients with dementia.

Adresa autora: Bojan Pavković, Dom zdravlja „Dr Simo Milošević” Čukarica, Požeška 82, Beograd, Srbija
 E-mail: bojan.pavkovic@live.com

Rad primljen: 08.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 09.05.2018.
www.tmg.org.rs

Retrospective study data were obtained from medical records of patients. Inclusion criteria for this study were: age between 65 and 85, cognitive deficits in dementia, cerebral lesions verified by neuroimaging, pharmacologically untreated hypercholesterolemia, negative personal history of smoking and the absence of diabetes mellitus. The exclusion criterion was verified intracranial haemorrhage. Patients were divided into three groups based on neuroimaging findings that detected the presence one of the next two - only cerebrovascular ischemic or cerebral neurodegenerative lesions, or associate presence of both. Patients are further classified into those with and those without arterial hypertension. For data processing statistical softver Statistica 13.2 was used, as well as methods of descriptive and analytical statistics. The study included a total of 72 patients, of which 37 male (51%). According to the neuroimaging findings, the presence of cerebrovascular ischemic lesions was verified in 25 patients (35%), cerebral neurodegenerative lesions in 28 patients (39%), while mixed lesions were present in 19 patients (26%). Based on the significance of the difference in the incidence of arterial hypertension in defined groups of patients with certain pathoatomic lesions, it was found that there was not statistically significant difference between groups with cerebrovascular ischemic and mixed lesions, but highly significant difference was present between patients with cerebrovascular ischemic and cerebral neurodegenerative lesions ($p < 0.01$), as well as between groups with cerebral neurodegenerative and mixed lesions ($p < 0.01$). The difference in the proportion of male and female in relation to hypertension is not statistically significant in any of the defined groups of pathoatomic lesions. This study has confirmed that arterial hypertension represents a significant risk factor for the occurrence of cerebrovascular ischemic but not cerebral neurodegenerative lesions that lead to cognitive deficits in patients with dementia and risk of atherosclerosis due to pharmacologically untreated hypercholesterolemia.

Key words: arterial hypertension, atherosclerosis, dementia, neuroimaging.

UVOD

Demencija je stanje koje podrazumeva značajno smanjenje kognitivnih sposobnosti, uključujući i deficit pamćenja, promene raspoloženja i probleme u komunikaciji i rasuđivanju [1]. Postala je prioritet javnog zdravstva i socijalne zaštite širom sveta, s obzirom da se broj pacijenata sa demencijom povećava uglavnom zbog starenja stanovništva [2]. Demencija praćena gubitkom intelektualnih sposobnosti, dovoljno teška da ometa radno ili socijalno funkcionisanje, postala je glavni teret javnog zdravlja u SAD [3], gde je prevalencija u 2012. godini bila 8,8% među populacijom od 65 i više godina [4].

Arterijska hipertenzija predstavlja jedan od glavnih faktora rizika za nastanak demencija [5]. Kontrola krvnog pritiska u srednjem životnom dobu može poboljšati zdravlje mozga i smanjiti rizik za demenciju u starijem dobu [6].

Arterijska hipertenzija i hiperlipidemija ostvaruju mnogo sličnih efekata na arterijski zid, a oksidativni stres, njihov zajednički mehanizam, može aktivirati gene uključene u stvaranju inflamatornog procesa, koji u prisustvu hiperlipidemije, dovodi do formiranja aterosklerotičnog plaka [7]. Procenjuje se da jedan od pet ishemijskih moždanih udara potiče

od karotidnih plakova, uglavnom usled arterio-arterijske embolizacije [8]. Ateroskleroza je među najčešćim patološkim promenama u ishemijskoj kardiovaskularnoj i cerebrovaskularnoj bolesti [9]. U studiji kohorte pacijenata nakon lakunarnog moždanog udara, povezanih sa bolestima malih krvnih sudova, 50% pacijenata je kasnije patilo od blagog kognitivnog oštećenja ili demencije [10]. Procesi starenja u krvnim sudovima povećavaju rizik za sistemske patofiziološke procese (ateroskleroza) i rizik od cerebrovaskularnog oštećenja [11].

Vaskularni i neurodegenerativni poremećaji su česti kod starijih osoba i mogu koegzistirati kod istog pacijenta [12]. Ovi procesi u osnovi demencije su međusobno potencirani u razvoju kognitivnog oštećenja, dajući kliničke fenotipove i neuroimidižing koji se preklapaju [13]. Mešovita demencija, Alchajmerova demencija i vaskularna demencija su najčešći tipovi demencije [14]. Nekoliko studija baziranih na autopsiji je prijavilo prevalenciju demencije 39%-44%, od čega 36%-50% odgovara Alchajmerovoj demenciji, 30%-43% vaskularnoj demenciji, a 20%-22% mešovitoj demenciji [13].

Cilj ovog istraživanja bio je da ispita uticaj arterijske hipertenzije na nastanak cerebralnih lezija kod pacijenata sa demencijom kod kojih je postojao rizik za aterosklerozu usled prisustva farmakološki netretirane hiperholisterolemije.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivna opservaciona studija sprovedena je na uzorku pacijenata u Domu zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica u Beogradu. Podaci za istraživanje dobijeni su iz zdravstvenih kartona pacijenata kod kojih je prethodno od strane neurologa ili psihijatra dijagnostikovana jedna od formi demencije prema MKB-10 kriterijumima.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: životna dob između 65 i 85 godina, prisutan kognitivni deficit u sklopu demencije, utvrđen kliničkom kvalitativnom procenom, kao i primenom upitnika Mini Mental State Examination (MMSE), cerebralne lezije verifikovane nalazom neuroimidžinga, farmakološki netretirana hiperolesterolemija, negativna lična anamneza o pušenju i odsustvo dijabetes melitusa. Kriterijum za isključivanje bila je verifikovana intrakranijalna hemoragija i atrijalna fibrilacija.

Pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu nalaza neuroimidžinga, kojim je ustanovljeno prisustvo samo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija (CVIL) ili cerebralnih neurodegenerativnih lezija (NDL) ili njihova udruženost (MxL). Od neuroimidžing metoda radi dijagnostičke obrade pacijenata na sekundarnom ili tercijarnom nivou zdravstvene zaštite primenjivani su MDCT sken i/ili MRI endokranijuma, transkranijalni dopler (TCD) krvnih sudova mozga i kolor dopler sken (CDS) magistralnih arterija vrata. Pacijenti su dalje razvrstani na one sa arterijskom hipertenzijom (HTAp) i one bez arterijske hipertenzije (nonHTAp). Kod svih HTAp bila je primenjena

antihipertenzivna farmakoterapija. Kod pacijenata sa CVIL isključeni su atrijalna fibrilacija, tromboza leve srčane komore i aterosklerotski plak aorte kao uzrok nastanka tromboembolije i posledične ishemijske lezije mozga.

U istraživanju je postavljena radna hipoteza da između vrste cerebralnih lezija i arterijske hipertenzije ne postoji povezanost, tj. da ne postoji statistički značajna razlika učestalosti arterijske hipertenzije između definisanih grupa pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama, te da razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju nije statistički značajna ni u jednoj od definisanih grupa patoanatomskih lezija.

Za obradu podataka korišćen je statistički softver Statistica 13.2. U cilju statističke deskripcije primenjene su mere centralne tendencije, a u cilju statističke analize primenjen je Hi-kvadrat test radi ispitivanja signifikantnosti razlike učestalosti posmatranih varijabli.

REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 72 pacijenta, od čega 37 muškaraca (51%) i 35 žena (49%). Prema nalazu neuroimidžinga prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikovano je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Arterijsku hipertenziju imalo je 45 pacijenata (63%), koja je kod 36 (80%) bila regulisana antihipertenzivnom terapijom.

Tabela 1. Vrednosti krvnog pritiska po grupama prema klasifikaciji Evropskog udruženja za kardiologiju
Table 1. Values of blood pressure by groups according to the classification of the European Society of Cardiology

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Sistolni krvni pritisak $\bar{x} \pm sd$	Dijastolni krvni pritisak $\bar{x} \pm sd$
Optimalan	3	108,33 ± 7,64	68,33 ± 2,89
Normalan	7	123,57 ± 2,44	80,00 ± 0,00
Visok normalan	17	131,76 ± 2,46	85,00 ± 0,00
Stadijum I hipertenzije	21	147,14 ± 6,04	92,62 ± 2,56
Stadijum II hipertenzije	20	165,00 ± 4,87	102,00 ± 2,51
Stadijum III hipertenzije	4	190,00 ± 10,80	115,00 ± 4,08
Ukupno	72	146,94 ± 19,83	92,43 ± 10,58

Legenda: \bar{x} - srednja vrednost, sd - standardna devijacija.

Legend: \bar{x} - mean, sd - standard deviation.

Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupa sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama, ali da je značajna između grupa pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama

($p<0,01$), kao i između grupa sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p<0,01$). Razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju, posmatrano po definisanim grupama patoanatomskih lezija, nije statistički značajna u grupi CVIL i MxL ($p>0,01$), ali jeste statistički značajna u grupi NDL($p<0,01$), gde značajno veći udeo imaju muškarci.

Tabela 2. Distribucija ispitanika u odnosu na arterijsku hipertenziju prema vrsti cerebralnih lezija i polu
Table 2. Distribution of subjects in relation to arterial hypertension by type of cerebral lesions and gender

cerebral lesion type	HTAp			nonHTAp			Σ
	m	f	(m+f) ₁	m	f	(m+f) ₂	
CVIL	9	11	20	2	3	5	25
NDL	8	2	10	11	7	18	28
MxL	6	9	15	1	3	4	19
Σ	23	22	45	14	13	27	72

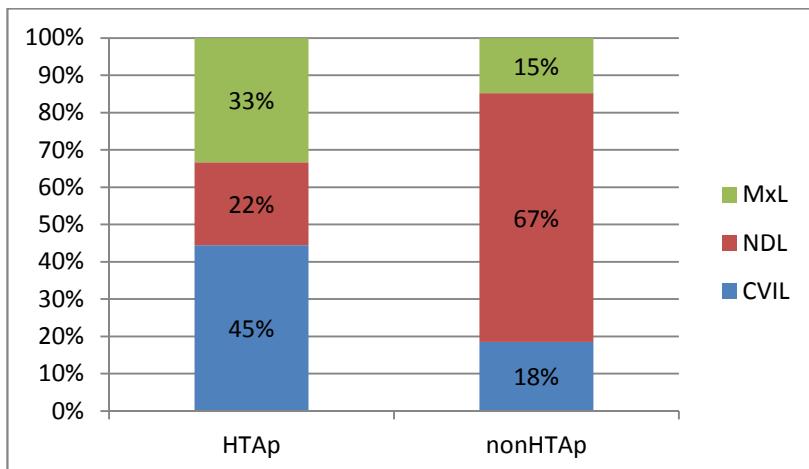
Legenda: HTAp - pacijenti sa arterijskom hipertenzijom, nonHTAp - pacijenti bez arterijske hipertenzije, m - muškarci, f - žene, CVIL - cerebrovaskularne ishemijske lezije, NDL - neurdegenerativne lezije, MxL - mešovite lezije.

Legend: HTAp - patients with arterial hypertension, nonHTAp - patients with no arterial hypertension, m- male, f - female, CVIL - cerebrovascular ischemic lesions, NDL - neuronegenerative lesions, MxL - mixed lesions.

Ako se ispituje veza između dveju varijabli, vrste cerebralnih lezija (CVIL, NDL, Mx) i arterijske hipertenzije (HTAp, nonHTAp) na celom uzorku, empirijska vrednost Hi-kvadrat testa iznosi 14,03 pa visoko statistički značajno postoji zavisnost izmedju ove dve varijable ($p<0,01$). Ispitivanjem povezanosti između ovih dveju varijabli posebno za muškarce i posebno za žene, empirijske vrednosti Hi-kvadrat testa iznose redom 4,38 i 2,05 i ne postoji statistički značajna razlika. U ispitivanju razlike između udela HTAp sa CVIL (80%) i MxL (78,95%) za celi uzorak, p-vrednost iznosi 93,17% te se može zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika između ovih udela ($p>0,01$). Međutim, u ispitivanju razlike između udela HTAp sa CVIL (80%) ili MxL (78,95%) za celi uzorak te udela NDL (35,71%), p-vrednost iznosi 0,36% pa se tada može zaključiti da postoji visoko statistički značajna razlika između ovih udela ($p<0,01$).

Ispitivanjem razlike između udela HTAp za CVIL između muškaraca (39,13%) i žena (50%), p-vrednost iznosi 46,32% te se prihvata pretpostavka da ne postoji statistički značajna razlika u udelima muškaraca i žena ($p>0,05$). Ispitivanjem razlike između udela HTAp za MxL između muškaraca (26,08%) i žena (40,91%), p-vrednost iznosi 29,17% i ne nalazi se statistički značajna razlika u udelima muškaraca i žena. Međutim, ispitivanjem razlike između udela HTAp za NDL između muškaraca (34,78%) i žena (9,09%), p-vrednost iznosi 3,82% te postoji statistički značajna razlika ($p<0,01$), pri čemu muškarci imaju veći udeo. Kod nonHTAp statistički značajne razlike između muškaraca i žena po pojedinim vrstama CVIL, NDL i MxL ne postoje, verovatno usled malog uzorka.

Grafikon 1.Učestalost vrsta cerebralnih lezija u odnosu na arterijsku hipertenziju
Chart 1.Frequency of cerebral lesions types in relation to arterial hypertension



Legenda: HTAp - pacijenti sa arterijskom hipertenzijom, nonHTAp - pacijenti bez arterijske hipertenzije, CVIL - cerebrovaskularne ishemische lezije, NDL - neurdegenerativne lezije, MxL - mešovite lezije.

Legend: HTAp - patients with arterial hypertension, nonHTAp - patients with no arterial hypertension, CVIL - cerebrovascular ischemic lesions, NDL - neuronegenerative lesions, MxL - mixed lesions.

DISKUSIJA

Prevencija, identifikacija i smanjenje rizika od demencije, kao i pružanje kvaliteta nege osobama sa demencijom izdvojeni su od strane Svetske zdravstvene organizacije među deset glavnih istraživačkih prioriteta za smanjenje globalnog opterećenja demencijom do 2025. godine [15]. Glavni promenljivi faktori rizika za kognitivno oštećenje i demenciju odnose se ili utiču na vaskularni sistem, uključujući hipertenziju, pušenje, gojaznost, dijabetes, hiperolesterolemiju i nedostatak fizičkog vežbanja [16]. Kardiovaskularne bolesti i faktori rizika, kao što su hipertenzija i dijabetes melitus, identifikovani su kao determinante mortaliteta, ali samo u studijama starijih pacijenata sa demencijom [17].

Hipertenzija povećava aterosklerotski rizik i predstavlja glavni faktor rizika za srčani udar i ishemijski moždan udar putem prekida normalnog toka krvi [18]. Pored toga, visok krvni pritisak je primarni faktor rizika za hemoragijski moždani udar usled povećane vaskularne osetljivosti na rupture u mozgu [19]. Aproksimativno, 87% moždanih udara su ishemijski [20]. Hipertenzija je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta bez obzira na vrstu moždanog udara [21]. Hipertenzija je identifikovana kao jedan od najznačajnijih promenljivih faktora rizika za moždani udar i

moe rezultirati vaskularnom demencijom [22]. Cerebralna autoregulacija je često oštećena kod hipertoničara i starijih osoba i doprinosi razvoju moždanog udara, vaskularnog kognitivnog poremećaja i vaskularne demencije [23].

Arterijska hipertenzija, takođe, pospešuje kapilarno proređivanje, posebno u dubokoj beloj masi hemisfera i bazalnim ganglijima, povezana je sa infiltracijom perivaskularnih makrofaga, povećanim oksidativnim stresom, endotelijalnom disfunkcijom i kompromitovanom funkcionalnom hiperemijom, a ove promene pospešuju formiranje malih lakunarnih infarkta, asimptomatskih lezija bele mase, mikroinfarkta i mikrokrvarenja, što je sve u korelaciji sa padom kognitivne funkcije kod pacijenata sa vaskularnom i Alchajmerovom demencijom [23].

Kada je reč o uticaju hipertenzije na kognitivne funkcije, u literaturi se mogu naći različiti podaci. Jedna studija je utvrdila oštećenje dugotrajne memorije i izvršnog funkcionisanja u hipertenzivnim slučajevima, u drugoj studiji utvrđeno je da je hipertenzija bila povezana sa funkcionisanjem memorije samo kod muškaraca, u trećoj studiji nisu utvrđene kognitivne razlike kada su upoređivane nehipertenzivne i medikamentima tretirane hipertenzivne grupe i na kraju, u četvrtoj studiji, longitudinalni dokazi sugerisali su povezanost između hipertenzije i kognitivnog pada u

srednjem, ali ne i u kasnom životnom dobu [24]. U studiji koja se bavila ispitivanjem povezanosti promenljivih faktora rizika sa Alchajmerovom bolešću korišćenjem genetičkih varijanti nije nađena povezanost između vrednosti sistolnog krvnog pritiska i Alchajmerove bolesti [25]. Efekti antihipertenzivne terapije na kognitivnu funkciju u kontrolisanim studijama bili su oprečni, a meta-analize studija nisu dale jasne dokaze da li antihipertenzivna terapija smanjuje incidenciju demencija [26].

Uticaj holesterola na nastanak demencija i značaj terapije statinima u njihovoj prevenciji bili su predmet mnogih istraživanja. U studijama koje su analizirale efekat holesterola na demencije, navodi se da su kod vaskularne demencije, kako visok nivo LDL-holesterola, tako i nizak nivo HDL-holesterola poznati faktori rizika za aterosklerozu karotidnih i moždanih arterija, što može rezultirati kognitivnim oštećenjem zbog cerebralne hipoperfuzije ili embolizma. Kod Alchajmerove demencije postoje oprečni epidemiološki podaci, gde po nekim povišen nivo serumskog holesterola povećava rizik za njen razvoj, dok u drugima nema efekta ili postoji negativna povzanost [27]. Dosadašnji dokazi ukazuju da statini dati u poznjem životnom dobu nemaju efekta u prevenciji kognitivnog pada i demencije [28], dok vodič Američkog udruženja za srce sugerira da lečenje hiperholesterolemije u prevenciji demencije ima nesigurnu korist [29]. Mi smo se opredelili da u studiju uključimo samo pacijente kod kojih je verifikovana hiperholesterolemija, bez primene hipolipemijskih medikamenata u bilo kom prethodnom periodu.

U našoj studiji klasifikacija cerebralnih lezija, cerebrovaskularne ishemijske, neurodegenerativne i mešovite bazirana je na nalazu neuroimidžinga. Neuroimidžing povećava tačnost dijagnoze za različite podtipove demencije [30]. Multimodalnost neuroimidžing podataka, kao što su MRI i PET pružaju dragocene uvide u abnormalnosti [31]. MRI je korišćena u nekoliko studija za struktturnu i funkcionalnu karakterizaciju neuroloških poremećaja u celom mozgu [32]. Intenzitet i stadijum neurodegeneracije mogu se identifikovati pomoću atrofije merene strukturnom MRI [33]. U studiji koja je ispitivala incidencu demencija u posmatranoj populaciji korišćene su neuroimidžing metode, magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija, samostalno ili u kombinaciji [34]. Tokom

desetogodišnjeg praćenja, od 1562 ispitanika životne dobi 60 i više godina, 358 je razvilo demenciju, od čega je 238 ispitanika doživelo Alchajmerovu demenciju, 93 vaskularnu demenciju, a 43 druge tipove demencije, pri čemu je od ispitanika 21 sa Alchajmerovom demencijom i 22 sa vaskularnom demencijom imalo druge koegzistirajuće tipove demencije, od kojih je 16 bilo sa mešovitim tipom Alchajmerove i vaskularne demencije [34].

Hemoragijski moždani udari karakterišu se većim volumenom lezije i višim intrakranijalnim pritiskom, uopšteno se ispoljavaju težim oštećenjem mozga i zahvataju različite regije mozga u odnosu na ishemijske moždane udare [35]. Pored toga, strategije lečenja posle intrakranijalne hemoragije i subarahnoidalne hemoragije mogu doprineti manjem kapacitetu oporavka tkiva mozga [36]. Zbog većih posledica i neophodnosti složenijeg sagledavanja, pacijenti sa demencijom nakon hemoragijskih lezija mozga nisu obuhvaćeni našim istraživanjem.

Kako bi se isključio uticaj hiperglikemije kod pacijenata obolelih od dijabetes melitus-a i nikotina kod pušača, ovi pacijenti nisu uključivani u istraživanje. Dokazano je da vaskularni faktori rizika, kao što su hipertenzija, dislipidemija i dijabetes, igraju važnu ulogu u razvoju umerenog kognitivnog oštećenja, demencije i Alchajmerove bolesti. [37] Mnoge studije su pokazale da osobe sa dijabetes melitusom imaju veći rizik od demencije i kognitivne disfunkcije [38], a hiperglikemija je uključena u mehanizme kognitivne disfunkcije povezane sa dijabetes melitusom [39]. Dugotrajna supklinička hiperglikemija predstavlja faktor rizika za umereno kognitivno oštećenje u starijih osoba [40]. Povišen odnos glikoziliranog albumina i hemoglobina A1c značajno je povezan sa rizikom od Alchajmerove demencije [41]. Pušači u poređenju sa nepušačima imaju veći stepen atrofije mozga i manju gustinu sive mase [42], a nivo plazma kotinina, metabolita nikotina, upravno proporcionalno je povezan sa rizikom od demencije [43].

ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju potvrđeno je da arterijska hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih ishemijskih, ali ne i cerebralnih neurodegenerativnih lezija koje dovode do kognitivnog deficit-a kod pacijenata sa

demencijom i rizikom za aterosklerozu uz prisustvo farmakološki netretirane hiperholesterolemije, nezavisno od pola.

Prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikovano je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupe sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama, ali da je visoko značajna između grupe pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama ($p<0,01$), kao i između grupe sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p<0,01$). Ova studija doprinosi boljem razumevanju uticaja promenljivih faktora rizika, kao što je arterijska hipertenzija, ali i dislipidemija, na nastanak demencija, i ukazuje na značaj redukcije njihovog nepovoljnog uticaja u predisponiranih pacijenata, te nephodnost njihove blagovremene i adekvatne dijagnostike i lečenja. Imajući u vidu da približno 50-80% osoba sa demencijom ne dobija pravovremeno dijagnozu demencije, a 45-55% osoba sa dijagnozom demencije dobija dijagnozu nespecifične demencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ova studija doprinosi adekvatnijem pristupu u dijagnostičkoj evaluaciji pacijenata sa demencijom.

LITERATURA

1. Hung CM, Li YC, Chen HJ, Lu K, Liang CL, Liliang PC, et al. Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):38. Available from: <https://bmcpsycho.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1623-0>
2. Ohara T, Oishi E, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and dementia. *Oncotarget*. 2017;8(70):114416-7.
3. Wei J, Hu Y, Zhang L, Hao Q, Yang R, Lu H, et al. Hearing Impairment, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017;7(3):440-52.
4. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabato MU, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):51-8.
5. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.
6. Sabayan B, Sorond F. Reducing Risk of Dementia in Older Age. *JAMA*. 2017;317(19):2028.
7. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995;25(2):155-61.
8. Moroni F, Magnoni M, Vergani V, Ammirati E, Camici PG. Fractal analysis of plaque border, a novel method for the quantification of atherosclerotic plaque contour irregularity, is associated with pro-atherogenic plasma lipid profile in subjects with non-obstructive carotid stenoses. *PLoS One*. 2018;13(2). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0192600>
9. Lv JX, Kong Q, Ma X. Current advances in circulating inflammatory biomarkers in atherosclerosis and related cardio-cerebrovascular diseases. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(4):207-12.
10. Jacova C, Pearce L A, Costello R, McClure L A, Holliday S L, Hart R G, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012;72(3):351-62.
11. Jaul E, Meiron O. Systemic and Disease-Specific Risk Factors in Vascular Dementia: Diagnosis and Prevention. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:333. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fagi.2017.00333/full>
12. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
13. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):364-70.
14. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:21. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0104-7>
15. Shah H, Albanese E, Duggan C, Rudan I, Langa KM, Carrillo MC, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1285-94.
16. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184244>
17. Rhodius-Meester HFM, Liedes H, Koene T, Lemstra AW, Teunissen CE, Barkhof F, et al. Disease-related determinants are associated with mortality in dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):23. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0348-0>

18. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):138-49.
19. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Suh I. Comparison of blood pressure-associated risk of intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: Korea Medical Insurance Corporation study. *Hypertension.* 2005;46(2):393-7.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:29-322.
21. Mullen MT, McKinney JS, Kasner SE. Blood pressure management in acute stroke. *J Hum Hypertens.* 2009;23:559-69.
22. Singh M, Raj D, Raina SK, Gandhi MK, Chander V. Using Multistate Observational Studies to Determine Role of Hypertension and Diabetes as Risk Factors for Dementia. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(5):3-6.
23. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol.* 2017;2017(1):21-7.
24. Stephan BCM, Minett T, Muniz-Terrera G, Harrison SL, Matthews FE, Brayne C. Neuropsychological profiles of vascular disease and risk of dementia: implications for defining vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND). *Age Ageing.* 2017;46(5):755-60.
25. Larsson SC, Taylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ.* 2017;359:5375. Available from: <http://www.bmjjournals.org/content/359/bmj.j5375>
26. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):683-9.
27. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(14):1561-78.
28. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:003160. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/wol1/doi/10.1002/14651858.CD003160.pub3/full>
29. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-713.
30. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol.* 2017;37(5):510-37.
31. Zhou T, Thung KH, Zhu X, Shen D. Feature Learning and Fusion of Multimodality Neuroimaging and Genetic Data for Multi-status Dementia Diagnosis. *Mach Learn Med Imaging.* 2017;10541:132-40.
32. Lama RK, Gwak J, Park JS, Lee SW. Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on Structural MRI Images Using a Regularized Extreme Learning Machine and PCA Features. *J Healthc Eng.* 2017;2017:5485080. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2017/5485080/>.
33. Lee W, Park B, Han K. Classification of diffusion tensor images for the early detection of Alzheimer's disease. *Comput Biol Med.* 2013;43(10):1313-20.
34. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, et al. Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in Community-Dwelling Japanese Elderly: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2). Available from: <http://jahahajournals.org/content/7/2/e00669> 3
35. Corraini P, Henderson VW, Ording AG, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Long-Term Risk of Dementia Among Survivors of Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke.* 2017;48(1):180-6.
36. Van Dijk BJ, Vergouwen MD, Kelfkens MM, Rinkel GJ, Hol EM. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Functional consequences and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(3):492-505.
37. Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D, Sirignano A, Grappasonni I. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(1):8-16.
38. Umegaki H, Makino T, Uemura K, Shimada H, Hayashi T, Cheng XW, et al. The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:72. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00072/full>
39. Geijlselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89.
40. Wang F, Zhao M, Han Z, Li D, Zhang S, Zhang Y, et al. Long-Term Subclinical Hyperglycemia and Hypoglycemia as Independent Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *Tohoku J Exp Med.* 2017;242(2):121-8.
41. Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Alternative Measures of Hyperglycemia and Risk of Alzheimer's Disease in the Community: The Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):3002-10.
42. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3):122-45.
43. Batty GD, Shipley MJ, Kvaavik E, Russ T, Hamer M, Stamatakis E, Kivimaki M. Biomarker assessment of tobacco smoking exposure and risk of dementia death: pooling of individual participant data from 14 cohort studies. *J Epidemiol Community Health.* 2018. Available from: <http://jech.bmjjournals.org/content/early/2018/01/24/jech-2017-209922.full>

UDK 616.89-008.452-053.9
 616-089.168-053.9
 COBISS.SR-ID 262949388

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 1 (2018), str. 13-21

POSTOPERATIVNI DELIRIJUM KOD GERIJATRIJSKIH PACIJENATA PODVRGNUTIH HIRURŠKOJ INTERVENCIJI NAKON PRELOMA ZGLOBA KUKA ILI FEMURA

POSTOPERATIVE DELIRIUM IN GERIATRIC PATIENTS UNDERGOING SURGERY AFTER A HIP JOINT FRACTURE OR FEMUR FRACTURE

Danijela Stanković (1), Zoran Jovanović (1), Vojislav Magdić (1), Nataša Rangelov (1), Tihomir Milovanović (2) Dijana Bajer (2)

(1) SLUŽBA ANESTEZIJE I REANIMACIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR NEGOTIN; NEGOTIN, (2) ODELJENJE ORTOPEDSKOJE HIRURGIJE I TRAUMATOLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR NEGOTIN, NEGOTIN

Sažetak: Uvod: Postoperativni delirijum je akutno konfuzno stanje koje se razvija neposredno nakon hirurške intervencije. Nije retka komplikacija u gerijatrijskim pacijenata koji se podvrgavaju opsežnim hirurškim zahvatima. Rizik faktori su: karakteristike pacijenta -starije životna doba, polimorbiditet, hirurški i anestezioološki faktori. Detekcija pacijenata koji su pod povećanim rizikom i prepoznavanje kliničke slike delirijuma je značajna u zbrinjavanju gerijatrijskog hirurškog pacijenta, jer neprepoznat i neadekvatno tretiran povećava postoperativne komplikacije, produžava vreme i troškove hospitalizacije i ostavlja dugoročne sekvele na kognitivni status i kvalitet života pacijenta. Cilj: Uzakati na učestalost, starosnu strukturu i karakteristike pacijenata, hirurških i anesteziooloških procedura, detekciju, terapijski tretman i značaj postoperativnog delirijuma. Materijal i metode: Retrospektivna analiza i statistička obrada podataka primenom χ^2 -testa, iz anesteziooloških karti i istorija bolesti pacijenata operativno zbrinutih zbog preloma zglobo kuka ili femura na Ortopedskom odeljenju Zdravstvenog centra Negotin u toku 2017. godine, koji su razvili postoperativni delirijum. Rezultati: Od 195 operisanih pacijenata, 16 (8.20%) je razvilo postoperativni kognitivni deficit. Svi 16 je hospitalizovano radi operativnog zbrinjavanja preloma zglobo kuka ili femura. Nije zabeležen nijedan slučaj kognitivnog deficit kod preloma druge vrste i lokalizacije. 14/195 (7,2%) je imalo kriterijume za postoperativni delirijum a dva pacijenta su razvila alkoholni apstinencijalni sindrom i isključena su iz studije. Operativnom zbrinjavanju preloma zglobo kuka ili femura je podvrgnuto ukupno 50/195 (25,6%). Nakon hirurške intervencije, nultog operativnog dana 14/50 pacijenata (28,0%) razvija postoperativni delirijum. Analizirani su sledeći parametri: starost pacijenata, pol, ASA status, komorbiditeti, dužina trajanja operativnog zahvata, primena transfuzije krvi intraoperativno, vrsta anestezije, vrsta hirurške intervencije. Prosečna starost pacijenata koji su razvili postoperativni delirijum je 82.8 godina. Svi pacijenti su imali ASA status 3 i 4, sa značajnim kardiološkim i neurološkim komorbiditetima. Od 14 pacijenata koji su razvili postoperativni delirijum, 13/14 (92.9%) su ženskog pola, a 1/14 (7.1%) muškog. Operativni zahvati su trajali između 90 i 120 minuta. Kod 6 pacijenata je urađena osteosinteza transtrohanternog preloma femura (DHS), a kod 8 implantacija endoproteze kuka. Polovina pacijenata 7/14 (50%) je tokom operacije dobilo jedinicu transfuzije krvi i zamrznute sveže plazme. u spinalnoj anesteziji je operisano 10/14 (71.4%) pacijenata a 4/14 (28,6%) u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Simptomi postoperativnog delirijuma kod 9/14 (64.29%) pacijenata su trajali u proseku tri dana, i uspešno su kupirani haloperidolom, simptomatskom i supstitucionom terapijom. Kod 5 pacijenata (35.71%), koji su preoperativno imali neurološke i psihičke deficite, znaci kognitivne disfunkcije perzistiraju do otpusta. i (M.Alzheimer, Dementio senilis, M. Parkinsoni).

Zaključak: Postoperativni delirijum je česta komplikacija kod gerijatrijskih pacijenata sa polimorbiditetima podvrgnutih opsežnim hirurškim intervencijama. U našem uzorku postoperativni delirijum je utvrđen u 14/195 bolesnika (7,2%) i to samo u podgrupi od 50 bolesnika sa operacijom preloma zglobo kuka ili femura (14/50 ili 28%) Detekcija pacijenata koji su pod povećanim rizikom i pravovremene farmakološke i nefarmakološke mere mogu doprineti smanjenju učestalosti neposrednih

Adresa autora: Danijela Stanković, Služba anestezije i reanimacije, Zdravstveni centar Negotin; Negotin
 E-mail: stankovic.danijela8@gmail.com
 Rad primljen: 01. 04. 2018. Elektronska verzija objavljena: 09. 05. 2018.

postoperativnih komplikacija i dugoročnih sekvela. Procena kognitivnih funkcija gerijatrijskih pacijenata treba da postane rutinski deo preoperativne kliničke evaluacije.

Ključne reči: postoperativni delirijum, gerijatrijski pacijent, prelom kuka i femura

Summary: Introduction: Postoperative delirium is an acute confusional state that can develop immediately after surgery. It is not a rare complication in geriatric patients undergoing major surgical procedures. Risk factors include: patient characteristics - advanced years, polymorbidity, surgical and anesthetic factors. In geriatric surgical patient care it is important to detect patients at increased risk and recognize the clinical features of delirium, because unrecognized and inadequately treated increases postoperative complications, prolonged hospitalization stay, costs, leaves long-term sequelae and decreases life quality. Aim: To determine the incidence, age structure and patient characteristics, surgical and anesthetic procedures, detection, medical treatment and importance of postoperative delirium. Material and methods: Retrospective and statistic analysis of data using χ^2 -test, from anesthesia records and medical histories of patients operated due to hip joint fracture and femur fracture at Orthopedic Department of the Negotin Health Center, in 2017 who developed postoperative delirium. Results: Among 195 treated patients, 16 (8.20%) developed postoperative cognitive deficit. All 16 were hospitalized for surgical hip fracture or femur fracture treatment. There were no cases of cognitive deficits in other types of fractures and localization. Two patients developed alcohol withdrawal syndrome, and other 14/195 (7,2%) postoperative delirium. A total of 50 patients (50/195 (25,6%)) underwent surgical treatment of fracture of the hip or femur joint. After surgery, 14/50 patients (28%) developed postoperative delirium. Following parameters were analyzed: the age of patients, sex, ASA status, comorbidities, surgical procedure duration, blood transfusions during surgery, type of anesthesia, type of surgery. The average age of patients who developed postoperative delirium is 82.78 years. All patients are at advanced age, ASA status 3 and 4, with significant cardiac and neurological comorbidities. Among 14 patients who developed postoperative delirium, 13/14 (92.86%) were female and 1/14 (7.14%) male. Surgery lasted between 90 and 120 minutes. 6 patients underwent femur osteosynthesis (DHS), and in 8 patients implantation of hip endoprothesis was performed. 7/14 (50%) of patients received blood transfusion and fresh frozen plasma in operating room. 10/14(71.42%) of patients received spinal anesthesia, and 4/14(28.57%) general endotracheal anesthesia. Symptoms of postoperative delirium in 9/14 (64.29%) patients lasted three days, on average, and have been successfully cured with haloperidol, symptomatic and supportive therapy. In 5 patients (35.71%) the signs of cognitive dysfunction persist until discharge. All of them had neurological and mental deficits (M.Alzheimer, Dementia senilis, Parkinson's disease) on admission. Conclusion: Postoperative delirium is often complication in geriatric patients with polymorbidity, undergoing extensive surgical procedures. Etiologically it is multifactorial. Detection of patients at increased risk and prompt pharmacological and non-pharmacological measures can contribute to the reduction of the incidence of postoperative complications, immediate and long-term sequelae. Assessment of cognitive function in geriatric patients should become a routine part of clinical preoperative evaluation.

Keywords: postoperative delirium, geriatric/ advanced age patient, hip joint and femur fracture

UVOD

Postoperativni delirijum se definiše kao akutno konfuzno stanje koje se razvija u satima ili danima nakon hirurške intervencije, i nije retka komplikacija kod gerijatrijskih pacijenata koji se podvrgavaju opsežnim hirurškim zahvatima. Još 1955. Bedford je prvi primetio da se kognitivni poremećaji mogu povezati sa primenom anestetika kod starijih pacijenata [1]. To je ukazalo na značaj ovih poremećaja oni komplikuju, usporavaju hirurški oporavak, a nadalje ceo proces terapijskog i hirurškog tretmana gerijatrijskog pacijenta može biti

minimiziran i obezvređen, ako kognitivna disfunkcija ostane permanentni problem posle otpuštanja pacijenta iz bolnice [2]. Sa globalnim starenjem svetske populacije, povećava se i broj gerijatrijskih pacijenata koji će biti podvrsgnuti nekoj hirurškoj intervenciji, te raste i mogućnost od postoperativnih kognitivnih komplikacija. Polovina svih hirurških procedura izvodi se kod pacijenata starijih od 65 godina, što nadalje povećava rizik od kognitivnih komplikacija [3,4]. U delu populacije iznad 65 godina starosti, kognitivni problemi se povećavaju; 10% ljudi starijih od 65 godina ima neku kognitivnu smetnju, a 40% do 50% starijih od 85 godina ispunjava kriterijume za demenciju [5,6]. Već

postojeći komorbiditeti povećavaju rizik od postoperativnih komplikacija. Zbog toga stariji pacijenti mogu imati samo benefit od preoperativne procene kardijalne, respiratorne, hematološke i renalne funkcije. Dokazano je da preoperativno postojanje kognitivnih oštećenja povećava rizik od postoperativnih komplikacija,

uključujući konfuziju i memorijski deficit. Ipak, još uvek ne postoji rutinska preoperativna kognitivna procena. Rizik faktori za razvoj postoperativnog delirijuma su mnogobrojni i zavise od karakteristika pacijenta, hirurških faktora i anesteziooloških faktora. (Tabela 1a,b,c)

Tabela 1a. Rizik faktori za razvoj postoperativnog delirijuma- Pacijent specifični prediktori za delirijum
Table 1a. Risk factors for developing of postoperative delirium. Patient-specific predictor for delirium

Prediktor/ Predisponirajući faktori	Kriterijumi za povećan rizik Precipitirajući faktori /
Godine	Starije godine života
ASA fizički status	ASA ≥ III
Kognitivna oštećenja	Demencija ; MMSE < 24 ; Slaba izvršna funkcija ; Poremećaji pažnje
Depresija	Prisustvo preoperativne depresije
Pušenje	Pušači u preoperativnom periodu
Komorbiditeti	Prisustvo multiplih komorbiditeta; Rizik faktori za vaskularne bolesti
Medikacija(terapija)	Tri ili više leka ; antiholinergički efekat
Alkoholna pića	Upotreba alkohola
Funkcionalni status	Nesposobnost za izvođenje svakodnevnih aktivnosti
Vid ili sluh	Vizuelna ili slušna oštećenja
Laboratorijske abnormalnosti	Anemija ; Hipoalbuminemija; Elektrolitne abnormalnosti; Renalna insuficijencija
Edukacija	Niži edukacioni nivo

Tabela 1b. Hirurški faktori za razvoj postoperativnog delirijuma
Table 1b. Surgical factors for developing of postoperative delirium

Ekstenzivna hirurška procedura
Naknadna hirurška intervencija
Intra ili postoperativne komplikacije

Tabela 1c. Anestezioološki faktori za razvoj postoperativnog delirijuma
Table 1c. Anaesthesiological factors for developing of postoperative delirium

Dugodelujući anestetici
Intra ili postoperativne anestezioološke komplikacije
Poremećaji homeostaze, elektrolitni disbalans
Hipoksija ili hipoperfuzija

Detekcija pacijenata koji su pod povećanim rizikom i prepoznavanje kliničke slike delirijuma postaje značajna stavka u zbrinjavanju gerijatrijskog hirurškog pacijenta, jer ako ostane neprepoznat i nije adekvatno tretiran, povećava postoperativne komplikacije, produžava vreme i troškove hospitalizacije i može ostaviti dugoročne sekvele na kognitivni status i kvalitet

života pacijenta [7]. Stopa kognitivnih komplikacija među gerijatrijskim hirurškim pacijentima je značajna, čineći ga problemom koji okupira pažnju zdravstvenog sistema u preoperativnom, perioperativnom i postoperativnom periodu. Kod 20%-46% pacijenata starijih od 65 godina koji se podvrgavaju nekardijalnim operacijama

zabeležen je postoperativni delirijum [8]. Postoperativni delirijum manifestuje klasične kliničke znake delirijuma - akutnu konfuziju tokom prvih sati i dana nakon hirurške intervencije, gubitak pažnje i dezorganizovano mišljenje koje pokazuje fluktuirajući tok tokom više sati, ili se menja tokom dana. Pacijenti vrlo često imaju udruženi poremećaj cirkadijalnog ritma i poremećaj ritma budnosti i sna [9]. Postoperativni delirijum se pojavljuje u 3 forme: 1) Hiperaktivni pacijenti su agitirani, i često zahtevaju sedaciju i mere ograničenja. 2) Hipoaktivni pacijenti su letargični i somnolentni

i pod rizikom su da ih medicinsko osoblje previdi 3) Subsindromalni pacijenti su neprepoznati tokom postoperativnog perioda, i treba ih uzeti u razmatranje, jer veliki deo pacijenata koji ima postoperativni delirijum, kasnije razvija demenciju [10]. Američko gerijatrijsko udruženje je skoro publikovalo dobar praktični vodič koji se lako implementira, trebalo bi da standardizuje operativne procedure za gerijatrijske pacijente koji se podvrgavaju hirurškom zahvatu i mogao bi da doprinese redukciji stope postoperativnog delirijuma (Tabela 2) [11].

TABELA 2. Prevencija pre i postoperativnog delirijuma [11]
TABLE 2. Prevention of preoperative and postoperative delirium [11]

Budite sigurni da pacijent koji ima i koristi naočare i slušni aparat
Budite sigurni da se pacijent opservira najmanje dvaput dnevno
Kontrolišite bol po utvrđenom rasporedu paracetamolom (acetaminofenom)
Prilagoditi kognitivnu stimulaciju u interesu i po potrebama pacijenta
Osigurati adekvatnu nutriciju i nadoknadu fluida
Osigurati adekvatni režim sna
Revidirati hroničnu terapiju i raspored uzimanja
Ohrabriti pacijenta da zadrži dnevnu rutinu

Visok nivo sumnje na postoperativni delirijum je neophodan među svim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u lečenje i negu pacijenata postoperativno, kod gerijatrijskih pacijenata posebno. Minimum perioperativne evaluacije pacijenta rizičnih za razvoj postoperativnog delirijuma treba da

uključi upotrebu validnih instrumenata kao što su Mini Mental State Examination (MMSE) (Tabela 3.) [12], revidiranje medikamenatozne terapije, kompletne laboratorijske i biohemijske analize , analize urina, radiografiju pluća i srca i EKG [11,13].

Tabela 3. Mini Mental State Examination (MMSE) [12]
Table 3. Mini Mental State Examination (MMSE) [12]

Funkcija	Pitanje/odgovor	Poeni
1 Vreme	Datum, dan u nedelji, godišnje doba, mesec, godina	1-5
2 Mesto	Zemlja, grad, kvart, zgrada, sprat	1-5
3 Opservacija	Imenovati 3 pokazana objekta (pr: jaje, sat, sto, kišobran)	1-3
4 Pažnja/ koncentracija	Memorisati seriju od 5 reči ili broja	1-5
5 Repeticija	Kasnije ponoviti najmanje 3 od 5	(1 poen za svaki tačan odgovor)
6 Imenovanje	Tražiti pacijentu da imenuje dva pokazana objekta	1-2
7 Trodelni zadatak	Ponoviti tačne termine koji su izgovoren. „Uzmi papir desnom rukom, pocepaj ga na pola i baci ga na pod“.	1-3
8 Čitanje	Napisati rečenicu i tražiti od pacijenta da je pročita.	1
9 Pisanje	Tražiti od pacijenta da napiše rečenicu. Neophodno je da cela bude ispravna.	1
10 Koncentracija	Nacrtati par opozitnih petouglova. Tražiti od pacijenta da ponovi crtež.	1

Prelom kuka i butne kosti je bolan, dovodi do većih gubitaka cirkulišućeg volumena i poremećja homeostaze. Mere resuscitacije se preduzimaju odmah nakon hospitalizacije, nadoknađuje se cirkulišući volumen, inicijalno kristaloidima, a potom derivatima krvi, primenjuje se multimodalna analgezija i koriguju se elektrolitni, metabolički i ostali poremećaji. Hirurška intervencija se izvodi u što kraćem roku, najbolje u periodu od 72h od preloma. Delirijum treba posmatrati kao rezultat interakcije između predisponirajućih rizik faktora vezanih za pacijenta i fiziološkog stresa. Rizik faktori za razvoj postoperativnog delirijuma su dobro definisani, i uključuju: starost pacijenta iznad 65 godina, kognitivna oštećenja ili demenciju, oštećenja vida i sluha, značajne komorbiditete i prisustvo infekcije [14].

Za pacijente koji se podvrgavaju nekardijalnoj hirurgiji, dodatni rizik faktori za razvoj postoperativnog delirijuma uključuju funkcionalnu zavisnost, ekscesivnu upotrebu alkohola i laboratorijske abnormalnosti, posebno elektrolitni disbalans [15]. Pacijenti koji imaju 2 ili više rizik faktora se smatraju kandidatima sa većom mogućnošću za razvoj postoperativnog delirijuma. Rizik je veći kod hitnih hirurških intervencija u odnosu na elektivne.

CILJ

Odrediti i analizirati učestalost, starosnu distribuciju, karakteristike pacijenata, hirurških i anestezioških procedura, značaj postoperativnog delirijuma i postoperativne kognitivne disfunkcije, detekciju i terapijski tretman. Glavne hipoteze studije: 1) Pojava perioperativnog delirijuma zavisi od godina starosti pacijenata, 2) Pojava perioperativnog delirijuma zavisi od ASA statusa pacijenata (komorbiditeta).

MATERIJAL I METODE

Retrospektivna analiza i statistička obrada podataka primenom χ^2 -testa, iz anestezioških karti i istorija bolesti pacijenata operativno zbrinutih u toku 2017. godine na Ortopedskom odeljenju Zdravstvenog centra Negotin je izvedeno 195 hirurških intervencija u operacionoj sali, koje su zahtevale opsežniju

preanesteziošku pripremu, anesteziju i postanestezioški nadzor. Izdvojena je podgrupa od 50 pacijenata zbog preloma zglobo kuka ili femura na Ortopedskom odeljenju Zdravstvenog centra Negotin u toku 2017. godine koji su razvili postoperativni delirijum. S obzirom da je prosek godina starosti operisanih pacijenata 79,0 (najmlađi 56 a najstariji 92 godine), svi pacijenti su podvrgnuti preoperativnoj pripremi koja uključuje navedene stavke. Pacijentima je nakon prijema uzeta detaljna anamneza i urađen kompletan klinički pregled, a stanje optimizirano. Analizirani su sledeći parametri: starost pacijenata, pol, ASA status, komorbiditeti, dužina trajanja operativnog zahvata, primena transfuzije krvi intraoperativno, vrsta anestezije, vrsta hirurške intervencije.

REZULTATI

Od svih operisanih 195 pacijenata njih 50 je operisano zbog preloma zglobo kuka ili femura na Ortopedskom odeljenju Zdravstvenog centra Negotin u toku 2017. godine 16/195 (8,20%) bolesnika je razvilo postoperativni delirijum po tipu postoperativnog kognitivnog deficit-a. Svih 16 je hospitalizovano radi operativnog zbrinjavanja preloma zglobo kuka ili femura, nije zabeležen nijedan slučaj kognitivnog deficit-a kod preloma druge vrste i lokalizacije, stoga autori uporednu analizu podataka prikazuju u okviru ove grupe pacijenata. Od 16 identifikovanih pacijenata, dva su razvila alkoholni apstinencijalni sindrom, a 14 postoperativni delirijum. Operativnom zbrinjavanju preloma zglobo kuka ili femura je podvrgnuto ukupno 50 pacijenata od 195 odnosno 25,6%. Nakon hirurške intervencije, nultog operativnog dana, u periodu od nekoliko sati, 14 pacijenata (28%) je razvilo postoperativni delirijum. Dužina trajanja operativnih zahvata je bila između 90 i 120 minuta. Kod 6 (42,86%) pacijenata je urađena osteosinteza transtrohanternog preloma femura (DHS), a kod 8 (57,14%), pacijenata implantacija endoproteze kuka. Sedam pacijenata je tokom operativnog zahvata dobilo jedinicu transfuzije krvi i zamrzнуте свеже плазме. Centralni neuroblok-spinalnu anesteziju je dobilo, 10 (71,42%) pacijenata je dobilo a 4 (28,57%) je operisano u opštoj endotrahealnoj anesteziji.

Regionalna anestezija, kao metoda izbora, bila je pokušana kod svih pacijenata, ali je opšta anestezija izvedena kod onih gde anesteziolog zbog deformiteta kičmenog stuba nije uspeo da identificuje subarahnoidalni prostor. Simptomi postoperativnog delirijuma kod 9 pacijenata su trajali u proseku tri dana, i uspešno su kupirani haloperidolom, simptomatskom i supstitutionom terapijom. Kod 5 od 14 pacijenata (35.71%) znaci kognitivne disfunkcije perzistiraju do otpusta. Svo petoro na prijemu u anamnezi ima neurološke i kognitivne deficite (M. Alzheimer, Dementio senilis, M. Parkinsoni).

Rezultati istraživanja su statistički obrađeni metodom χ^2 -testa, za dve hipoteze: 1) Pojava perioperativnog delirijuma zavisi od godina starosti pacijenata, 2) Pojava perioperativnog delirijuma zavisi od ASA statusa pacijenata (komorbiditeta).

Prosečna starost pacijenata koji su razvili postoperativni delirijum je bila 82.78 godina (najmlađi je imao 74, a najstariji 87 godina). Ženski pol je predominantan, jer je ovakva vrsta preloma češća kod žena starijeg životnog doba, i među svim operisanim pacijentima, 41 (82%) su činile žene. Od 14 pacijenata (100%) koji su razvili postoperativni delirijum, 13 (92.86%) su ženskog pola, a 1 (7.14%) muškog. Pacijenti koji nisu razvili perioperativni delirijum su prosečne starosti 75,28 godina, sa manjim brojem pridruženih bolesti (ASA status 1, 2 i 3), i bez poremećaja kognitivnog statusa preoperativno.

S obzirom da su anesteziološke i hirurške varijable za sve pacijente standardizovane, pacijent zavisni faktori su ključni za razvoj postoperativnog delirijuma. (Grafikon 1; Grafikon 2, Tabela 4 i 5).

Grafikon 1. Prosečna starost u godinama pacijenata koji su razvili/ nisu razvili postoperativni delirijum nakon operativnog zbrinjavanja preloma kuka ili femura

Chart 1. The age structure of patients who developed / did not develop postoperative delirium after surgical treatment of fracture of the hip or femur

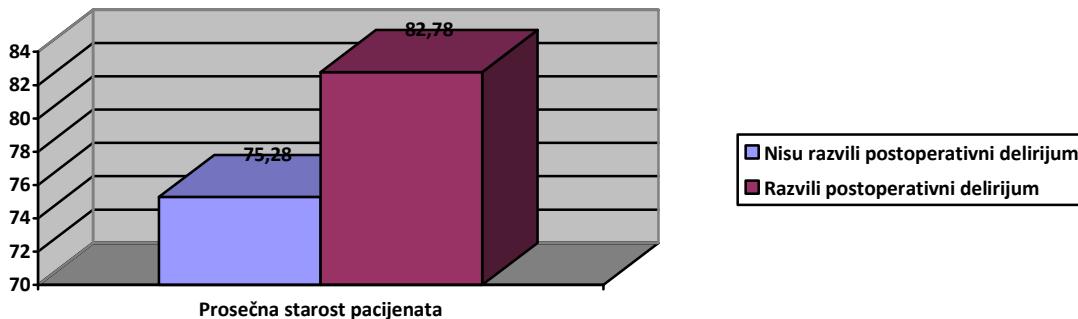


Tabela 4. DISTRIBUCIJA PACIJENATA MLADJIH OD 80 GODINA VS OSAMDESEOGODIŠNJACI PREMA RAZVIJANJU POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA

Table .4 DISTRIBUTION OF PATIENTS YOUNGER THAN 80 YEARS OLD VERSUS OCTOGERIANS IN RESPECT TO DEVELOPING OF POSTOPERATIVE DELIRIUM

	OBOLELI (N)	NISU OBOLELI (N)	
Mlađi od 80 godina	2	23	25
Stariji od 80 godina	12	13	25
	14	36	50
			$\chi^2= 9,92$ $p<0,01$

Zaključujemo da je starost pacijenata veća od 80 godina visoko statistički značajno povezana sa

pojavom postoperativnog delirijuma. ($\chi^2= 9,92$, $p<0,01$)

Na grafikonu 2 je prikazana individualna distribucija ASA statusa, gde u grupi sa postoperativnim delirijumom dominira ASA

status 4, dok u grupi bez postoperativnog delirijuma nema ni jednog bolesnika u klasi 4

Grafikon 2. Individualna distribucija ASA statusa(1-4) pacijenata koji su razvili/ nisu razvili postoperativni delirijum nakon operativnog zbrinjavanja preloma kuka ili femura (prikaz u absolutnim brojevima)

Chart 2. Individual Distribution of ASA status of patients who developed/ did not develop postoperative delirium after surgical treatment of fracture of the hip or femur (shown in absolute numbers)

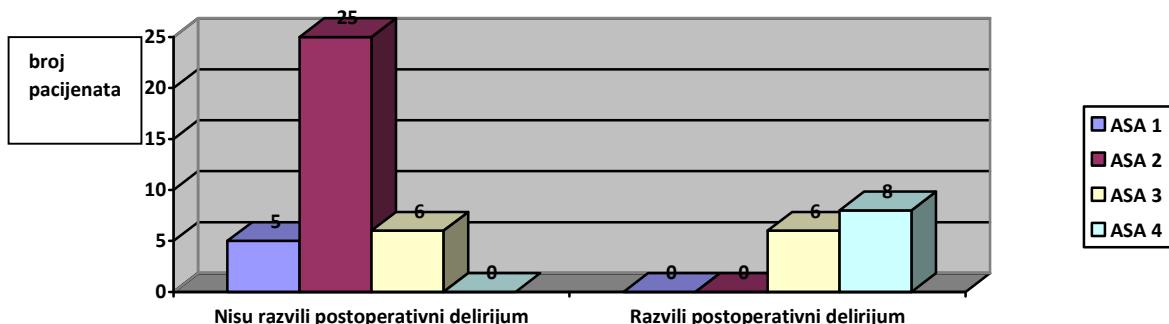


Tabela 5. Komparacija podgrupa spojenih viših ASA kategorija 3 i 4 (više komorbiditeta) u odnosu na spojene niže ASA 1 i 2 prema razvoju postoperativnog delirijuma nakon operativnog zbrinjavanja preloma kuka ili femura

Table 5. Subgroups emerging higher ASA 3 and 4 category (more comorbidity) in relation to lower ASA 1 and 2 category in respect to developing postoperative delirium after hip and femur fracture surgery

	OBOLELI (N)	NISU OBOLELI (N)	
ASA 1 i 2	0	30	30
ASA 3 i 4	14	6	20
	14	36	50
		$\chi^2 = 29,17$	p<0,001

Uporedjivanjem podgrupa nastalih spajanjem viših ASA kategorija 3 i 4 (više komorbiditeta) u odnosu na spojene niže ASA 1 i 2, prema razvoju postoperativnog delirijuma nakon operativnog zbrinjavanja preloma kuka ili femura i zračunati χ^2 je 29,17, te postoji visoko statistički značajna($p<0,001$) povezanost izmedju ASA statusa 3 i 4 (odnosno većeg broja komorbiditeta) i pojave postoperativnog delirijuma

DISKUSIJA

14 pacijenata sa postoperativnim delirijumom bili su ASA statusa 3 (6 pacijenata ili 42,86%) ili 4 (8 pacijenata ili 57,14%), sa značajnim kardiološkim i neurološkim komorbiditetima.

Što se hirurških razloga tiče, tip operacije i izbor anestezije su fiziološki stresori koji produkuju ne samo postoperativni delirijum, nego i veću mogućnost od razvoja postoperativne kognitivne disfunkcije. Jedan od pristupa da se smanji mogućnost za razvoj postoperativnog delirijuma je izvođenje titrirane anestezije manje dubine [16]. Ovo uključuje primenu manjih i rednih doza medikamenata i anestetika. U studiji koja je upoređivala laganu i duboku sedaciju u pacijenata koji se podvrgavaju hirurgiji zbog frakture kuka, procenat postoperativnog delirijuma je bio veći kod pacijenata koji su duboko sedirani [17]. Regionalna anestezija, kada god je to moguće, treba se uzeti za metodu izbora kod gerijatrijskih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnim operacijama. Regionalna

spinalna anestezija je bila metoda izbora za sve naše pacijente i opšta endotrahealna anestezija je izvedena kod onih pacijenata gde subarahnoidalni prostor nije mogao biti identifikovan. Analgosedacija i anestetici su titrirani u malim dozama, a izbegnuti su svi medikamenti koji mogu uticati na kognitivni status pacijenta. Pacijentima su analgetici administrirani multimodalnim pristupom, sa tri analgetika (paracetamol, metamizol, nesteroidni antiinflamatorni analgetici). Izbegavanje antiholinergika koji deluju centralno i meperidina su dve specifične preporuke koje mogu lako da se implementiraju, da bi potencijalno smanjile postoperativnu konfuziju.

Povezanost između anestezije i razvoja kognitivnih promena nije dobro razjašnjena. Većina evidentiranih podataka je bazirana na prikazima slučaja i na malim prospективnim studijama koje potvrđuju da se postoperativni kognitivni deficit češće dešava posle ekstenzivnih hirurških intervencija u OETA, nakon ponovljenih operacija, i kada je pacijent imao perioperativne komplikacije. Internacionalna studija o postoperativnoj kognitivnoj disfunkciji (IPOCD) je otkrila povećan rizik kod hirurških intervencija koje su trajale duže od 2 sata, pa je preporuka da se pokuša sa limitiranjem hirurške intervencije i anestezije na 1 sat, kada god je to moguće [18]. Dužina trajanja operativnog zahvata kod naših pacijenata je 90-120 minuta i diktira je priroda preloma. Nema dokaza da anestezija sama po sebi, niti bilo koji anestetički agens samostalno, izazivaju postoperativnu kognitivnu disfunkciju. Generalno, što je anestetički agens kraćeg dejstva, kraće je trajanje kognitivnog poremećaja u postoperativnom periodu. Jedna od teorija je da hirurška intervencija i anestezija mogu uticati na neuroinflamatorni odgovor, koji rezultira poremećajem sinaptičkog sprovođenja kod podložnih pacijenata, kao što su gerijatrijski pacijenti ili oni sa prethodnim povredama glave [19]. Prekid u centralnoj holnergickoj neurotransmisiji tokom hirurškog stresa i/ili direktnog uticaja anestetika se takođe može desiti.

Druga mogućnost je da anestezija može alterirati proteine u mozgu, i da taj proces doprinosi nastanku kognitivnih disfunkcija. Dokazano je da izlaganje anesteziji alterira ekspresiju amiloida beta i tau, dva proteina asocijirana sa Alchajmerovom bolešću i demencijama [20]. Promene u kogniciji su

takođe demonstrirane u miševa koji su izlagani inhalacionoj anesteziji [21].

Kod pacijenata koji su razvili simptomatologiju postoperativnog delirijuma je ordiniran haloperidol. Predstavnik je prve generacije antipsihotika, derivat je butirofenona, antagonista dopaminskih (D2) receptora. U kliničkom praktičnom vodiču iz 2002. godine, haloperidol je prva linija izbora antipsihotika preporučenih za tretman delirijuma i to mesto zauzima i danas. Operisanim pacijentima koji su ispoljili prve znake delirijuma, haloperidol je administriran intramuskularno, frakcionirano, u dozi od 2.5 mg, do maksimalne dnevne doze od 10 mg. Nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata. Simptomi delirijuma se povlače u proseku od 72h i postoperativni tok i rehabilitacija teku nesmetano. Kod 5 od 14 pacijenata (35.71%) znaci kognitivne disfunkcije perzistiraju do otpusta. Oni u anamnezi imaju neurološke i psihičke deficite (M. Alzheimer, Dementio senilis, M. Parkinsoni), te se nadalje upućuju psihijatru i neurologu.

ZAKLJUČAK

Postoperativni delirijum je sa globalnim starenjem populacije sve češća komplikacija kod gerijatrijskih pacijenata podvrgnutih opsežnim hirurškim intervencijama. Etiološki je multifaktoriјalan i uzroci još uvek nisu potpuno objašnjeni. Detekcija pacijenata koji su pod povećanim rizikom i pravovremene farmakološke i nefarmakološke mere mogu doprineti smanjenju učestalosti postoperativnog delirijuma, neposrednih postoperativnih komplikacija i dugoročnih sekvela koje značajno smanjuju kvalitet života pacijenta i povećavaju troškove lečenja i rehabilitacije.

Procenat postoperativnog delirijuma od 28% u našoj opserviranoj grupi pacijenata spada u nižu stopu, jer se po literaturnim podacima taj procenat kreće do 46% među pacijentima starijim od 65 godina koji se podvrgavaju nekardijalnim operacijama [8]. Prosečna starost naših pacijenata koji su razvili postoperativni delirijum iznosi 82,78 godina.

S obzirom da su anestesiološke i hirurške varijable za sve pacijente standardizovane, pacijent zavisni faktori (duboka starost, polimorbiditet-ASA status 3 i 4, postojeća kognitivna disfunkcija) na opserviranom uzorku su ključni za razvoj postoperativnog delirijuma, što je statistički i

potvrđeno. Pacijenti koji nisu razvili perioperativni delirijum su prosečne starosti 75,28 godina, sa manjim brojem pridruženih bolesti (ASA status 1, 2 i 3), i bez poremećaja kognitivnog statusa preoperativno.

Preoperativna procena kognitivnih funkcija gerijatrijskih pacijenata treba da postane rutinski deo preoperativne kliničke evaluacije. U ovom trenutku, malo je dokumentovanih podataka da bi se sa tačnošću moglo preporučiti validne skrining metode kao deo rutinske preoperativne pripreme za sve starije pacijente koji se podvrgavaju hirurškoj intervenciji, ali je bazična evaluacija kognitivnih funkcija među pacijentima koji su pod povećanim rizikom neophodna.

LITERATURA

1. Bedford. Postoperative Cognitive Disorders. *The Lancet*. 1955;2:259
2. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesiology*. 2009;110(3):548-55.
3. Hines RL, Marschall KE. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease. Philadelphia: W.B Saunders Co;2012
4. Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, et al. National Hospital Discharge Survey. 2007 summary. *Natl Health Stat Report*. 2010;(29):1-20,24.
5. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's facts and figures. www.alz.org/facts. Accessed February 1, 2017.
6. Geriatric Mental Health Foundation. www.gmhfonline.org. Accessed February 1, 2017.
7. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008; 168(1):27-32.
8. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):657-772
9. Fitzgerald JM, Adams D, Trzepacz PT, et al. Delirium: a disturbance of circadian integrity? *Med Hypotheses*. 2013;81(4):568-576.
10. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long term implications. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1202-1211.
11. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatric Society. *J Am Coll Surg*. 2015.
12. Kalezić N, Dimitrijević I, Leposavić L i sar. Postoperacioni kognitivni deficiti. *Srp Arh Celok Lek*. 2006;134:331-8.
13. Robinson TN, Eiseeman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):136-148.
14. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: diagnosis, prevention and management. Clinical guideline 103. London, United Kingdom. 2010.
15. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1578-1589.
16. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42.
17. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):18-26.
18. Canet J, Reader J, Rasmussen LS, et al. Cognitive disfunction after minor surgery in elderly. *Acta Anesthesiol Scand*. 2003;47(10):1204-1210.
19. Kapila AK, Watts HR, Wang T, Ma D. The impact of surgery and anaesthesia on post-operative cognitive decline and Alzheimer's disease development: biomarkers and preventive strategies. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):1-13.
20. Jevtic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth*. 2013;111(2):143-151.
21. Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in elderly cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Can J Anaesth*. 2011;58(2):216-223.

UDK 616.45-006.44-06
616.12-008.331.1
COBISS.SR-ID 262941964

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 1 (2018), str. 22-25.

FEOHROMOCITOM KAO UZROK SEKUNDARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

PHEOCHROMOCYTOMA AS A CAUSE OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION

Aleksandra Huljić, Aleksandra Caričić, Bojan Pavković, Marija Zarić, Bojan Prokić, Milica Kuljanin

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“ ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Feohromocitom predstavlja kateholamin-sekretujući tumor i najčešće se nalazi u nadbubrežnim žlezdama ali se može naći i van njih. Uglavnom su benigne prirode, ali u oko 10% slučajeva su malignog potencijala. Predstavlja redak uzrok sekundarne arterijske hipertenzije (HTA). Javlja se u 0,1 % svih slučajeva HTA. Cilj rada je prikaz slučaja mlađeg muškarca sa sekundarnom HTA uzrokovanim feohromocitomom. Primjenjena je retrospektivna analiza zdravstvenog kartona pacijenta. Pacijent životne dobi 37 godina, javio se izabranom lekaru zbog povremeno povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska (TA) pri samomerenju, praćenih glavoboljom, crvenilom u licu, čestim epistaksama i smanjenjem telesne mase. Iz anamnestičkih podataka saznaće se da je rekreativni sportista, nepušač i da ne postoje hereditarni rizik faktori za kardiovaskularne bolesti. Fizikalni nalaz na prvom pregledu je uredan, osim vrednosti TA od 210/110 mmHg. EKG beleži sinusnu tahikardiju od 108 otkucaja u minutu TA je ambulantno regulisana oralnom terapijom, a pacijent upućen na laboratorijske analize krvi i urina i ehosonografski pregled abdomena. Na kontroli TA iznosi 180/95 mmHg, laboratorijske analize u opsegu referentnih vrednosti, osim glikemije od 11,3 mmol/L. Ehosonografijom abdomena registruje se tumefakt u regiji desne nadbubrežne lože. Propisana je terapija ACE-inhibitorm, a po nalazu ponovljene glikemije i vrednosti HbA1c i oralna antidiabetička terapija. Pacijent upućen endokrinom hirurgu zbog opisanog tumefakta. MDCT sken i MRI nalaz regije od interesa potvrđuju prisustvo tumorske mase u desnoj nadbubrežnoj loži. Dopunske laboratorijske analize pokazuju povišene vrednosti metanefrina i hromogranina A u plazmi, a u 24h-urinu registruje se povišen nivo produkata razgradnje kateholamina (vanilmendelične kiseline i metanefrina). Na osnovu kliničke fenomenologije i nalaza dopunske dijagnostike postavlja se sumnja na feohromocitom i indikuje operativno lečenje. Tumefakt biva operativno uklonjen. Patohistološki nalaz potvrđuje dijagnozu. Pacijent se otpušta u dobrom opštem stanju uz propisanu antihipertenzivnu i antidiabetičnu terapiju. U periodu jednogodišnjeg postoperativnog praćenja primarno oboljenje je bez relapsa, krvni pritisak adekvatno medikamentozno regulisan, laboratorijski nalazi u opsegu referentnih vrednosti. U etiološkom razmatranju hipertenzije u mlađih osoba važno je imati na umu i retke uzroke poput feohromocitoma. Pravovremenom dijagnozom i adekvatnim lečenjem postiže se izlečenje pacijenta, dok neprepoznati slučajevi za posledicu mogu imati fatalni ishod.

Ključne reči: feohromocitom, sekundarna hipertenzija, kateholamini.

Summary: Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting tumor and it is most commonly found in the adrenal glands, but can also be found outside of them. Generally benign, it has malignant potential in about 10% of all cases. Represents a rare cause of secondary arterial hypertension (HTA). It occurs in 0.1% of all HTA cases. A case study of a young man with secondary HTA caused by pheochromocytoma. Retrospective analysis of the patient's medical record was done. A 37-year-old patient reported to the doctor because of occasionally elevated arterial blood pressure (TA) levels in self-measurement, followed by headache, redness in the face, frequent epistaxis and weight loss. From anamnestic data we found a recreational athlete, a non-smoker, and no hereditary risk factors for cardiovascular disease. The physical finding at the first examination is neat, except for the TA level of 210/110 mmHg. The ECG registered 108 bpm sinus tachycardia. TA was ambulatory regulated by oral therapy, and the patient was proceed to laboratory analysis of blood and urine and an echosonographic examination of the abdomen. On the control check TA was 180/95 mmHg, laboratory findings in the reference range, other than glycemia of

Adresa autora: Aleksandra Huljić, Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica, Požeška 82, Beograd, Srbija

E-mail: sndr.ivanovic@gmail.com

Rad primljen: 26.10.2017. Elektronska verzija objavljena: 09.05. 2018.

www.tmg.org.rs

11.3 mmol/L. Abdominal echosonography revealed tumor mass in the area of the right adrenal gland. After repeated hyperglycemia and HbA1c elevated level oral antidiabetics and antihypertensive therapy by ACE inhibitor were prescribed. Patient was sent to the endocrine surgeon due to described tumor mass. MDCT scan and MRI finding of the adrenal lodule confirm the presence of tumor mass in the right adrenal gland. Additional laboratory findings showed elevated levels of metanefrin and chromogranin A in plasma, and a higher levels of degradation products of catecholamines (vanilmendelic acid and metanefrine) in 24h-urine was detected. Based on clinical phenomenology and the findings of additional diagnostic procedures, a suspicion of pheochromocytoma was raised and surgical treatment was indicated. The tumor mass was operationally removed. Pathohistological findings confirmed the diagnosis. The patient was released in good general condition with prescribed antihypertensive and antidiabetic therapy. In the period of one-year postoperative follow-up, the primary disease remained without relapse, TA was adequately medicamentous regulated, and laboratory findings were within the reference range. In the etiological consideration of elevated TA values in younger individuals it is also important to keep in mind the rare causes such as pheochromocytoma. With timely diagnosis and adequate treatment, a patient's cure can be achieved, while unrecognized cases can result in a fatal outcome.

Key words: pheochromocytoma, secondary hypertension, catecholamines.

UVOD

Feohromocitom je kateholaminskretujući tumor koji potiče od hromafinih ćelija adrenalne medule i simpatičkih ganglija [1]. To je redak neuroendokrini tumor [1]. Najčešće nastaje u srži nadbubrežne žlezde, ali može nastati i ekstramedularno [2]. Većina feohromocitoma su benigni ili neinvazivni [3]. Maligne forme čine 10% svih slučajeva i najčešće metastaziraju u limfne čvorove, jetru i pluća [4], retko u kičmenu moždinu [5]. Feohromocitom predstavlja redak uzrok sekundarne arterijske hipertenzije (HTA) u opštoj populaciji, nalazeći se u manje od 0,2% slučajeva [6]. Incidencija feohromocitoma se procenjuje na manje od 0,1% u opštoj populaciji [7].

MATERIJAL I METODE

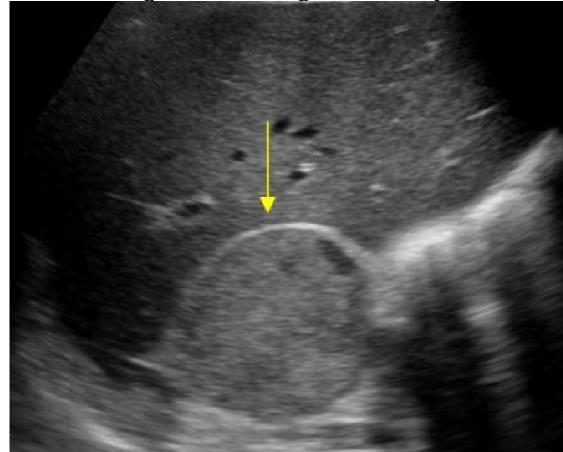
Material upotrebljen za izradu ovog rada bio je zdravstveni karton pacijenta, kao i njegova lična medicinska dokumentacija (nalazi laboratorijskih analiza, izveštaji lekara specijalista i otpusna lista). Primenjen je metod retrospektivne analize medicinske dokumentacije.

REZULTATI

Pacijent životne dobi 37 godina, javio se lekaru zbog povremeno povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska (TA) pri

samomerenu u kućnim uslovima, praćenih glavoboljom, crvenilom u predelu lica, čestim epistaksama i smanjenjem telesne mase. Iz anamnestičkih podataka saznaće se da je rekreativni sportista, nepušač i da ne postoje hereditarni rizik faktori za kardiovaskularne bolesti. U fizikalnom nalazu na prvom pregledu auskultatorno srčana frekvenca ubrzana, tonovi jasni, bez patoloških šumova, disajni šum normalan, bez propratnog nalaza. Ne uočavaju se pretibijalni edemi. TA izmeren brahijalno obostrano iznosi 210/110 mmHg. EKG beleži sinusnu tahikardiju od 108/min, bez značajnih promena ST segmenta i T talasa. TA i srčana frekvencija su ambulantno regulisani oralnom terapijom (ACE inhibitor i beta blokator). Pacijent je upućen na laboratorijske analize krvi i urina i ehosonografski pregled abdомena. Na kontrolnom pregledu TA iznosi 180/95 mmHg, laboratorijske analize u opsegu referentnih vrednosti, osim glikemije od 11,3 mmol/L. Ehosonografijom abdомena registruje se tumefakt u regiji desne nadbubrežne lože. Propisana je redovna terapija ACE-inhibitorom, a po nalazu ponovljene glikemije i vrednosti HbA1c, koje su bile povišene, i oralna antidijabetička terapija.

Slika 1. Echosonogram feohromocitoma desne nadbubrežne žlezde
 Picture 1. Echosonogram of the right adrenal pheochromocytoma



Izvor/Source: Ultrasoundcases.info [http://www.ultrasoundcases.info]

Pacijent dalje biva upućen endokrinom hirurgu zbog opisanog tumefakta, koji predlaže dopunsку radiološku i laboratorijsku dijagnostičku eksploraciju, koja je sprovedena za vreme hospitalizacije. MDCT sken i MRI nalaz regije od interesa potvrđuju prisustvo tumorske mase u desnoj nadbubrežnoj loži. Laboratorijske analize pokazuju povišene vrednosti metanefrina i hromogranina A u plazmi, a u 24h-urinu registruje se povišen nivo produkata razgradnje kateholamina (vanilmendelične kiseline i metanefrina). Na osnovu kliničke fenomenologije i nalaza dopunske dijagnostike postavlja se sumnja na feohromocitom desne nadbubrežne žlezde i indikuje operativno lečenje. Tumefakt biva operativno uklonjen. Patohistološki nalaz potvrđuje postavljenu dijagnozu. Nakon hirurškog zahvata pacijent se otpušta u dobrom opštem stanju uz propisanu antihipertenzivnu i antidiabetičnu terapiju.

U periodu jednogodišnjeg postoperativnog praćenja primarno oboljenje ostaje bez relapsa, TA je adekvatno medikamentozno regulisan (ACE inhibitor), a laboratorijski nalazi u opsegu referentnih vrednosti.

DISKUSIJA

Sekundarna hipertenzija, koja podrazumeva postojanje prepoznatljivog uzroka, čini 10% svih pacijenata sa hipertenzijom [8]. Endokrini poremećaji kao uzrok sekundarne hipertenzije obuhvataju 5%-10% svih pacijenata sa hipertenzijom [9]. Feohromocitomi i paragangliomi, tumori koji sekretuju

kateholamine i imaju slične kliničke prezentacije, čine 0,2%-0,6% svih uzroka hipertenzije [10].

Glavna klinička manifestacija feohromocitoma je hipertenzija, koja se nalazi u 90% slučajeva, od kojih dve trećine imaju paroksizmalne hipertenzivne epizode, zajedno sa tahikardijom, palpitacijama, glavoboljom, znojenjem, tremorom i anksioznošću, a takođe se mogu javiti i mučnina, povraćanje, bol u grudnom košu i abdomenu [11].

U kliničkoj prezentaciji feohromocitoma klasična trijada simptoma se sastoji od epizodične glavobolje, znojenja i tahikardije, praćene paroksizmalnom ili stalnom hipertenzijom [1]. Klasični simptomi su posledica proizvodnje viška adrenalina i/ili noradrenalina, ali mogu biti prisutni samo kod 50% pacijenata i obično su paroksizmalni [12]. Najčešći znak, prisutan u oko 80%-90% pacijenata sa feohromocitom je hipertenzija [13].

Trijada simptoma sačinjena od glavobolje, znojenja i palpitacije kod pacijenata sa hipertenzijom predstavlja dijagnostičko sredstvo sa specifičnošću od 94% i senzitivnošću od 91% [11]. Određivanje vanilmandelične kiseline i metanefrina u 24h-urinu ostaje zlatni standard za postavljanje dijagnoze feohromocitoma [14], čija specifičnost iznosi 87,5%, a senzitivnost 99,7% [15]. Inicijalno testiranje obično počinje određivanjem slobodnog metanefrina u plazmi ili frakcioniranog metanefrina u 24h-urinu [16].

Adrenalni feohromocitom veći od 0,5 cm kao i metastatski feohromocitomi mogu se otkriti CT skenom sa visokom senzitivnošću od 85%-94% [17]. MRI snimanje je skuplje i nedostaje prostorna rezolucija koju nudi CT sken [10].

Standardni tretman u lečenju feohromocitoma predstavlja hirurška resekcija, pri čemu laparoskopska hirurgija ima prednosti zbog minimalne invazivnosti i visoke tačnosti i sve više se koristi [18]. Hirurško uklanjanje feohromocitoma ne dovodi uvek do dugotrajnog izlečenja hipertenzije, iako neke studije izveštavaju da 80% pacijenata može postati normotenzivno, postoperativna hipertenzija može nastati zbog rezidualnog tumora, metastatskog oboljenja, intraoperativne povrede renalne arterije ili najčešće usled stečenih renovaskularnih promena zbog preoperativne hipertenzije [10]. Petogodišnja stopa preživljavanja kreće se u rasponu od 84%-96% kod benignog feohromocitoma, do manje od 50% kod malignog feohromocitoma [3].

ZAKLJUČAK

U etiološkom razmatranju povišenih vrednosti TA u mlađih osoba važno je imati na umu i retke uzroke poput feohromocitoma. Pravovremenom dijagnozom i adekvatnim lečenjem postiže se izlečenje pacijenta, dok neprepoznati slučajevi za posledicu mogu imati fatalni ishod [19].

LITERATURA

1. Velegraki M, Ioannou P, Theodorakopoulou V, Papadakis JA. A case of pheochromocytoma crisis simulating acute coronary syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2018;1109-9666(17): 30588-2.
2. Lee TH, Slywotsky CM, Lavelle MT, Garcia RA. Cystic pheochromocytoma. *Radiographics.* 2002; 22: 935-40.
3. Kaloostian PE, Zadnik PL, Kim JE, Groves ML, Wolinsky JP, Gokaslan ZL, et al. High incidence of morbidity following resection of metastatic pheochromocytoma in the spine. *J Neurosurg Spine.* 2014;20(6):726-33.
4. Kaloostian PE1, Zadnik PL, Awad AJ, McCarthy E, Wolinsky JP, Sciubba DM. En bloc resection of a pheochromocytoma metastatic to the spine for local tumor control and for treatment of chronic catecholamine release and related hypertension. *J Neurosurg Spine.* 2013;18(6):611-6.
5. Liu S, Song A, Zhou X, Kong X, Li WA, Wang Y, et al. Malignant pheochromocytoma with multiple vertebral metastases causing acute incomplete paralysis during pregnancy: Literature review with one case report. *Medicine.* 2017;96(44):e8535.
6. Garg SK, Garg P, Urumdas M. An Interesting Presentation of Pheochromocytoma. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(1):40-2.
7. Dahia PL. Evolving concepts in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:1-8.
8. Vega J, Bisognano JD. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014;34:247-56.
9. Velasco A, Vongpatanasin W. The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:528.
10. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27.
11. Junejo SZ, Tuli S, Heimann DM, Sachmechi I, Reich D. A Case Report of Cystic Pheochromocytoma. *Am J Case Rep.* 2017 Jul 25;18:826-9.
12. Haden T, Zuberek M, Pokala N. Forty-Three-Year-Old Female with Dopamine Secreting Pheochromocytoma of the Adrenal Gland. *Case Rep Urol.* 2017;2017:1736326.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
14. Greenleaf CE, Griffin LA, Shake JG, Orr WS. Hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30(3):314-5.
15. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(1):88-95.
16. Kiernan CM, Solorzano CC. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, and treatment. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2016;25(1):119-38, 2016. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.006
17. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-491. doi: 10.1210/jc.2003-031091.
18. Li N, Kong H, Li SL, Zhu SN, Wang DX. Combined epidural-general anesthesia was associated with lower risk of postoperative complications in patients undergoing open abdominal surgery for pheochromocytoma: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192924. doi: 10.1371/journal.pone.0192924.
19. Dinkelaar W, Elgersma O, Levin MD. A fatal complication caused by occult pheochromocytoma after splenic artery embolization for malignant hypersplenism. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):971-4. doi: 10.1007/s00270-011-0307-7.

UDK 616.12-008.331.1-085.06
616.61-002.52
COBISS.SR-ID 262945036

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 1 (2018), str. 26-30.

LUPUS IN FABULA: HIPERTENZIJA MLAĐEG MUŠKARCA I SISTEMSKI LUPUS ERITEMATOZUS

LUPUS IN FABULA: HYPERTENSION OF A YOUNGER MAN AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Bojan Pavković, Bojan Prokić, Milica Kuljanin, Marija Zarić

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“ ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Sistemska lupus eritematozus (SLE) je hronično autoimuno obolenje od kojeg dominatno obolevaju žene u reproduktivnom periodu (na 9 obolelih žena oboli 1 muškarac). Iako SLE može zahvatiti bilo koji organ, imunskim kompleksima posredovani glomerulonefritis dovodi do naglog pogoršanja bolesti. Podaci iz literature ukazuju na ulogu hronične inflamacije u patogenezi arterijske hipertenzije (HTA) u pacijenata sa SLE. Ovaj rad prikazuje slučaj mlađeg muškarca sa novodijagnostikovanom HTA, iza koje se krio lupus nefritis. Podaci su dobijeni retrospektivno, analizom zdravstvenog kartona pacijenta. Pacijent životne dobi 40 godina, sa dvogodišnjom istorijom neredovnog i neuspešnog lečenja HTA ACE-inhibitorm, javio se izabranom lekaru zbog čestih glavobolja i povиšenih vrednosti arterijskog krvnog pritska (TA) pri samomerenju. U fizikalnom nalazu, auskultatorno ubrzana srčana akcija, TA 170/100 mmHg, EKG registruje sinusnu tahikardiju (SF oko 100/min), ostali nalaz uredan. Iz anamnestičkih podataka saznaje se da je rekreativni sportista, nepušač, kao i da ne postoji pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti. Laboratorijski nalaz krvi i urina bez značajnih odstupanja. U terapiju uveden beta blokator i tiazidni diuretik. Nakon mesec dana dolazi do pojave otoka potoklenica uz izrazito povиšene vrednosti TA (do 200/110 mmHg) i makulopapuloznu ospu. Pacijent upućen internisti, a potom i hospitalizovan na odeljenju alergologije. Tokom hospitalizacije učinjena je dopunska dijagnostika. U laboratorijskim nalazima registruje se naglo pogoršanje bubrežne funkcije i anemija (kreatinin 144 mmol/L, urea 15,8 mmol/L, proteinurija 9,4 g/dan, hemoglobin 106 g/L), a imunološke analize ukazuju na pozitivnost SLE specifičnih antitela (ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320). Pacijent biva preveden na odeljenje nefrologije gde je lečenje započeto bolusima metilprednizolona (3x500mg). Pod kontrolom ultrazvuka učinjena je biopsija bubrega, a patohistološki nalaz pokazao je lupus nefritis klase IV-G (A/C), indeksa aktivnosti 17 i indeksa hroničnosti 4, od ukupno osam analiziranih glomerula jedan je globalno sklerotisan i u 3 glomerula su nađeni polumeseci. Započeta je terapija bolusima ciklofosfamida, otpušten je kući u dobrom opštem stanju uz ordiniranu kortikosteroidnu i antihipertenzivnu terapiju – ACE inhibitor, antagonist Ca-kanala, diuretik Henleove petlje i beta blokator. Razumevanje patofiziologije nastanka HTA u ovoj hroničnoj autoimunoj bolesti ima veliki klinički značaj za pacijente obolele od SLE, kod kojih glavni uzrok mortaliteta i dalje predstavljaju kardiovaskulrane bolesti.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, lupus nefritis, nefrotski sindrom, sekundarna anemija.

Summary: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that predominantly affects women during the reproductive period (the ratio of female to male is 9 to 1). Although SLE can affect any organ, glomerulonephritis mediated by immune complexes lead to a sudden deterioration of the disease. The literature data indicate the role of chronic inflammation in the pathogenesis of arterial hypertension (HTA) in patients with SLE. This is a case study of a young man with a newly diagnosed HTA, with lupus nephritis behind. The data were obtained retrospectively, by analyzing the patient's medical record. A 40-year-old patient, with a two-year history of irregular and unsuccessful treatment of HTA with ACE inhibitor, saw his doctor for frequent headaches and elevated arterial blood pressure (TA) during self-measurement. By physical examination an auscultatively accelerated cardiac action was found, TA was 170/100 mmHg, and the ECG registered sinus tachycardia (about 100 bpm), while the rest of the finding was neat. Anamnestic data revealed that patient was recreational athlete, a

Adresa autora: Aleksandra Caričić, Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica, Požeška 82, Beograd, Srbija

E-mail: aleksandra.caricic@gmail.com

Rad primljen: 13.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 09.05. 2018.

www.tmg.org.rs

non-smoker, and there was no positive family history of cardiovascular disease. Laboratory report of blood and urine was without significant deviation. Beta blocker and thiazide diuretic were used in the therapy. A month later lower leg edema appeared, followed by highly elevated TA values (up to 200/110 mmHg) and maculopapular rash. The patient was sent to the internist, and then hospitalized at the department of allergology. During the hospitalization, additional diagnostics was made. Laboratory finding reported sudden renal impairment and anemia (creatinine 144 mmol/L, urea 15.8 mmol/L, proteinuria 9.4 g/day, hemoglobin 106 g/L), and immunological analyzes indicated the positivity of SLE specific antibodies (ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320). The patient was moved into the nephrology department where the treatment was initiated by the bolus of methylprednisolone (3x500mg). Under the control of ultrasound, a biopsy of the kidneys was performed, and the pathohistological finding showed lupus nephritis of class IV-G (A / C), activity index 17 and chronicity index 4, of the total of eight analyzed glomeruli one was globally sclerotic and in 3 glomeruli found crescent. Cyclophosphamide bolus therapy was started, and patient was released in a well general condition with prescribed corticosteroid and antihypertensive therapy - ACE inhibitor, calcium-channel blocker, Henle's loop diuretic, and beta blocker. Understanding the pathophysiology of HTA in this chronic autoimmune disease is of great clinical significance for patients suffering from SLE, as the cardiovascular disease is still the main cause of mortality with these patients.

Key words: arterial hypertension, lupus nephritis, nephrotic syndrome, secondary anemia.

UVOD

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je složeno autoimuno oboljenje povezano sa produkcijom autoantitela i oštećenjem mnogih organa [1]. Dominantno obolevaju žene u reproduktivnom periodu, a odnos obolelih žena naspram muškaraca iznosi 9:1, dok je predilekcija žena manje izražena pre menarhe i nakon menopauze [2].

Lupus nefritis (LN) je jedna od najozbiljnijih manifestacija bolesti i predstavlja glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta [3]. Zahvaćenost bubrega kod pacijenata obolelih od SLE kreće se u rasponu od 38% [4] do 60% [5]. Razvoj nefritisa kod pacijenata sa SLE podrazumeva višestruke patogene puteve, uključujući aberantnu apoptozu, produkciju autoantitela, depoziciju imunskih kompleksa i aktivaciju komplementa [6]. U oko 50% bolesnika sa SLE, bubrezi su zahvaćeni u formi glomerulonefritisa posredovanog imunskim kompleksima, a gotovo svi pacijenti imaju dokaze o zahvaćenosti bubrega na biopsiji [7]. Autoantitela na nuklearne komponente predstavljaju karakteristično obeležje SLE, a depozicija imunskih kompleksa sačinjenih od autoantitela u bazalnim membranama glomerula i tubula često se javlja kod LN [2]. Osim toga, postoje dokazi da se autoantitela mogu direktno vezati za unutrašnje glomeluralne antigene [8].

Bolesti koje karakteriše sistemska inflamacija, kao što je SLE, snažno su povezane sa ubrzanim aterosklerozom i povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom

[9]. U patogenezi SLE uključeni su različiti inflamatorni citokini [10]. Opšte je poznato da imunološka disregulacija i nizak stepen upale imaju ulogu u patofiziologiji hipertenzije [11]. Podaci iz literature ukazuju na korelaciju između pojedinih citokina i krvnog pritiska u pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, kao i da inflamatorni citokini utiču na važne regulatorne sisteme krvnog pritiska, kao što su renin-angiotenzin sistem i simpatički nervni sistem [2]. Depoziti imunskih kompleksa u bazalnoj membrani glomerula kod LN povezani su sa hipertenzijom i lošim kliničkim odgovorom na lečenje [12].

Ovaj rad prikazuje slučaj mlađeg muškarca sa novodijagnostikovanim HTA, iza koje se krije LN i ima za cilj da doprinese evaluaciji znanja o LN u okviru SLE kao uzroku arterijske hipertenzije.

MATERIJAL I METODE

Material koji je upotrebljen za izradu ovog rada bio je zdravstveni karton pacijenta, kao i njegova lična medicinska dokumentacija (nalazi laboratorijskih analiza, izveštaji lekara specijalista i otpusna lista). Studija je dizajnirana kao opservaciona retrospektivna. Primenjen je metod analize medicinske dokumentacije.

REZULTATI - PRIKAZ PACIJENTA

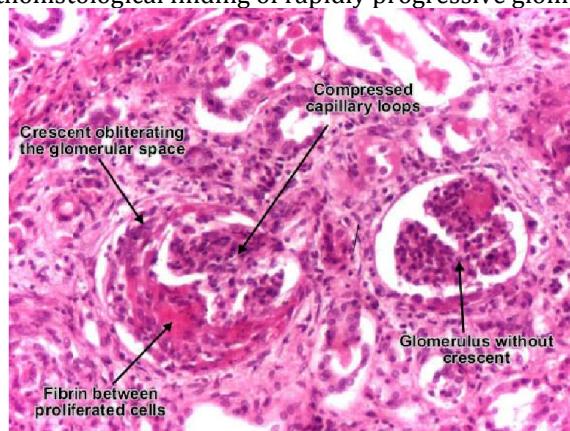
Pacijent životne dobi 40 godina, javio se lekaru zbog čestih glavobolja i povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritska (TA) pri samomerenu u kućnim uslovima. Anamnistički

i uvidom u zdravstveni karton, kao i ličnu medicinsku dokumentaciju pacijenta, saznaće se da je dve godine ranije postavljena dijagnoza HTA i u terapiju uveden ACE-inhibitor. U tom periodu pacijent nije redovno dolazio na kontrole, vrednost TA je oscilirala, a doza ACE-inhibitora povremeno korigovana, bez uvođenja dodatnih lekova. U nekoliko navrata zbog hipertenzivnih kriza primenjivan je furosemid parenteralno.

U fizikalnom nalazu, auskultatorno se registruje ubrzana srčana akcija, bez patoloških šumova i normalan disajni šum bez propratnog nalaza. Izmerena je vrednost TA od 170/100 mmHg brahjalno obostrano. EKG nalaz beleži sinusnu tahikardiju sa frekvencijom od oko 100/min, bez značajnih promena ST segmenta i T talasa. Ostali fizikalni nalaz bio je uredan. Iz lične anamneze saznaće se da je pacijent rekreativni sportista, nepušač, kao i da ne postoji pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti. Korigovana je doza ACE-inhibitora i predložena dopunska dijagnostika.

Na kontrolnom pregledu, laboratorijski nalaz krv i urina bio je bez značajnih odstupanja, a ultrasonografski pregled abdomena zakazan za predstojeći period. Vrednost TA ostaje u rasponu 150/90 - 170/100 mmHg kao i sinusna tahikardija, zbog čega u terapiju biva uveden beta blokator i tiazidni diuretik, što je dovelo do kratkotrajne stabilizacije vrednosti TA i srčane frekvencije. Nakon mesec dana dolazi do nagle pojave otoka potoklenica obostrano uz izrazito povišene vrednosti TA, do 200/110 mmHg, i makulopapulozne ospe po koži trupa i udova.

Slika 1. Patohistološki nalaz rapidno progresivnog glomerulonefritisa
 Picture 1. Pathohistological finding of rapidly progressive glomerulonephritis



Izvor/SOURCE: Usmle Review at University of Western Ontario - StudyBlue. [<https://www.studyblue.com>]

Pacijent dalje biva upućen, najpre internisti u domu zdravlja, a potom i u nadležni zdravstveni centar, gde biva hospitalizovan na odeljenju alergologije. Tokom hospitalizacije učinjena je dopunska dijagnostika. U laboratorijskim nalazima registruje se naglo pogoršanje bubrežne funkcije i anemija, sa sledećim vrednostima: kreatinin 144 mmol/L, urea 15,8 mmol/L, proteinurija 9,4 g/dan, hemoglobin 106 g/L. Nakon toga učinjene su serumske imunološke analize koje su ukazale na pozitivnost SLE specifičnih antitela, ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320.

Nakon postavljene dijagnoze SLE i sumnje na LN, pacijent biva preveden na odeljenje nefrologije gde je započeto lečenje bolusima metilprednizolona u dozi od 1500 mg pro die, podeljenoj u tri pojedinačne doze od po 500 mg. U cilju dijagnostičke eksploracije, pod kontrolom ultrazvuka učinjena je biopsija bubrega, a patohistološki nalaz pokazao je LN klase IV-G (A/C), indeksa aktivnosti 17 i indeksa hroničnosti 4, pri čemu je od ukupno osam analiziranih glomerula jedan bio globalno sklerotisan, a u 3 glomerula su nađeni polumeseci. Primenjena je terapija bolusima ciklofosfamida, i postignuta stabilizacija renalne funkcije i kontrola vrednosti TA. Pacijent je otpušten kući u dobrom opštem stanju uz propisanu kortikosteroidnu i antihipertenzivnu terapiju – ACE inhibitor, blokator kalcijumovih kanala, diuretik Henleove petlje i beta blokator.

U periodu jednogodišnjeg praćenja po otpustu postignuta je adekvatna kontrola TA i renalne funkcije i nastavljena terapija održavanja.

DISKUSIJA

Naša studija prikazuje slučaj mlađeg muškarca obolelog od SLE, kod koga je LN doveo do nastanka HTA. Značaj razmatranja SLE sa LN kod muškaraca ogleda se u dvema bitnim činjenicama koje imaju dijagnostički i prognostički značaj. Prva je predominantna zastupljenost ženskog pola među obolelima od SLE, što potvrđuju studije u kojima zastupljenost žena u uzorku iznosi oko 90% [13], a druga da su studije pokazale da je LN češći kod muškaraca nego kod žena [14].

LN je ozbiljna manifestacija SLE sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Višestruke demografske, kliničke i laboratorijske varijable su povezane sa lošim ishodom LN, među kojima su od značaja starost, pol, etnička pripadnost, trajanje bolesti, nekontrolisana hipertenzija, anemija, povišen serumski kreatinin, smanjenje stope glomerularne filtracije i hronični bubrežni ožiljci [5]. Većina ovih varijabli bila je prisutna kod prikazanog pacijenta. Mnogi faktori, uključujući muški pol, povećani kreatinin u vreme dijagnoze, anemiju i hipertenziju, prisutnih kod prikazanog pacijenta smatraju se faktorima rizika za ubrzanu progresiju do završnog stadijuma renalne bolesti [13], koja je blagovremenom dijagnostikom i adekvatnom terapijom predupređena u ovom slučaju.

Serumske imunološke analize kod prikazanog pacijenta ukazale su na pozitivnost SLE specifičnih antitela, ANA i anti-dsDNA. Među različitim ANA (anti-nuclear antibodies), anti-dsDNA (anti-double-stranded DNA) antitela pouzdan su marker za SLE [15]. Postoje izveštaji o specifičnostima niza različitih autoantitela imunoglobulina G (IgG) u SLE, među kojima je anti-dsDNA IgG jedan je od najspecifičnijih za SLE, prisutan kod 40-60% pacijenata sa lupusom, pa iako su anti-dsDNA antitela heterogena, ona su jasno povezana kako sa aktivnošću bolesti, tako i sa renalnim oboljenjem [16]. Zbog toga se smatra da su anti-dsDNA antitela ključni dijagnostički marker SLE [17], čijim je odredivanjem kod prikazanog pacijenta potvrđena dijagnoza osnovne bolesti.

U izveštajima autora koji su analizirali uzorce uključujući i muškarce i žene, nefrotski sindrom je bio najčešća bubrežna prezentacija, sa tipom IV LN kao dominantnom histološkom formom [18]. Za biopsiju bubrega u SLE postoje utvrđene indikacije, a većina nefrologa i

reumatologa smatra da je pacijentima sa LN ona neophodna pre započinjanja imunosupresivne terapije [219].

U terapiji LN koriste se kortikosteroidi, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatioprin, ciklosporin i takrolimus [20]. Terapijski pristup LN podeljen je u dve faze, prva je uvođenje terapije, čiji je glavni cilj da se što pre ostvari potpuna ili delimična remisija jer je u korelaciji sa boljom prognozom i manjom incidencijom recidiva, a druga je faza održavanja, koja ima za glavni cilj održavanje statusa remisije i izbegavanje relapsa [20]. Kod prikazanog pacijenta, nakon postavljanja dijagnoze SLE, lečenje je započeto bolusima metilprednizolona, da bi po utvrđivanju stepena bubrežnog oštećenja bila primenjena terapija bolusima ciklofosfamida koja je imala pozitivan učinak na renalnu funkciju, dok je u terapiji održavanja primenjen kortikosteroid. Analizom efekata različitih terapijskih pristupa kod pacijenata sa proliferativnim LN utvrđeno je da tretman sa ciklofosfamidom i kortikosteroidim u kombinaciji nije efikasniji od kortikosteroida u očuvanju bubrežne funkcije ili smanjenju incidencije terminalne faze bubrežne bolesti, ali da njihova kombinacija može smanjiti stopu relapsa LN posmatrano na 48 meseci u poređenju sa samo kortikosteroidom, premda su dokazi ograničeni malom veličinom uzorka [21]. U studiji koja je sistemski procenjivala efikasnost i bezbednost intermitentne intravenozne pulsne terapije različitim dozama ciklofosfamida u lečenju LN, nije bilo očigledne razlike između grupa sa niskim i visokim dozama u efikasnosti lečenja LN, ali je rizik od infekcije značajno smanjen u grupi sa niskim dozama [22].

Pacijenti sa SLE imaju povećane stope kardiovaskularne bolesti iz razloga koji nisu u potpunosti shvaćeni [23]. Doprinoseći faktori uključuju perzistentnu inflamaciju povezanu sa aktivnošću osnovne bolesti, upotrebu glukokortikoida u terapiji i verovatno efekte citokina [23]. Pored ostalih prediktora, visok TA zajedno sa proliferativnim oblicima LN (tip III i IV) sugerisu štetne bubrežne ishode [24]. U smanjenju štetnog uticaja na ishod osnovne bolesti ogleda se i značaj adekvatne regulacije TA.

ZAKLJUČAK

Ova studija ukazuje da u dijagnostičkoj eksploraciji uzroka HTA kod mlađih muškaraca treba obratiti pažnju i na sistemske inflamatorne i autoimune bolesti, kakav je SLE, od kojih inače predominantno obolevaju žene. Razumevanje patofiziologije nastanka HTA ima veliki klinički značaj za pacijente obolele od SLE, kod kojih glavni uzrok mortaliteta i dalje predstavljaju kardiovaskулrane bolesti [25].

Pravovremena dijagnostika i adekvatno lečenje osnovne bolesti mogu spričiti nastanak potencijalno fatalnih komplikacija.

LITERATURA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384(9957):1878-88.
2. Taylor EB, Ryan MJ. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2016;11(1):20-32.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine. 2003;82(5):299-308.
4. Hardt U, Larsson A, Gunnarsson I, Clancy RM, Petri M, Buyon JP, et al. Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):36. Epub 2018 Feb 26.
5. The CL, Phui VE, Ling Gr, Ngu LS, Wan SA, Tan CH. Causes and predictors of mortality in biopsy-proven lupus nephritis: the Sarawak experience. Clin Kidney J. 2018;11(1):56-61.
6. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. Nat Rev Nephrol. 2017;13(8):483-95.
7. Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luo P. Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1175-80.
8. Jang YJ, Stollar BD. Anti-DNA antibodies: aspects of structure and pathogenicity. Cell Mol Life Sci. 2003;60(2):309-20.
9. Teixeira V, Tam LS. Novel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. Front Med. 2018;4:262. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00262/full>
10. Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus - from bench to bedside. Nephrology (Carlton). 2013;18(4):243-55.
11. Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. Hypertension. 2013;62(2):226-30.
12. Wang S, Wu M, Chiriboga L, Zeck B, Belmont HM. Membrane attack complex (mac) deposition in lupus nephritis is associated with hypertension and poor clinical response to treatment. Semin Arthritis Rheum. 2018;17(1). Available from: [http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172\(17\)30640-6/fulltext](http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172(17)30640-6/fulltext).
13. Schwartzman-Morris J, Puttermann C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. Clin Dev Immunol. 2012;2012:604892. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/604892>.
14. Hsu CY, Chiu WC, Yang TS, Chen CJ, Chen YC, Lai HM, et al. Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. Lupus. 2011;20(11):1135-41.
15. Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, et al. Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus. Sci Rep. 2017;7(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16681-y>.
16. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(2):102-10.
17. Mahler M, Bentow C, O'Malley T, Ibarra C, Conklin J, Aure MAR, et al. Performance Characteristics of Different Anti-Double-Stranded DNA Antibody Assays in the Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. J Immunol Res. 2017;2017:1720902. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/1720902>.
18. Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R, Garau M, Coitino R, Alvarez A, et al. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. Kidney Int Rep. 2017;2(5):905-12.
19. Haladjy E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? Reumatologia. 2016;54(2):61-6.
20. Bawazier LA. Current and Emerging Therapy on Lupus Nephritis. Acta Med Indones. 2017;49(4):369-77.
21. Madhok R. Systemic lupus erythematosus: lupus nephritis. BMJ Clin Evid. 2015;2015:1123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684150>.
22. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. Medicine. 2017;96(51). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/12220/Systematic_evaluation_of_different_doses_of.146.aspx
23. Boulos D, Koelmeyer RL, Morand EF, Hoi AY. Cardiovascular risk profiles in a lupus cohort: what do different calculators tell us? Lupus Sci Med. 2017;4(1). Available from: <http://lupus.bmjjournals.org/content/4/1/e000212>.
24. Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R, Garau M, Coitino R, Alvarez A, et al. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. Kidney Int Rep. 2017;2(5):905-12.
25. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. J Rheumatol. 2014;41(4):680-7.

UDK 616.12-008.311-085"1994/2014"
COBISS.SR-ID 262947340

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 1 (2018), str. 31-34.

ŽIVOT SA PAROKSIZMALNOM SUPRAVENTRIKULARNOM TAHIKARDIJOM

THE LIFE WITH THE PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Jokšić Zelić Milena (1), Petrović Radmila (2), Jokšić-Mazinjanin Radojka (3), Saravolac Siniša (3), Berčenji Emilija (1), Španjević Aleksandar (4)

(1) DOM ZDRAVLJA BEČEJ, SLUŽBA HITNE MEDICINSKE POMOĆI, BEČEJ, BRAĆE TAN 3, (2) URGENTNI CENTAR, KLINIČKI CENTAR VOJVODINE NOVI SAD, NOVI SAD, HAJDUK VELJKOVA 1, (3) ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ NOVI SAD, NOVI SAD, VRŠAČKA 28, (4) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET NOVI SAD, NOVI SAD, HAJDUK VELJKOVA 3

Sažetak: UVOD: Učestalost tahikardija zavisi od starosne i polne strukture. Kod mlađih osoba, bez struktturnih oštećenja srca, najčešća dijagnoza je supraventrikularne tahikardije (SVT). CILJ: prikaz prehospitalnog i hospitalnog tretmana pacijentkinje sa paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom (PSVT), kao i kvaliteta života pacijenta sa poremećajem ritma. MATERIJAL I METODE: Istraživanje je retrospektivno i opservaciono. Podaci su prikupljeni iz protokola i elektronskog kartona pacijenta Službe hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Bečej (SHMP DZ Bečej), otpusnih pisama Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici (IKVBV). Obuhvaćen je period od 31. 01. 1994. do 31. 12. 2014. godine. PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja je rođena 1956. godine. Prvi put je primljena u IKVBV 31. 01. 1994. godine. Žalila se na „lupanje srca“ koje se iznenada javilo i trajalo desetak minuta, gušenje i bol u grudima. Urađeno je invazivno hemodinamsko ispitivanje i postavljena je dijagnoza PSVT, a klinički i histološki dijagnoza miokarditisa. Pacijentkinji je rađena prehospitalna medikamentozna konverzija ritma dva do tri puta mesečno u SHMP DZ Bečej, najčešće primenom Presolola. I pored toga, do kraja 2014. godine hospitalizovana je devet puta u IKVBV. Pri svakoj hospitalizaciji žalila se na iste tegobe. Januara 2008. godine urađena je potpuna ablacija spore zone AV čvora. Tegobe su se ponovo javile mesec dana nakon ablacije. Pacijentkinja je u oktobru 2012. godine primljena u IKVBV radi re-ablacji zbog recidiva PSVT-a. Urađeno je elektrofiziološko ispitivanje kojim se nije izazivala tahikardija. Indikovan je dalji medikamentni tretman i pacijentkinja je otpuštena na kućno lečenje. Napadi tahikardija su se i dalje dešavali, i znatno ograničavali fizičku aktivnost pacijentkinje. ZAKLJUČAK: Lečenje pacijenata sa PSVT-om je kompleksno. Zahteva saradnju pacijenta, u smislu redovnog uzimanja terapije, i tima lekara, od izabranog lekara opšte medicine, preko lekara hitne medicinske pomoći do kardiologa primarnog i tercijernog nivoa, kako bi se prekinuli napadi tahikardije što pre. Sve to ima za cilj da se kvalitet života pacijenta održi na visokom nivou. I pored preduzetih mera, ponekad postoji veliki hendikep u obavljanju svakodnevnih obaveza.

Ključne reči: PSVT, medikamentozna konverzija tahikardija, ablacija AV čvora

Summary: INTRODUCTION: The incidence of tachycardia depends on the age and sex. In younger patients without structural heart defects, the most common diagnosis is supraventricular tachycardia (SVT). OBJECTIVE: Report of the pre-hospital and hospital treatment of a female patient with paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT), as well as the quality of life of patients with arrhythmias. MATERIALS AND METHODS: The study was retrospective and observational. Data were collected from protocols and electronic patient records in the Emergency Medical Service of the Health Center Bečej (EMS HC Bečej), discharge summaries from the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica (ICVDV). The study period was from 31 January, 1994 to 31 December, 2014. CASE REPORT: The female patient was born in 1956. She was admitted to the ICVDV on 31 January, 1994 for the first time. She complained of the "heartbeat" that suddenly appeared and lasted for 10 minutes, suffocation and chest pain. Invasive hemodynamic testing was done and PSVT was diagnosed, and a clinical and histological diagnosis of myocarditis. Pre-hospital medication rhythm conversion was done to

Adresa autora: Milena Jokšić Zelić, Dom zdravlja Bečej, Služba hitne medicinske pomoći, Bečej, Braće Tan 3
E-mail: milenajoksic@hotmail.com

Rad primljen: 15.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 09.05.2018.
www.tmg.org.rs

the patient two to three times a month in the Emergency Medical Service HC Becej usually by using Presolol. In addition, by the end of 2014 she had been hospitalized nine times in ICVDV. During each hospitalization she complained of the same problems. In January 2008, she underwent the complete ablation of the slow AV nodal zone. The problems occurred again a month after ablation. In October 2012, the female patient was admitted to ICVDV due to re-ablation caused by PSVT recurrence. Electrophysiological study, which did not cause tachycardia, was conducted. The further medicament treatment was indicated and the patient was discharged from hospital. Tachycardia attacks continued and significantly limited the physical activity of the patient. CONCLUSION: Treatment of patients with PSVT is complex. It requires the cooperation of the patient in terms of taking regular treatment_and a team of doctors, from the selected general practitioners, doctors in the emergency medical services to cardiologists at the primary and tertiary level in order to stop the attacks of tachycardia as soon as possible. All this is aimed at sustaining the patient's quality of life on a high level. Despite the measures taken, there is sometimes a great handicap in carrying out of daily activities.

Key words: PSVT, the medicational conversions of tachycardia, AV node ablation.

UVOD

Paroksizmalna supravenrikularna tahikardija (PSVT) spada u grupu pretkomorskih aritmija i podrazumeva iznenadnu pojavu ubrzanja srčane frekvencije. Uglavnom nastaje zbog postojanja dva funkcionalna puta u samom AV čvoru, u kom dolazi do kružnog kretanja električne draži. Kružno kretanje električne draži ili povećanje automatizma u sinusnom čvoru ili pretkomoroma može biti uzrok nastanka pretkomorskih tahikardijsa [1]. Učestalost tahikardijsa zavisi od starosne i polne strukture. Kod mlađih osoba, bez struktturnih oštećenja srca, najčešća dijagnoza je supraventrikularne tahikardije (SVT) [2]. Prevalenca SVT, prema Marshfield (Wisconsin) Epidemiologic Study Area (MESA) je 2,25 na 1000 stanovnika, dok je incidencija 35 na 100 000 stanovnika godišnje. Žene dva puta češće oboljevaju u odnosu na muškarce [3]. Napad PSVT nastaje naglo, u vidu lapanja srca, može trajati nekoliko minuta ili više sati, pa čak i dana. Prateći simptomi mogu biti: bol u grudima, gušenje, vrtoglavica, sinkopa i srčana dekompenzacija, što takođe zavisi od frekvencije i pridruženih bolesti srca [4].

CILJ

Prikaz prehospitalnog i hospitalnog tretmana pacijentkinje sa paroksizmalnom supravenrikularnom tahikardijom (PSVT), kao i kvaliteta života pacijenta sa poremećajem ritma.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je retrospektivno i opservaciono. Obuhvaćen je period od 31. 01. 1994. do 31. 12. 2014. godine. Podaci su prikupljeni iz protokola i elektronskog kartona pacijenta Službe hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Bećej (SHMP DZ Bećej), otpusnih pisama Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici (IKVBV), o vitalnim parametrima (TA, SpO₂, frekvenci), EKG zapisima, primjenjenoj terapiji, učestalosti recidiva, najčešće primjenjivanoj terapiji od strane lekara SHMP, kao i o broju hospitalizacija u IKVBV Sremska Kamenica.

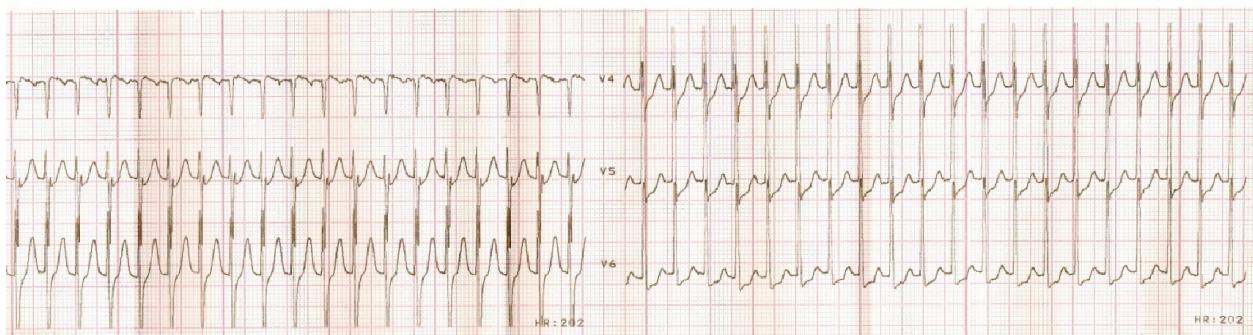
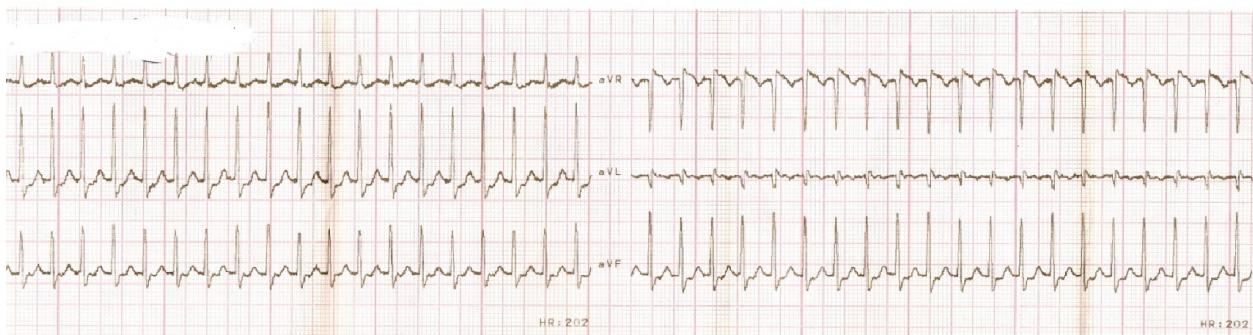
PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja je rođena 1956. godine. Prvi put je primljena u IKVBV 31. 01. 1994. godine. Žalila se na „lupanje srca“ koje se iznenada javilo i trajalo desetak minuta, gušenje i bol u grudima. Urađeno je invazivno hemodinamsko ispitivanje i postavljena je dijagnoza PSVT, a klinički i histološki dijagnoza miokarditisa. Lečenje je započeto sa 2 mg Prednisolona na 1 kg TT, a smanjuje se do doze održavanja 0,2 mg/ kg TT. Pacijentkinja se otpušta sa savetom za dalji higijensko dijetetski režim života, i detaljnom šemom imunosupresivne terapije, zatim Amiodaron tbl. 2x 1/2, Verapamil tbl. 80 mg 3x1. Kontrola zakazana za šest meseci. U periodu od januara 1994. godine do marta 1996. godine pacijentkinja je u IKVBV Sremska Kamenica hospitalizovana četiri puta, terapija antiaritmicima zasniva se na Verapamilu i Amiodaronu samo uz izmenu doze. Decembra 2000. godine terapija je promenjena i uveden je

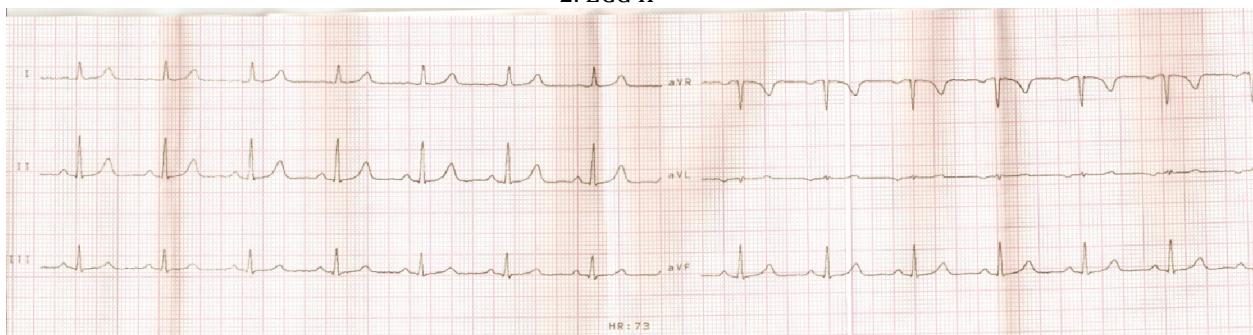
samo Propranolol tbl. 80mg 2x1. U julu 2001. godine pacijentkinja je ponovo hospitalizovana, nalaz elektrofiziološkog ispitivanja ukazuje na urednu funkciju sinusnog čvora i AV nodusa (Wenckebach nastupi pri frekvenci stimulacije 160/min.), a PSVT i ventrikularne tahikardije tada nisu provocirane, uvodi se u terapiju Amiodaron tbl. 1x1 i Presolol tbl. 100mg 1x1/4. Pacijentkinji je radena prehospitalna medikamentozna konverzija ritma dva do tri puta mesečno u SHMP DZ Bečeji najčešće primenom Presolola amp. 5mg/5ml, 1-2 ampule (EKG I i II). I pored toga, do kraja 2014. godine hospitalizovana je devet puta u IKVBV. Pri svakoj hospitalizaciji žalila se na iste tegobe. Januara

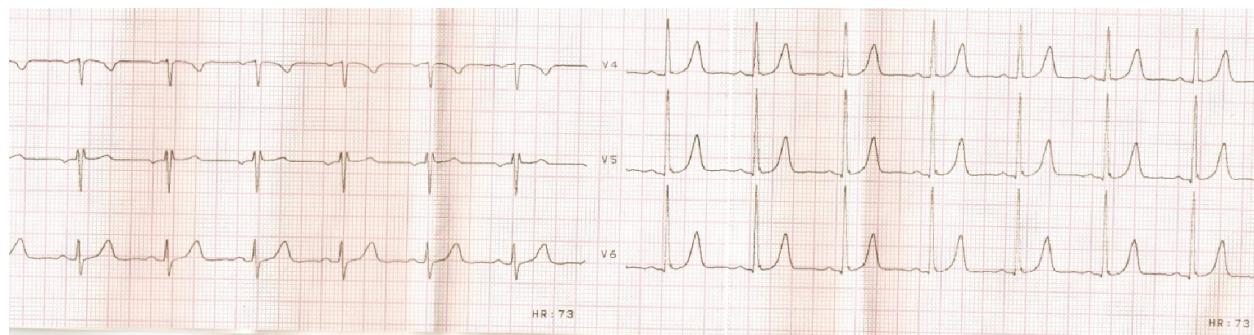
2008. godine urađena je potpuna ablacija spore zone AV čvora. Tegobe su se ponovo javile mesec dana nakon ablacije. Pacijentkinja je u oktobru 2012. godine primljena u IKVBV radi re-ablacija zbog recidiva PSVT-a. Urađeno je elektrofiziološko ispitivanje kojim se nije izazivala tahikardija. Indikovan je dalji medikamentni tretman i pacijentkinja je otpuštena na kućno lečenje. Napadi tahikardija su se i dalje dešavali, i znatno ograničavali fizičku aktivnost pacijentkinje. Pacijentkinja je penzionisana 2009. godine sa 35 godina radnog staža. Radila je u fabrici za preradu povrća, težak fizički posao.

1. EKG I
2. ECG I



2. EKG II
2. ECG II





DISKUSIJA

Poremećaji srčanog ritma se sa lakoćom otkrivaju na EKG-u, promena srčane frekvencije uvek prisutna i jasna. Najčešća promena na EKG-u je depresija ili elevacija ST segmenta, zatim promene P i T talasa, dok druge promene: reducirani R zubac, izmenjen QRS kompleks, delta talas pokazuju varijabilne vrednosti [5].

Najučestaliji prateći simptomi poremećaja ritma su lupanje srca-palpitacije, anginozni bol, otežano disanje, slabost, malaksalost, zujanje u ušima, mučnina i gubitak svesti. To znači da su simptomi brojni, mogu sejavljati polagano i podmuklo, ali i naglo, brzo i iznenada, tako da je i njihova učestalost određena opštim stanjem bolesnika ili nekim drugim vodećim oboljenjem [6].

Prema preporukama iz 2003. godine, za kontrolu frekvencije komora kod pacijenata sa SVT, mogu se koristiti: Adenosin (klasa I, nivo dokaza B), antagonisti kalcijumskih kanala (klasa I, nivo dokaza B), beta blokatori (klasa IIb, nivo dokaza C), Amiodaron (klasa IIb, nivo dokaza C) i Digoksin (klasa IIb, nivo dokaza C).

ZAKLJUČAK

Lečenje pacijenata sa PSVT-om je kompleksno. Zahteva saradnju pacijenta u smislu redovnog uzimanja terapije sa jedne strane i tima lekara od izabranog lekara opšte medicine, preko lekara hitne medicinske pomoći do kardiologa primarnog i tercijernog nivoa kako bi se prekinuli napadi tahikardije što pre. Sve to ima za cilj da se kvalitet života pacijenta održi na visokom nivou. I pored preduzetih mera, ponekad postoji veliki hendikep u obavljanju svakodnevnih obaveza.

LITERATURA

- Anderson RH, Becker AE, Wenink AC. Development of the conducting tissues. In: Roberts NK, Gelband H, editors. Cardiac Arrhythmias. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977.p. 91-143.
- Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. J Am Geriatr Soc. 2001;49(6):763-70.
- Orejarena LA, Vidaillet H, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. J Am Coll Cardiol. 1998;3(1):150-7.
- Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS, Harrison's Principles Of Internal medicine: 16th ed. New York: McGraw-Hill ; 2004.
- Sobbootta: Atlas der Anatomie des Menschen, Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1995.
- Antić R, Hadži-Tanović V. Bolesti srca-savremena praksa. Beograd: Internacionalna klinika za srce „dr Hadži-Tanović“;1997.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb sajtovima, uključujući i veb sajt ICMJE: www.icmje.org, kao i na: www.tmg.org.rs/saradn.htm

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju (izuzimajući zbornike).

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

TEHNIČKI ZAHTEVI

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

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

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

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

OBIM RUKOPISA

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

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

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

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene culture rasvetjavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

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

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

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

PRIPREMA RUKOPISA

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

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

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

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabrala prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

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

Organizacija kao autor:

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

Nisu navedeni autori:

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

Volumen sa suplementom:

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

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

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

Urednik(ci) kao autori:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Saopštenja sa sastanaka:

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

Članci sa konferencija:

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

Disertacija:

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

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

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

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

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

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

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

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>



"Zimski pejsaž" - Mila Bastać (2017)